

Ağız kuruluşunun etiolojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım

A. Diljin Keçeci, Feyza Özdemir

Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi AD, Isparta

Özet

Ağız kuruluşu, hastaya ait subjektif rahatsızlık yaratmasının yanı sıra tükürüğün fizyolojik yıkama etkisinin ortadan kalkması ve ağız florasında ortaya çıkan değişikliklerle diş çürüklerinde anlamlı düzeyde artışa neden olur. Bu nedenle ağız kuruluşuna neden olan hastalıklar ve ilaç kullanımının veya radyoterapinin etkilerinin bilinmesi bu terapiyi yapan hekim ve dişhekiminin önemli bir sorumluluğudur. Bunun yanında hastaların oral hijyen şartlarının iyileştirilmesi ve ağız kuruluşunu önleyici tedaviler konusunda bilgilendirilmeleri gerekir.

Anahtar kelimeler: ağız kuruluşu, etioloji, kemoterapi, radyoterapi, pilokarpin, tükürük destekleyiciler

Abstract

Contemporary approach to the etiology and therapy of xerostomia

It is well known that xerostomia causes subjective discomfort of the patient and also alterations of oral microflora due to loss of washing effect of saliva resulting in a significant caries incidence. Therefore, the knowledge on the effects of diseases, medications or radiotherapy which cause xerostomia is an important responsibility of both, for a physician or dentist. Besides, patients should be informed about the change of oral hygien conditions and preventive measures against xerostomia.

Key words: Xerostomia, etiology, chemotherapy, radiotherapy, pilocarpin salivary substitutes

Günümüzde ağız kuruluşunun etiolojisi ve tedavisi

Ağız kuruluşu ya da kserostomi ciddi bir hastalığın veya bazı ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkabilen aşırı tükürük azalmasıdır. Ağız kuruluşu nedenleri arasında Sjögren sendromu (SS) gibi tükürük bezlerini içeren hastalık, kontrol altına alınamayan diyabet, baş boyun bölgesi radyoterapisi, kemoterapi ve kullanılan diğer ilaçlar (atropin, antihistaminikler) sayılabilir (Tablo I). Baş boyun bölgesindeki bir yaralanma tükürük bezlerinin tükürük üretiminde ve salgılamasında etkili sinirleri hasara uğratabilir. Çoğu kez tükürük akışının değiştiğine dair bir kanıt olmasa da hasta ağız kuruluşundan şikayet edebilir. Bu durum psikolojik faktörlere de bağlı olabilir (1).

Tablo I. Uzun süreli ağız kuruluşunun sebepleri

İatrojenik	Tükürük bezlerinin hastalığı	Nadir sebepler
- ilaçlar - lokal radyasyon - kemoterapi - kronik greft versus host hastalığı	- Sjörgren sendromu - Sarkoidosis - HIV hastalığı - Hepatit C virüs enfeksiyonu - Sistik fibrozis - Diabetes mellitus	- Diğerleri - Amiloidosis - Hemokromatozis - Wegener hastalığı - Diğerleri

Yazışma Adresi: Yrd. Doç Dr. A. Diljin Keçeci
Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Diş Hastalıkları Ve Tedavisi AD 32200, Çünür/ISPARTA
Tel: 0246 211 3229 Fax: 0246- 237 06 07
E-posta: diljink@med.sdu.edu.tr

Normal bir birey 24 saat içinde en az 500mL tükürük üretir. Bu süre içindeki tükürük akış miktarları bireyin fizyolojik durumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Dinlenme halinde stimüle olmayan tükürük akışı 0.3 mL/dak, uyurken 0.1 mL/dak, çiğnerken ve yemek yerken 4-5 mL/dak'ya yükselir. İçerdiği sodyum ve klor iyon konsantrasyonuna bağlı olarak tükürük her zaman plazmaya göre hipotoniktir. Salgı akış miktarı arttıkça tükürüğün tonisitesi yükselir. Tükürük bezi sekresyonu otonom sinir sistemi kontrolündedir. Tükürük birbirinden bağımsız mekanizmalarca salınan iki komponentten oluşmaktadır. Birincisi parasempatik stimülasyon tarafından üretilen ve iyonları içeren sıvı komponent, ikincisi sempatik stimülasyona cevap olarak asini sekretör veziküllerden salınan protein komponentidir. Tükürük bezlerine hem sempatik hem de parasempatik sinirlerin eksitasyonu tükürük sekresyonunu başlatır, ancak parasempatik sinirlerin etkisi daha güçlü ve daha uzun sürelidir (1). Potasyum (K⁺) ve bikarbonat (HCO₃⁻) sekresyonunun artmasıyla tükürük bezi kanallarından kolinerjik ve adrenerjik agonistler salınır. Seröz asiner hücrelerdeki bikarbonat, asetilkolin, norepinefrin, substance P ile vazoaaktif intestinal polipeptitler spesifik sinir uçları tarafından salınırlar, sonuçta

amilaz ile tükürük akışını artırır. Asetilkolin, substance P ve norepinefrin α reseptörleri üzerine etki ederek seröz asiner hücrelerdeki kalsiyum iyon konsantrasyonunu artırır, bu da düşük amilaz konsantrasyonlu aşırı sekresyona neden olur. Buna karşın, norepinefrin β reseptörleri üzerine etki eder ve vazomotor intestinal polipeptid asiner hücrelerdeki adenozin monofosfat konsantrasyonunu yükselterek amilazdan zengin sekresyon oluşturur (2). Özetle, parasempatik stimülasyon düşük protein konsantrasyonlu bol tükürük oluştururken, sempatik stimülasyon protein içeriği yüksek daha az miktarda tükürük oluşturarak kuruluğa yatkınlık yaratabilir (3).

