

# Usporedba učinkovitosti niskoenergetskog lasera i akupunkture u liječenju hiposalivacije

---

**Terlević Dabić, Diana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:472217>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Diana Terlević Dabić

**USPOREDBA UČINKOVITOSTI  
NISKOENERGETSKOG LASERA I  
AKUPUNKTURE U LIJEČENJU  
HIPOSALIVACIJE**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Diana Terlević Dabić

**COMPARISON OF THE LOW LEVEL LASER  
AND ACUPUNCTURE IN THE TREATMENT  
OF HYPOSALIVATION**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2016.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Diana Terlević Dabić

**USPOREDBA UČINKOVITOSTI  
NISKOENERGETSKOG LASERA I  
AKUPUNKTURE U LIJEČENJU  
HIPOSALIVACIJE**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Vanja Vučićević Boras

Zagreb, 2016.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu, Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, i u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Ljubljani, Slovenija.

Mentor: Vanja Vučićević Boras, izvanredni profesor Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: prof. Olga Ramljak  
Dalmatinska 3, 10 000 Zagreb  
Mob: 098/ 276397

Lektor engleskog jezika: prof. Lidija Štefčić  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb  
Mob: 091/8974049

Rad sadrži: 77 stranica  
7 tablica  
10 slika  
1 CD

Doktorski rad posvećujem svojim roditeljima, Mariji i Đinu, koji su me naučili da je znanje jedna od najvećih vrednota u životu, a stječe se ustrajnim radom, upornošću, hrabrošću i željom za pomicanjem granica.

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Vanji Vučićević Boras na savjetima i pomoći prilikom ostvarenja ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj djeci, Luciji i Luki na razumijevanju i podršci tijekom izradbe ovog rada.

Diana Terlević Dabić

## SUMMARY

### COMPARISON OF THE LOW LEVEL LASER AND ACUPUNCTURE IN THE TREATMENT OF HYPOSALIVATION

**Background and objectives:** Hyposalivation is a state of reduced secretion of saliva which can be caused by drugs, by radiation to the head and neck in order to treat head and neck cancers, and can occur in some systemic diseases such as Sjogren's syndrome, etc. Hyposalivation is a very annoying symptom for patients as it is constantly present, thus preventing speech, chewing and swallowing. In addition to these, there is a stronger tendency to develop caries, gingivitis and candidiasis due to lack of saliva. In the literature around the world there are various local and systemic preparations to facilitate the symptoms of dry mouth in patients, although each of them has advantages and disadvantages. The aim of this study was to compare the efficacy of acupuncture, low level laser therapy (LLLT) and water in 67 patients with hyposalivation caused by drugs.

**Methods:** Before therapies each participant filled out a questionnaire on the quality of life in the Croatian language (OHIP-14 CRO) and the amount of saliva was measured by simple method of ejecting saliva into calibrated tubes for 5 minutes in the morning between 8 and 11 A.M. Both procedures were repeated after the completion of each therapy. Low Level Laser Therapy (GaAlAs, 830 nm wavelength; dose 1,80 J/cm<sup>2</sup>; power 35 mW, area 4 cm<sup>2</sup>, frequency 5,20 Hz, pulse 800 ms; period 1 ms) was carried out every working day in the course of 14 days and each session lasted 15 minutes on the skin area above the major salivary glands in 28 patients. In 16 participants of the control group, LLLT was conducted with laser device which was switched off. Acupuncture was performed by use of needles (0,16x10mm) inserted on the following points; Shen Man, Point Zero, Autonomic Point, Thirst Point, Salivary Gland F on both ears while the participants were sitting for 30 minutes at the acupuncturist. After the participants got press needles (0,16x1,4 mm) on one ear at the points Shen Men and Thirst Point till the next session. Second acupuncture session was one week after the first one and the remaining three every seven days. Statistical analysis was performed by use of Student t test for dependent and independent samples.

#### **Results:**

The results of this study have shown that acupuncture was superior in comparison to the LLLT and switched off LLLT on the basis of increased salivary flow rate and the quality of life questionnaire. LLLT increased salivary flow rate, however, there was no significant

improvement in scores of the quality of life questionnaire. LLLT, when switched off, did not increase salivary flow rate nor OHIP-CRO scores significantly.