Uzun Süreli Ağız kuruluğunun Etiyolojisi

Uzun süreli ağız kuruluğunun bir çok sebebi vardır, ancak ilaca bağlı ağız kuruluğu oldukça yaygındır (4).

İyatrojenik

İlaçlar : Ağız kuruluğu, tükürük bezlerini etkileyen ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan yaygın bir durumdur. Ağız kuruluğu 500'den fazla ilaçla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca sinerjik etkileri ilaçların özellikle yaşlı hastalarda birlikte kullanılması nedeniyle ağız kuruluğu yaygın bir problem olarak ortaya çıkmaktadır (5,6).

Ağız kuruluğuna neden olan ilaçların etki mekanizması antikolinergik ya da semptomimetik etkidir. Trisiklik antidepresan içeren ilaçlar, antipsikotikler, benzodiyazepinler, atropinikler, betablokörler ve antihistaminler ağız kuruluğuna neden olan en yaygın ilaçlardır (4). Trisikliklere göre daha düşük antikolinergik etkilere sahip olduğu söylenen serotonin alıcı inhibitörler bir miktar ağız kuruluğuna neden olabilir. Omeprazol HIV proteaz inhibitörleri, nükleosit analogu HIV reverse transkriptaz inhibitör didanosin, transpiyum klorit elliptynyum, tramadol ve yeni jenerasyon antihistaminikler dahil bazı yeni ajanlar ağız kuruluğuna sebep olabilirler (Tablo II) (5-16).

Tablo II. Ağız kuruluğuna neden olan ilaçlar

Antikolinergik etkili ilaçlar	Sempatomimetik etkili ilaçlar	Diğer ilaçlar
- Atropin ve analogları - Trisiklik antidepresanlar - Serotonin reuptake inhibitörleri - Antimimetikler antipsikotikler	- Dekonjestanlar - Bronkodilatörler - Amfetaminler	- Lityum - Omeprazol - Oxibutinin - Disopiramid - Dideoxinosin - Didanosin - Diüretikler - Proteaz inhibitörleri

İlaça bağlı ağız kuruluğunda, genellikle doz artımıyla ağız kuruluğu arasında yakın ilişki vardır. Bununla beraber ilaca bağlı olmayan sebepler de ağız kuruluğu semptomları verebilirler. Örneğin anksiyete ya da depresif durumdaki hastalar ilaç tedavisi olmadığı halde ağız kuruluğundan şikayet edebilirler.

Radyasyon : Tükürük bezi dokuları radyasyona karşı oldukça hassastır. Nazofarenks kanserli hastaların incelendiği bir çalışmada radyoterapi sonrası hastaların %80'inde ağız kuruluğu saptanmıştır (17). Parotis bezi en fazla hasar gören bezdir (18,19). Ağız kuruluğu derecesi tükürük dokularının radyasyona maruz kalma derecesine bağlıdır (20). Parsiyel olarak radyasyon almış bezlerde tam olarak radyasyon almış bezlere göre daha fazla tükürük akışı mevcuttur. Yirmi Gy'nin altındaki radyasyon dozu tek doz olarak verilirse tükürük akışında kalıcı hasara neden olabilir. Elliiki Gy'in üzerindeki dozlarda tükürük disfonksiyonu ciddidir. Altmış Gy-70 Gy dozluk oral karsinoma tedavileri radyasyonun ilk haftasında tükürük akışında hızlı bir düşüşe neden olabilir ve tükürük salgısında %95'lik azalmayla sonuçlanır. Radyasyonun 5. haftasında neredeyse tamamen kesilir ve nadiren tam olarak iyileşir. Hem dinlenme hem de stimülasyon anındaki akış inhibe olmuştur bununla beraber radyasyon almamış tükürük bezi dokusunda kompanse edici hipertrofi birkaç hafta sonra başlar ve yıl boyu sürer. Ağız kuruluğunun azalmasında çok kısıtlı bir etkisi vardır.

Çevresel radyasyon uygulaması tükürük akışını %30-40, tek taraflı %50 - %60, çift taraflı ise %80 oranında azaltabilir (20). Örneğin tükürük bezi tümörlerinde, kontrolateral tarafta bulunan bez radyasyondan korunarak ağız kuruluğunun artması önlenir. Nazofarenkse radyoterapi uygulanması ise her iki parotis bezine zarar verecek ciddi ve kalıcı ağız kuruluğuna neden olmaktadır. Oral kanserlerin tedavisinde kullanılan radyasyon alanlarında normalde parotis bezinin en az bir bölgesi etkilenir ve bu nedenle ağız kuruluğu çok ciddi olmayabilir (18). Kon radyasyon tekniğindeki en son gelişmeler istenmeyen

radasyonu azaltarak çift yönlü tükürük salgısını sağlamaktadır. Tiroid hastalıklarında kullanılan radyoaktif iyot gibi diğer radyasyon kaynakları da tükürük hasarına neden olabilir (21).

Kemoterapi: Çeşitli maligniteler kemoterapi ile ya da radyasyon ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilir (22). İleri evre kanserli 127 hastada yapılan bir çalışmada, ağız kuruluğu dördüncü en yaygın semptom olarak bulunmuş (%78 hastada) ve ağız kuruluğu derecesi toplam kemoterapötik ilaç kullanımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Bu çalışmada, ağız kuruluğunun ciddiyeti, oral rahatsızlığın ciddiyetiyle, tat almada farklılık, çiğnemede zorluk (disfaji) ve konuşmada zorluk (disfoni) ile korrelasyon göstermekteydi.. Kanser için kullanılan ilaçlar tükürüğü kalınlaştırabilir, ağzın kuru hissedilmesine sebep olabilirler. (24) Oniki hafta süreyle selektif olarak aşırı dozda cisplatin ve radyoterapi gören baş boyun yassı epitel hücreli karsinomlu 50 hastanın %65'inde ağız kuruluğu rapor edilmiştir (25). Bir invitro çalışmada, kemoteropatik sitokinlerin insan tükürük hücre tabakasında belirgin inhibitör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (26).

Kronik Greft-Versus-Host hastalığı (kGVHH); Ağız kuruluğu kGVHH' nin en belirgin komplikasyonudur (27-32). Oral mukozanın yassı hücreli epitel ve tükürük bezinin epitel bu hastalığın ilk devresinde etkilenir. Bir çalışmada, parotid tükürük akış miktarlarındaki uzun süreli azalma ile tükürüğün kimyasal kompozisyonundaki değişim (örn: Na iyonu azalmış K iyon konsantrasyonu artmıştır.) ve histopatolojik bulgular (bezlerin fibrozisi) arasında korelasyon bulunmuştur.

Tükürük Bezi Hastalıkları

Sjörger Sendromu (SS), özellikle göz ve ağız gibi bölgelerde kuruluk semptomlarına önderlik eden ekzokrin bezlerin enflamasyonu ile karakterize kronik multi sistem immün mediatör hastalığıdır (33,34). Gözde ve ağızda yan etkiler ve semptomların görüldüğü formu primer SS olarak sınıflandırılır, yada ağız kuruluğu, kseroftalmi ve bağ dokusu hastalığı olan romatoid artrit ya da sistemik lupus eritamatozus (SLE) ile birlikte görülen form ise sekonder SS olarak isimlendirilir.

Sarkoidozis : Hastaların %9'unda kronik sarkoidozis ağız kuruluğunu ve tükürük bezindeki büyümeyi artırabilir, sıklıkla Heerfordt's sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkar (35). Son çalışmalar ağız kuruluğu ve kseroftalmi derecelerinin SS ile ve

sarkoidozis hastalarında aynı olduğunu, bununla beraber parotid bez genişlemesinin daha sıklıkla sarkoidoziste rastlandığını göstermiştir. (36), HIV hastalıklar: HIV enfeksiyonu olan yetişkin ve çocuklarda, tükürük bezi hastalıklarında %4'den %8'e varan artış gözlenir. HIV enfeksiyonundaki tükürük bezi hastalıklarının klinik görünümü şu şekildedir : HIV tükürük bezi hastalığı, ağız kuruluğu ve tükürük bezinde genişlemeyle birliktedir; Kaposi sarkomu ise tükürük bezi genişlemesine neden olur. HIV tükürük bezi hastalıkları (HIV-TBH) rekürrent veya inatçı major tükürük bezi genişlemesi ve ağız kuruluğuyla karakterize bir hastalıktır. Parotis bezleri, sıklıkla belirgin bilateral genişleme ile en çok etkilenen bezlerdir. HIV-TBH, yetişkinleri %8 oranında etkiler (çocuklarda daha sık rastlanabilir) ve dünya çapında yaygındır (37,38).

Ağız kuruluğunun klinik önemi

Uzun dönem kserostiminin ağız bulguları Tablo III'de özetlenmiştir. Ağız kuruluğu rahatsız edicidir ve eğer uzun süreli olursa yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (39,40). SS'e bağlı ağız kuruluğu dizartri ve disfajiye neden olabilir. Primer SS'li hastalarda ağız kuruluğunun yaşam kalitesi üzerine etkilerini gösterebilmek için sağlıklı insanlarla kıyaslanmış ağız kuruluğunun yaşam kalitesini çok düşürdüğü belirlenmiştir (41-43) (Resim 1a, b).

Tablo III. Uzun süreli ağız kuruluğunun oral bulguları

- Çürük görülme sıklığında artış (özellikle servikal çürüklerde)
- Akut gingivite eğilim
- Dizartri (eklem disfonksiyonuna bağlı kekemelik)
- Disfaji (yutma güçlüğü)
- Dysgeusia (Tat duyusu bozukluğu, metalik tat)
- Kandidal enfeksiyona eğilim (örn: akut psödomebranöz kandidiazis, median rhomdoid glossitis, protez stomatiti, angular chelitis)
- Dilde yanma hissi, dil papillalarının azalması
- Oral mukozada acı
- Kuru, acı, çatlak dudaklar
- Tükürük bezlerinde büyüme

Uzun süreli ağız kuruluğunun incelenmesi

Uzun süreli ağız kuruluğunun tetkiki bir dizi klinik, radyolojik ve laboratuvar testlerine dayanır. Kesin teşhis için anamnez ve klinik muayenenin yanı sıra hematoloji, biokimya, immünoloji, görüntüleme, histoloji gibi spesifik tetkikler de kullanılabilir.