**Conclusion:**

We might conclude that salivary gland stimulation by use of acupuncture increased salivary flow rate in patients with drug-induced hyposalivation as well as improved scores of OHIP-CRO. Switched on LLLT also increased salivary flow rate in these patients, however OHIP-CRO scores were not significantly different. Switched off LLLT neither increased salivary flow rate nor improved OHIP-CRO scores.



**KLJUČNE RIJEČI: HIPOSALIVACIJA, TERAPIJA  
NISKOENERGETSKIM LASEROM, AKUPUNKTURA**

**KEY WORDS: HYPOSALIVATION, LOW LEVEL LASER THERAPY,  
ACUPUNCTURE**

# SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	HIPOSALIVACIJA I KSEROSTOMIJA .....	3
1.2.	TOPIKALNI PREPARATI ZA LIJEČENJE HIPOSALIVACIJE.....	5
1.3.	SISTEMSKI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HIPOSALIVACIJE .....	7
1.4.	ELEKTROSTIMULACIJA.....	10
1.5.	GENSKA TERAPIJA .....	11
1.6.	DRUGI MOGUĆI NAČINI LIJEČENJA .....	12
1.7.	NISKOENERGETSKI LASERI .....	13
1.8.	AKUPUNKTURA.....	16
1.9.	NADOKNADA UMJETNOM SLINOM .....	21
1.10.	SVRHA RADA .....	21
2.	ISPITANICI I POSTUPCI.....	22
3.	REZULTATI .....	29
4.	RASPRAVA .....	37
4.1.	UTJECAJ LIJEČENJA NISKOENERGETSKIM LASEROM NA HIPOSALIVACIJU.....	38
4.2.	UTJECAJ LIJEČENJA AKUPUNKTUROM NA HIPOSALIVACIJU .....	39
5.	ZAKLJUČCI.....	45
6.	LITERATURA .....	47
7.	ŽIVOTOPIS I POPIS PUBLIKACIJA.....	59

## POPIS KRATICA

Ca – kalcij

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

K – kalij

GaAlAs laser – Galij aluminij arsenid laser

He-Ne laser – helij neon laser

HCO<sub>3</sub> – karbonatni ion

HIV – (engl. *human immunodeficiency virus*) –  
virus humane imunodeficijencije

IU – (engl. *international units*) –  
internacionalnih jedinica

Mg – miligram

mW – miliwat

NaCl – natrijev klorid

P – fosfat

OHIP-CRO – (engl. *oral health impact profile*) –  
upitnik o kvaliteti života hrvatska verzija

TMD – (engl. *temporomandibular joint disorders*) –  
poremećaji vezani uz temporomandibularni zglob.