Uzun süreli ağız kuruluğunun tedavisi

Ağız kuruluğu tedavisi için kuruluğa sebep olan etkenlerin bilinmesi gerekmektedir. Örneğin SS gibi nedenlerle oluşan ağız kuruluğunu teşhis edebilmek tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Dokular kuru, soluk yada kırmızı ve atrofik olabilir. Dil papilladan



Şekil 1. Kliniğimize başvuran, baş- boyun radyoterapisi almış bir hastanın ağız içi bulgularında, ağız kuruluğu, mukozit., yaygın kole çürükleri, atrisyon ve ...dikkati çekmektedir. (a-palatinal görüntü, b-vestibüler görüntü)

Yakın geçmişe dek uzun süreli ağız kuruluğu (kserostomi) tedavisi, ağız kuruluğuna neden olacak ya da ağırlaştıracak faktörlerden kaçınmaya, tükürük yerine geçebilecek materyallerin uygulanmasına dayanmaktaydı (45). Bununla beraber lokal tedavilerin etkisi kanıtlanmamıştır. Uzun süreli ağız kuruluğu tedavisi ile ilgili temel yaklaşımlar Tablo V de özetlenmiştir. Tedavi için kullanılan ajanlar:

Topikal ajanlar

Geleneksel olarak ağız kuruluğu tedavileri tükürük yerine geçen ajanlarla sağlanan palyatif yöntemlere odaklanmıştır, ancak bunların çiğneme süresince ağızdan uzaklaşması sebebiyle etki süreleri kısadır ve ayrıca tükürüğün koruyucu etkisinden yoksundurlar (46). Tükürük yerine geçen ajanlar oral dokuların ıslaklığını sağlayarak ağız sağlığının ve fonksiyonunun idamesini sağlarlar. Şekersiz sakızlar ve bonbonlar tükürük üretimini artırmaya yardımcı olabilirler, ancak kullanımları bazı hastalarca zahmetli bulunabilir. (46). Şekersiz sıvıların sık alınması yardımcı olabilir (43). Remineralize etkili bir tükürük yerine geçen ajan dentin ve mine üzerine etkili olabilir ve ağız kuruluğunun oral bulgularını uzun süreli rahatlatıcı etki sağlayabilir (47). Jel formundaki yıkayıcı ajanlar, ağız gargaraları, pastiller ve diş macunları kullanılabilir, farklı sonuçlarda ağız kuruluğu semptomlarını rahatlatırlar (48-50). Yıkayıcı ajanların kalitesi hastanın toleransını, ağız kuruluğu ciddiyetinin azalması ve tat duyusunun düzenlenmesi sayesinde artırır (51). ve bu ajanların kullanılmasına

Tablo IV: Ağız kuruluğu problemi olan hastalara üç tip preparat reçete edilebilir.

Tükürük destekleyiciler	Tükürük uyarıcılar	Çürük önleyiciler
<p>Sodyum karboksimetil selüloz içerikli preparatlar, Her ihtiyaç hissedildiğinde bir kere çalkalanır.</p> <p>Tükürük destekleyiciler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Optimoist - Mouthkate - Xero-lube - Salivart - Moi-stir - Orex <p>Nemlendiriciler</p> <ul style="list-style-type: none"> - adaçay içerikli - Oral Balance 	<p>Pilokarpin HCl solüsyonlar, Günde 4defa 1 çay kaşığı</p> <p>Pilokarpin HCl 5 mg tabletler, Günde 3 defa 1 tablet</p> <p>Bethanechol (Urecholine) 25 mg tabletler, Günde 3 defa 1 tablet</p>	<p>Kalay florid jeller, Plak içine 5-10 damlala sürülerek günde 5 dakika dişlere uygulanır.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flo Gel - True Gel - Nova Gel - Omni Gel - Gel-Pro - Control - Perfect Choise - Basic Gel - Gel-Tin

yoksun, atrofik, fissürlü ve enflame olabilir. Gingival marjinde ve ekspoz kök yüzeyinde çürükler mevcut olabilir. Oral mukozanın nemliliğini devam ettirmek, çürüklerden ve kandida enfeksiyonlardan korumak ve palyatif rahatlama sağlamak için tükürük stimülasyon ve destekleme tedavileri uygulanır (Tablo IV) (44).

devam edilmesi ile, artırır. Bazı kabul edilen tescilli markalar Luborant (Antijen, UK), Saliva Orthana (AS Pharma, İsveç), Salivace, ve Oral Balance (Anglian, UK) gibi radyasyon ya da SS kaynaklı ağız kuruluğuna karşı onaylanmış içeriklere sahiptirler(52). Bazıları, dişlerde demineralizasyona neden olduğu için dişli hastalarda uygun değildir.

Tablo V. Ağız kuruluğu olan hastaların ağız bakımı

Oral hijyen	Protezler	Antifungallar	Tükürük yerine geçen topikal ajanlar	Sistemik tedavi
- Plak kontrolü - Oral hijyen eğitimi - Diyet önerileri - Klorheksidinli gargaralar - Florlu gargaralar ve jeller	- İyi uyumlu olmalı - İmplanttan kaçınılmalı - Protez hijyeni öğretilmeli	-Nistatin pastil - Mikanozol - Ampoterisin	-Şekersiz sakızlar - Bonbon şekerler - Ağız nemlendiricileri - Alkalen tuzlu su	- Pilokarpin - Cevimeline - Bethanechol - Diğerleri

Tükürük uyarıcı pastiller (Saliviks, Provalis, UK) mesane düz kası (detrusor) düzensizliği için oksibutinin klorid kullanan hastalarda görülen ağız kuruluğunda yardımcı tedavide yararlı gibi görünürler, çünkü yüksek dozdaki oksibutinin tolere edilmesine izin verirler (53).

Bir çalışmada, müsün sprey radyasyon tedavisi gören yetişkin bireylerde ağız kuruluğuna karşı yararlı bulunmuştur (54). Topikal oral nemlendiricilerle yapılan son bir çalışmanın sonuçları, SS ve baş boyun kanser tedavisi için radyasyon alan hastalarda ağız kuruluğu semptom ve belirtilerinde belirgin düzeyde subjektif ve objektif düzelme olduğunu göstermiştir (55). Standart nemlendirme ve yüksek ısının yanı sıra aşırı doyurulmuş nemlendirme minimal yarar sağlayabilir (56). Tükürük yerine geçen madde ihtiva eden ve ağız içine yavaşça kayganlaştırıcı salan bir intraoral aygıt, ağız kuruluğu problemi olan hastalar tarafından tek başına lubrikant kullanımına göre daha kabul edilir olarak saptanmıştır (57).

Sistemik Ajanlar

Kolinerjik Agonistler: Muskorinik M3 reseptörlerinin ağızdan alınan agonistleri (pilokarpin, cevimeline) ABD Yiyecek ve İlaç Yönetimi tarafından tükürük sekresyonunu artırıcı olarak kabul edilmiştir. Muskorinik agonistlerin en son geliştirilmiş hali immün ve nöroendokrin sistem arasındaki ilişkiyi tanımda önemli bir basamak olarak görev yapmaktadırlar (58). Tükürük stimülasyonu için kolinerjik ajan kullanımı her zaman için cazip bulunmuştur. Son on yılda, sistemik pilokarpin baş boyun bölgesinden radyoterapi görmüş sekonder ağız kuruluğu problemi olan hastaların tedavisinde anlamlı etkisinin olduğu, daha sonraları SS hastalarına potansiyel yarar sağladığı bulunmuştur. Pilokarpin ve tükürük akışımının situmulasyonu ile ilgili ajanların kullanımıyla SS tedavi stratejisinde önemli gelişmeler sağlanabilir (59).

Sistemik pilokarpin özellikle tükürük bezlerini hasara uğratan radyasyon tedavisinden sonra oluşan ağız kuruluğu ve SS'den kaynaklı ağız kuruluğunu önlemede kabul görmüştür (20). Pilokarpin

gastrointestinal kanalda emilir ve plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1 saatte ulaşır. Pilokarpin akciğerlerde metabolize edilir ve böbreklerden yarılanma süresi eliminasyonu ile yaklaşık 1 saatte ekstrakte edilir (60). Sistemik pilokarpin eksokrin bez sekresyonunu artıracaktır ve ayrıca onun diğer kolinerjik faaliyetini yansıtan ters yan etkilerin düzenlenmesine neden olacaktır. Tipik yan etkileri terleme, baş ağrısı, mide bulantısı, hafif abdominal ağrı ve gastrointestinal bozukluk, üriner sıklık, soğuk algınlığı ve grip benzeri semptomlar, rinit, hararet, gözyaşı salgısında artış ve kalp çarpıntısıdır. Bununla beraber bunların bazıları sıklıkla meydana gelmesine rağmen hasta uyumunu ve tedavisini nadiren etkiler (61). Bugüne kadar olan klinik deneyimler pilokarpinin, güvenli ve herhangi bir ciddi yan etkisi taşıflaksi veya ilaç etkileşimleri olmayıp iyi tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (62). Ne yazık ki, sistemik pilokarpinden solunum rahatsızlığı olan (örn; astım, kronik bronşit ve kronik obstruktif pulmoner hastalık gibi) ve anti hipertansif ilaç kullanan hastalardan sakınmak gerekir, çünkü belirgin ilaç etkileşimleri bildirilmemesine rağmen beta-blokörlerle etkileşimler olası görülmektedir (20).

Radyasyona bağlı ağız kuruluğu tedavisinde pilokarpin kullanımı

Kısa süreli baş boyun radyoterapisinde, eğer radyasyon major tükürük bezlerini içerirse belirgin ağız kuruluğuna ve asiner tükürük bezlerinin hasarına yol açabilir (25, 63). Bunun için bezlerin direkt irradyasyonunu minimuma indirmek gerekir. Üçüncü fazdaki randomize bir çalışmada, amifostinenin irradyasyondan önce intravenöz verilmesinin radyasyon sebepli ağız kuruluğunun ciddiyetini azaltabileceği ileri sürülmüştür (64). Diğer bir çalışmada da 25 hastaya baş boyun bölgesi radyokemoterapisinden (60 Gy radyasyon dozu ve 2 döngülü karboplatin uygulamasından) önce 500 mg doz amifostinin uygulandığında radyasyonla ilişkili ağız kuruluğunu da içeren toksisiteelerde belirgin azalma gösterilmiştir (65). Bununla beraber daha ileri