WHO – (engl. *World Health Organisation*) –  
Svjetska zdravstvena organizacija

## SAŽETAK

Hiposalivacija je stanje smanjenog lučenja sline koje može biti uzrokovano lijekovima, zračenjem u području glave i vrata u svrhu liječenja karcinoma glave i vrata te nekim sustavnim bolestima poput Sjögrenova sindroma itd. Hiposalivacija je vrlo neugodan simptom za bolesnika a koji je stalno prisutan te ga onemogućava u govoru, žvakanju i gutanju. Osim toga u ovih ljudi je jača sklonost nastanku karijesa, kandidijaze i gingivitisa uslijed manjka sline. U literaturi diljem svijeta postoje razni lokalni i sistemski preparati kako bi se bolesnicima olakšala suhoća usta, ipak svaki od njih ima prednosti i mane. Cilj ovog istraživanja je bio usporediti djelotvornost niskoenergetskog lasera (upaljen i ugašen) i akupunkture osoba sa hiposalivacijom koja je uzrokovana lijekovima. Svaki ispitanik je prije bilo koje terapije ispunio upitnik o kvaliteti života na hrvatskom jeziku (OHIP-CRO 14) te mu se izmjerila i količina izlučene sline jednostavnom metodom izbacivanja sline u kalibriranu epruvetu tijekom 5 minuta ujutro između 8 i 11 sati. Oba postupka su ponovljena nakon završene bilo koje terapije. Terapija niskoenergetskim laserom (GaAlAs, valna duljina 830 nm; doza 1,80 J/cm<sup>2</sup>; snaga 35 mW, područje 4 cm<sup>2</sup>, frekvencija 5,20 Hz, puls 800 ms; period 1 ms) se provodila svaki radni dan tijekom 14 dana i trajala je po svakoj seansi 15 minuta na područje kože iznad velikih žlijezda slinovnica. Akupunktura je napravljena s iglama (0,16x10mm) koje su postavljene; Shen Man, Point Zero, Autonomic Point, Thirst Point, Salivary Gland F na oba uha dok su sjedili tijekom 30 minuta. Zatim su sudionicima postavljene igle (0,16 × 1,4 mm) na jedno uho na točke Shen Men i Thirst Point gdje su ostale do slijedeće posjete. Druga akupunktura je napravljena jedan tjedan poslije i preostale tri seanse svakih sedam dana. Statistička analiza se napravila uz pomoć Studentovog testa za zavisne i nezavisne uzorke. Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je akupunktura bila superiorna u odnosu na terapiju upaljenim niskoenergetskim laserom na temelju rezultata količine izlučene sline nakon terapije kao i na temelju upitnika o kvaliteti života. Liječenje upaljenim niskoenergetskim laserom je povećalo količinu izlučene sline, ali nije došlo do znakovitog povećanja u kvaliteti života u ovih bolesnika. Liječenje ugašenim niskoenergetskim laserom nije dovelo do povećanja u količini izlučene sline ni do poboljšanja u kvaliteti života oboljelih od hiposalivacije. Iz navedenog da se zaključiti kako stimulacija slinovnica akupunkturo i upaljenim niskoenergetskim laserom dovodi do povećanja u količini izlučene sline u osoba koje imaju hiposalivaciju uzrokovanu lijekovima.

## **1.0. UVOD**

## 1.0. SLINA

Slina je esencijalna tekućina koja služi održavanju oralnog i općeg zdravlja koja omogućava ispravne funkcije poput govora, gutanja, okusa. Slina štiti oralne strukture (zube i meka tkiva) od mehaničkih, mikrobnih i kemijskih oštećenja koja su stalno prisutna. U tom smislu je potrebna normalna količina i kvaliteta sline. Slina se luči iz velikih (parotidne, submandibularne i sublingvalne slinovnice) i malih žlijezda slinovnica (labijalne, bukalne i palatinalne i lingvalne) te iz gingivalne sulkusne tekućine. Slina se sastoji najvećim dijelom od vode te organskih i anorganskih sastojaka. Slina ima pH koji varira od 6 do 7,4. U slini se nalaze epitelne stanice, neutrofilni leukociti i njihovi produkti kao i produkti mikroorganizama. Anorganski sastojci sline su natrij, kloridi, kalij, kalcij, bikarbonatni ioni, fosfati, tiocijanatni ioni, fluoridi, magnezij i jodidi. Organski djelovi sline su mucin, imunoglobulini, albumini, lizozim, amilaza, laktoferin, transferin i dr. (1).

Lučenje sline je posredovano muskarinskim M3 receptorom te stimulacija ovog receptora ima za posljedicu pojačano lučenje vode u salivarnim sekretima. Kada je stimulirana površina oralne sluznice, aferentni živčani signali putuju do salivarnih jezgara u produženoj moždini. Medularni signali mogu biti i pod utjecajem kortikalnih podražaja a koji su pak posljedica stimuliranja osjeta okusa, mirisa i dr. Eferentni živčani signali posredovani acetilkolinom mogu isto tako stimulirati žlijezdane stanice u epitelu te povećati izlučivanje sline (1).

Slina ima nekoliko važnih funkcija poput antimikrobne, kontrole pH, vlaženje sluznice usne šupljine, probava hrane, osjet okusa, remineralizacije zuba, uklanjanja ostataka hrane i održavanje stanica usne šupljine (1).

Antimikrobni učinak sline se postiže na više načina. Prvenstveno gutanjem sline dolazi do uklanjanja ostataka hrane i mikroorganizama iz usne šupljine. Mucin precipitira i fiksira mikroorganizme, olakšava fagocitozu te onemogućuje prijanjanje bakterija na oralnu sluznicu. Uz to, stanice oralne sluznice se ljušte pa proces deskvamacije stanica također uklanja mikroorganizme. Enzimski sustavi sline su lizozim, peroksidaza, laktoferin te imunoglobulini, koji na raznolike načine spriječavaju bakterije u svom djelovanju (1).

Poznato je kako nedostatak sline ima utjecaja na prehranu, zube i oralnu sluznicu te psihološko stanje. Kod mnogih oboljelih dolazi do stalne suhoće grla, osjećaja pečenja, poteškoća pri govoru i gutanju, promjene okusne osjetljivosti te demineralizacije zuba jer uslijed sniženog pH dolazi do razvitka karijesa. Oralna kandidijaza je jedna od najčešćih infekcija u oboljelih od kserostomije (2).

## 1.1. HIPOSALIVACIJA I KSEROSTOMIJA

Hiposalivacija je objektivno smanjeno lučenje sline i definira se smanjenim lučenjem sline koje iznosi manje od 0,2 ml u minuti. Hiposalivacija može biti posljedica bolesti žlijezda slinovnica poput Sjogrenova sindroma ili bakterijskih, odnosno, virusnih infekcija slinovnica (HIV bolest parotidnih žlijezda). Hiposalivacija se može javiti i u sklopu sistemskih bolesti, ali je najčešće smanjeno lučenje sline posljedica uzimanja lijekova za liječenje sistemskih bolesti. Do danas je poznato više od 500 lijekova koji mogu dovesti do hiposalivacije i to su većina antihipertenziva, psihofarmaka, antiretroviralna terapija, i još velik broj lijekova. Kserostomija je za razliku od hiposalivacije subjektivna osjećaj suhoće u ustima (3). Smanjeno lučenje sline dovodi do sklonosti razvoju oralne kandidijaze, karijesa, problemima s gutanjem i govorom te promijenjenom okusu. Osobe koje pate od suhoće usta imaju poremećenu kvalitetu života. Inicijalno, liječnik treba pokušati ustanoviti uzrok hiposalivacije, a koji je obično uzrokovan lijekovima. Na kraju, suhoća usta je izrazito raširen simptom i važno je uputiti bolesnike na koji način si mogu pomoći.

Dijagnostika bolesti žlijezda slinovnica:

Najjednostavnija dijagnostika smanjenog lučenja sline je sialometrija, izbacivanje skupljene sline u kalibriranu epruvetu dok bolesnik sjedi tijekom pet minuta, i to se naziva količina izlučene nestimulirane sline. Ukoliko je količina manja od 0,2 ml u minuti smatra se da bolesnik ima suhoću usta. Zatim slijedi mjerenje količine stimulirane sline, nakon što osoba popije kiseli napitak (1 g askorbinske kiseline se razrijedi u 1 dcl vode), i postupak izbacivanja sline se opet ponavlja u trajanju od 5 minuta. Ukoliko se stimulacijom s kiselim napitkom dobije veća količina sline zaključujemo kako se stimulacijom može povećati količina izlučene sline što nam daje informaciju o tome kako slinovnice nisu uništene (3).

Naravno, postoje i drugi, ali i kompliciraniji dijagnostički postupci vezani uz slinovnice, no osim ovog prije navedenog, jedini funkcionalni test je scintigrafija uz pomoć tehnećij pertehnetata. Tehnećij pertehnetat se intravenski injicira u kubitale vene te se nakuplja u slinovnicama i nakon toga se izlučuje sa slinom u usnu šupljinu. U tom smislu je uz sialometriju koristan, ali i skup test koji je indiciran u rijetkim slučajevima (3).

Ultrazvukom se može vidjeti je li tkivo slinovnica jednake konzistencije, odnosno, uz pomoć citološke punkcije se može točno ustanoviti o kakvom procesu se radi unutar same slinovnice. Tako se citološkom punkcijom mogu dobiti upalne, masne, tumorske stanice i druge (3). Sijalografija se u prošlosti češće upotrebljavala dok se nisu razvile novije dijagnostičke

metode. Postupak je jako bolan budući da se u izvodne kanale žlijezda slinovnica uštrcava kontrastno sredstvo, a bila je indicirana za dijagnostiku kamenaca u izvodnim kanalima (sijalolitijazu) i eventualno tada za dijagnostiku Sjogrenova sindroma, dok je uvijek bila kontraindicirana kod sumnje na upalne bolesti slinovnica.