çalışmalar amifostinin, radyasyona bağlı toksisiteye karşı yararını da ortaya çıkarmıştır(66). Radyasyon tedavisinden sonra ağızdan alınan pilokarpinle ilgili az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmaların sonucu, pilokarpinin radyasyona bağlı ağız kuruluğunun ciddiyetini azaltacağını göstermiştir (67-69). Daha sonraları bir dizi çift kör randomize ve kontrollü çalışma oral ya da yüksek dozlu topikal pilokarpinin, radyasyonla ilişkili ağız kuruluğu ve ilgili semptomların sıklığını ve ciddiyetini azaltacağını göstermiştir (70-75). Pilokarpinin optimal günlük dozu; günde 4 ks 5 mg veya 3 ks 10 mg dır ve genelde iyi tolere edilir. Pilokarpin en az 8-12 hafta reçete edilmelidir fakat bu ajanın radyasyon tedavisinden sonra tükürük bezinin tam iyileşmesini beklemek için uzun dönem kullanılması gerekmektedir (20,75) Oral pilokarpin kullanımı sonrası klinik yarar tükürük salgısına her zaman yansımayaabilir (75). Hastalara göre klinik cevap değişebilir ve 99m technetium perchednetate sintigrafi ile önceden tahmin edilemez fakat bu, hasta çoğunluğunun tedavinin ilk 12 haftası boyunca pilokarpinin klinik yararından memnun olmasıyla ölçülebilir (76-78). Pilokarpin radyasyon tedavisinden sonra 7 aya kadar tükürük sekresyonunda artış gösterdiği için radyasyon tedavisinden önce veya tedavi boyunca pilokarpin kullanımının radyasyon sebepli ağız kuruluğunun ciddiyetini azalttığı düşünülmektedir (63,79,80).

Pilokarpin radyasyon nedeniyle tamamen zarar görmüş bezlerin fonksiyonunu artıramaz fakat minör bezlerin fonksiyonunu artırabileceği gözlenmiştir çünkü minör tükürük bezleri major bezlere göre radyasyondan daha az etkilenir(72).

Brachterapy doğrultusunun yerleşimiyle ilişkili olarak, damakta veya herhangi bir bölgedeki minör tükürük bezleri ful doz radyasyondan korunabilir (78-81). Pilokarpin oral sprelerin etkili olduğu bildirilmekle birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (81). Bununla beraber sınırlı etkinliği ve yan etkileri nedeniyle diğer lokal tedaviler, pilokarpinin devamlı kullanımını yerine denemelidir (82). En son çalışmalarda, baş boyun kanser radyasyonu boyunca pilokarpin uygulandığında radyasyon sebepli ağız kuruluğuna hiçbir yararlı etki sağlamadığı sonucuna varılmıştır (83).

Tükürük stimülasyonu için diğer yöntemler

Sakızlar

Tükürük akış oranını artırabilirler, ancak bu geçici bir çözümdür ve total protez kullanan hastalarda uygun değildir (84). Ağız gargaraları, diş macunları

ve sakızların kombine edildiği bir çalışmada radyasyon sebepli ağız kuruluğunun çoğu semptomunda düzelme kaydedilmiş ve diğer bir çalışmada ağız kuruluğu tedavisinde sakızların yapay tükürükten daha etkili olduğunu göstermiştir (85,86). Bununla beraber, bu konuyla ilgili daha ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elektrositumulasyon

SS'li bazı hastalarda kullanılmış ve tükürük akış hızını artırdığı gözlenmiştir (87).

Akupunktur

Radyasyona bağlı ağız kuruluğu olan fakat SS olmayan hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları akupunkturun tükürük akış miktarını SS li hastalarinkinden daha fazla artırdığı ileri sürülmüştür(88-92). Akupunkturun palyatif tedavi gerektiren bazı hastalarda semptomatik ilerleme sağladığı (93) ve haftalık ve aylık seansların takip etmesinin yararlı olacağını bildirilmiştir (94).

Diyet Desteği

Bir plasebo-kontrollü çalışmada vitamin destekli bitkisel bazlı ajanların (Longo Vital, LV, Denmark) situmule olmamış tükürük akışında uzun süreli artışa neden olduğu ve SS hastalarının rose bengal dye (aglutinasyon ve boya testi) skorlamasında azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (95). Çuha çiçeği yağı, yüksek yağ asididir ve 2-serili prostoglandin inhibisyonunda önemlidir. Bazı SS hastalarında tükürük akışında artma sağlayabilir (96-98). Ayrıca ilaç sebepli ağız kuruluğunda kapuçino çiğnemenin, geçici olarak etkili olabileceği belirtilmiştir (99). Klorhexidin içersin veya içermesin keten tohumu özü içeren Salinum'un SS'li hastalarda kullanılması pozitif etki sağlamaktadır(100).

Sonuçlar

Ağız kuruluğu tedavisi topikal veya sistemik tedavilerin artmasıyla gelişmiştir. Uzun süreli ağız kuruluğunda sistemik tedaviler için önerilen yelpaze oldukça geniş ancak bunların birçoğu da etkisizdir. Antikolinergic ajanlar ümit vericidir ve radyasyoterapiye ve SS'e bağlı ağız kuruluğu tedavisinde uygundur. Bununla beraber ağız kuruluğunun tedavisi için uygun tasarlanmış ve kontrollü klinik vaka incelemelerine ihtiyaç vardır. Mevcut ajanların çok azı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Günümüzde SS'in immunolojik kaynaklı olan ağız kuruluğu tam açıklanamamıştır ve immunosuppresif tedaviye cevap vermemektedir. Bazı tükürük bezi bozukluklarının ileri tedavisi gen tedavisini ve doku düzenlemesini gerektirebilir, ancak günümüzde

spesifik tedaviler geliştirilmeden önce tükürük bezi hastalığının nedenlerinin ve patogenezinin anlaşılması gerekliliği vardır.

Kaynaklar

- Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression and stress. *J Dent Res* 2000;79:1652-8.
- Berne RM. *Physiology*. 4th ed. St Louis (MO): Mosby, 1998;619-21.
- Carlson GW. The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am* 2000;80:261-73.
- Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology*. 2004;5:223-33.
- Porter SR, Scully C. Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol* 2000;18:525-32.
- Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:641-9.
- Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;159:1245-52.
- Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1995;40:983-9.
- Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1997;58:112-8.
- Teare JP, Spedding C, Whitehead MW, Greenfield SM, Challacombe SJ, Thompson RP. Omeprazole and dry mouth. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:216-8.
- Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke A. Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 1999;7: 280-3.
- Hill JL, Zacny JP. Comparing the subjective, psychomotor, and physiological effects of intravenous hydromorphone and morphine in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152:31-9.
- Chilla R, Arglebe C. Pharmacotherapy of hypertension and its significance for the function of the salivary glands (author's translation). *MMW Munch Med Wochenschr* 1975;117:1425-8.
- Schoenberger JA, Croog SH, Sudilovsky A, Levine S, Baume RM. Self-reported side effects from antihypertensive drugs. A clinical trial. Quality of Life Research Group. *Am J Hypertens* 1990;3:123-32.
- Croog SH, Elias MF, Colton T, Baume RM, Leiblum SR, Jenkins CD, et al. Effects of antihypertensive medications on quality of life in elderly hypertensive women. *Am J Hypertens* 1994;7:329-39.
- Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl* 1996;116:1-70.
- Öktem F, Uzel Ö, Ada M, Toprak M, Cansız H, Gülen H, Tuksan K. Nazofarinks Kanserli Hastalarda Radyoterapi Sonrası Kulak Burun Boğaz Morbiditesi. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, 2001;39:121-26
- Epstein JB, Stevenson-Moore P, Scully C. Management of xerostomia. *J Can Dent Assoc* 192;58:140-3.
- Epstein JB, van der Meji EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:268-75
- Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 J;97:28-46.
- Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S. Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:15-24.
- Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Wong MC, Kwong DL. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oral Investig* 2003;7(4):230-4.
- Davies AN, Broadley K, Beighton D. Xerostomia in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:820-50.
- Yücel E, Delibaşı E. Pediatrik kanser hastalarında kemoterapinin neden olduğu oral komplikasyonlar (Bir vaka nedeniyle) *GÜ Dişhek Fak Derg* 1986;3:161-8..
- Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, et al. Quality-of-life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1185-90.
- Nagler RM. Effects of radiotherapy and chemotherapeutic cytokines on a human salivary cell line. *Anticancer Res* 1998;18: 309-14.
- Nagler RM, Sherman Y, Nagler A. Histopathological study of the human submandibular gland in graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1999;52:395-7.
- Levy S, Nagler A, Okon S, Marmary Y. Parotid salivary

- gland dysfunction in chronic graft-versus-host disease (cGVHD): a longitudinal study in a mouse model. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1073-8.
29. Demarosi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, Carrassi A. Oral involvement in chronic graft-vs-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2002;138: 842-3.
 30. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N, et al. Oral manifestations of chronic graft-vhost disease. *Arch Intern Med* 1984;144:1591-5.
 31. Janin-Mercier A, Saurat JH, Bourges M, Sohier J, Jean LD, Gluckman E. The lichen planus like and sclerotic phases of the graft versus host disease in man: an ultrastructural study of six cases. *Acta Derm Venereol* 1981;61:187-93.
 32. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Petropoulos D, et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med* 2001;30:148-53.
 33. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:391-8.
 34. Bowman SJ. Collaborative research into outcome measures in Sjögren's syndrome. Update on disease assessment. *Scand J Rheumatol Suppl* 2002;116:23-7.
 35. Ohtsuka S, Yanadori A, Tabata H, Yamakage A, Yamazaki S. Sarcoidosis with giant parotomegaly. *Cutis* 2001;68:199-200.
 36. Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int* 1999;18:177-80.
 37. Mbopi-Keou FX, Belec L, Teo CG, Scully C, Porter SR. Synergism between HIV and other viruses in the mouth. *Lancet Infect Dis* 2002;2:416-24
 38. Franco-Paredas C, Rebolledo P, Folch E, Hernandez I, del Rio C. Diagnosis of diffuse CD8+ lymphocytosis syndrome in HIV-infected patients. *AIDS Read* 2002;12:408-13
 39. Pedersen AM, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1415-36.
 40. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res* 2002;33:95- 106.
 41. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-8.
 42. Hay KD, Morton RP, Wall CR. Quality of life and nutritional studies in Sjögren's syndrome patients with xerostomia. *N Z Dent J* 2001;97:128-31.
 43. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology* 2002;19:53-9.
 44. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of medically compromised patient (5th Ed) St Louis, Mosby, 1997;630-31.
 45. Jonsson R, Haga HJ, Gordon TP. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000;29:341-8.
 46. al-Hashimi I, Taylor SE. A new medication for treatment of dry mouth in Sjögren's syndrome. *Tex Dent J* 2001;118:262-6.
 47. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Use of saliva substitutes in patients with xerostomia. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2002; 112:1037-58.
 48. Senahayake F, Piggott K, Hamilton-Miller JM. A pilot study of Salix SST (saliva-stimulating lozenges) in post-irradiation xerostomia. *Curr Med Res Opin* 1998;14:155-9.
 49. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2000;8:203-8.
 50. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 1999;35:132-7.
 51. Epstein JB, Stevenson-Moore P. A clinical comparative trial of saliva substitutes and radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dentist* 1992;12:21-3.
 52. Samarawickrama DY. Saliva substitutes: how effective and safe are they? *Oral Dis* 2002;8:177-9.
 53. Hooper P, Tincello DG, Richmond DH. The use of salivary stimulant pastilles to improve compliance in women taking oxybutynin hydrochloride for detrusor instability: a pilot study. *Br J Urol* 1997;80:414-6.
 54. Momm F, Guttenberger R. Treatment of xerostomia following radiotherapy: does age matter? *Support Care Cancer* 2002;10: 505-8
 55. Rhodus NL, Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol* 2000;29:28- 34.
 56. Criswell MA, Sinha CK. Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia. *Laryngoscope* 2001; 111:992-6.
 57. Frost PM, Shirlaw PJ, Walter JD, Challacombe SJ. Patient preferences in a preliminary study comparing an intra-oral lubricating device with the usual dry mouth lubricating methods. *Br Dent J* 2002;193:403-

- 8.
58. Fox RI, Michelson P. Approaches to the treatment of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol Suppl* 2000;61:15-21.
59. Vivino FB. The treatment of Sjögren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scan J Rheumatol Suppl* 2001;115:1-9.
60. Aromdee C, Ferguson MM, Ledger R, Wall J. A pilot study of the disposition of pilocarpine in plasma, saliva and urine after a single oral dose. *Eur J Pharm Sci* 1999;8:81-3.
61. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL III, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.
62. Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J, et al. Sjögren's syndrome: a critical review of clinical management. *J Rheumatol* 1999;26:2051-61.
63. Taylor SE, Miller EG. Preemptive pharmacologic intervention in radiation-induced salivary dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;221:14-26.
64. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 3339-45.
65. Buntzel J, Glatzel M, Kuttner K, Weinaug R, Frohlich D. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:4-13.
66. Koukourakis MI. Amifostine in clinical oncology: current use and future applications. *Anticancer Drugs* 2002;13:181-209.
67. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;329:390-5.
68. Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993;71:1848-51.
69. Joensuu H, Bostrom P, Makkonen T. Pilocarpine and carbacholine in treatment of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol* 1993;26:33-7.
70. Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, Buerki RA, Staubus AE, Hall J, et al. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope* 1996;106:972-6.
71. Jacobs CD, van der Pas M. A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia. *Oncology (Huntingt)* 1996;10:16-20.
72. Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer* 1987;59:1123-5.
73. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991; 151:1149-52.
74. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:213-25.
75. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1124-31.
76. Ferguson MM. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:186-91.
77. Cooper RA, Cowan RA, Owens SE, Jeans SP, Roberts JK, Hillel PG, et al. Does salivary gland scintigraphy predict response to pilocarpine in patients with post-radiotherapy xerostomia? *Eur J Nucl Med* 1999;26:220-5.
78. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000;55:233-9.
79. Niedermeier W, Matthaeus C, Meyer C, Staar S, Muller RP, Schulze HJ. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:541-9.
80. Lajtman Z, Krajina Z, Krpan D, Vincelj J, Borcic V, Popovic-Kovacic J. Pilocarpine in the prevention of postirradiation xerostomia. *Acta Med Croatica* 2000;54:65-7.
81. Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. An investigation into the use of pilocarpine as a sialogogue in patients with radiation induced xerostomia. *Aust Dent J* 2002; 47:249-53.
82. Anonymous. Oral pilocarpine: new preparation. Xerostomia after radiation therapy: moderately effective but costly. *Prescrire Int* 2002;11:99-101.
83. Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, Kroll B, Lockwood G, Waldron J, et al. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:9-13.
84. Itthagarun A, Wei SH. Chewing gum and saliva in oral health. *J Clin Dent* 1997;8:159-62.
85. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*

- 2000;8:203-8.
86. Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000;14:197-203.
87. Erlichman M. Patient selection criteria for electrostimulation of salivary production in the treatment of xerostomia secondary to Sjogren's syndrome. *Health Technol Assess Rep* 1990;8:1-7.
88. Blom M, Dawidson I, Angmar-Mansson B. The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:293-8.
89. Blom M, Dawidson I, Fernberg JO, Johnson G, Angmar-Mansson B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B:182- 90.
90. Blom M, Lundeberg T. Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia and the influence of additional treatment. *Oral Dis* 2000;6:15-24.
91. Johnstone PA, Peng YP, May BC, Inouye WS, Niemtzw RC. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:353-7.
92. List T, Lundeberg T, Lundstrom I, Lindstrom F, Ravald N. The effect of acupuncture in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Acta Odontol Scand* 1998;56:95-9.
93. Rydholm M, Strang P. Acupuncture for patients in hospitalbased home care suffering from xerostomia. *J Palliat Care* 1999;15:20-3.
94. Johnstone PA, Niemtzw RC, Riffenburgh RH. Acupuncture for xerostomia: clinical update. *Cancer* 2002;94:1151-6.
95. Pedersen A, Gerner N, Palmvang I, Hoier-Madsen M. Longo- Vital in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:533-8.
96. Horrobin DF. Essential fatty acid and prostaglandin metabolism in Sjögren's syndrome, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:242-5.
97. Oxholm P, Manthorpe R, Prause JU, Horrobin D. Patients with primary Sjogren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. *Scand J Rheumatol* 1986;15:103-8.
98. Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr* 2000;71:352S-6S.
99. Chodorowski Z. Cappuccino coffee treatment of xerostomia in patients taking tricyclic antidepressants: preliminary report. *Przegl Lek* 2002;59:392-3.
100. Johansson G, Andersson G, Edwardsson S, Bjorn AL, Manthorpe R, Attstrom R. Effects of mouthrinses with linseed extract Salinum without/with chlorhexidine on oral conditions in patients with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover investigation. *Gerodontology* 2001;18:87-94.