U novije vrijeme se koriste magnetska rezonanca i kompjuterizirana tomografija u svrhu dijagnostike bolesti/stanja slinovnica, pri čemu se meka tkiva poput slinovnica bolje prikazuju magnetskom rezonancom (3).

Liječenje bolesti žlijezda slinovnica:

Najrasprostranjenija terapija u svrhu povećanja funkcije slinovnica je kombinacija žvačne i okusne stimulacije. Ukoliko se slina može stimulirati, što se vidi iz količine nestimulirane, a zatim stimulirane sline (uz pomoć sijalometrije), tada se osobama daju bomboni i žvakaće gume bez šećera (žvakaće gume mogu biti problematične u osoba koje nose proteze te se njima ne preporučuju jer dovode do slabljenja ventilnog učinka proteze odnosno padanja proteza). Osobama s protezama, a koje nemaju gastričnih problema, se preporučuju kiseli napitci (limunada i sl.) u svrhu stimulacije lučenja sline (3).

Velik broj sistemskih lijekova djeluju kao stimulatori lučenja sline, ali su se samo neki potvrdili kao djelotvorni u kontroliranim istraživanjima. U tom smislu su djelotvorni pilokarpin i cevimelin koji djeluju na sličan način, imaju slične nuspojave i trajnost učinka. Ipak, u dosta bolesnika postoji kontraindikacija za primjenu ovih lijekova. Tako je, naprimjer, upotreba pilokarpina kontraindicirana u bolesnika koji imaju hipertenziju.

U novije vrijeme postoji određeni broj istraživanja vezan uz primjenu niskoenergetskog lasera u liječenju hiposalivacije, od kojih su neka napravljena i u našoj zemlji (3).

Stručnjaci sa Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu i skupina znanstvenika diljem svijeta konstruirali su elektrostimulator koji se stavlja u usnu šupljinu i putem električnih impulsa utječe na povećanje lučenja sline putem lingvalnog živca (4).

Aktivnost žlijezda slinovnica je često poremećena uslijed različitih patoloških stanja, vrlo često uslijed uzimanja različitih lijekova, Sjogrenova sindroma i zračenja u području glave i vrata. Ovi procesi imaju za posljedicu hiposalivaciju te kao posljedicu toga osobe često pate od kserostomije, simptoma čiji utjecaj na život može biti devastirajući. Također bolesnici mogu imati poremećaje vezano uz zglobove, poremećaj gutanja, poremećaj okusne osjetljivosti i poremećaje spavanja. Osobe koje imaju poremećen rad slinovnica su sklonije karijesu, dentalnoj eroziji, glositisu, gingivitisu, infekciji kandidom albicans i akutnom gnojnom sijaloadenitisu (3).



Liječenje oralne suhoće i dalje ostaje značajan klinički izazov. Povećanje sekrecije sline ne samo da dovodi do olakšanja kserostomije već i održava oralno zdravlje jer slina sadrži protu karijesne i protu infektivne faktore (4).

Ipak, još uvijek ne postoji zaključak o tome kolika se količina sline smatra normalnom odnosno poremećenom.

Postojali su mnogi pokušaji kako bi se dogovorio konsenzus o tome što je najbolji način liječenja hiposalivacije, no zaključci su ipak podvojeni.

## **1.2. TOPIKALNI PREPARATI ZA LIJEČENJE HIPOSALIVACIJE**

Diljem svijeta umjetne sline su vjerojatno najčešće upotrebljavani načini liječenja suhoće usta. Većina tih sredstava se temelji na karboksimetilcelulozi (5), hidroksimetilcelulozi (6), poliglicerilmetakrilatu (7), hidroksipropilmetilcelulozi (8) ili na životinjskim mucinima (9,10). Doduše postoje i preparati koji se temelje na glicerolu (11), maslinovom ulju, ekstraktu lana (12), repičinom ulju (13), oksigeniranim triesterima glicerola (14), profilinu (15), ksantanskim gumama (16,17). Neki od ovih preparata imaju i fluoride (npr. Saliva Orthana, koja je u osnovi karboksilmetilceluloza). Većina tih preparata je pH neutralna ali su neke i kisele poput Glandosana, Sliva Natura i Salivix, pa je moguće da imaju učinak u smislu povećanja erozije zuba, iako to nije dokazano. U ovom trenutku nema dokaza o tome da li je i koji je preparat bolji, samo je poznato kako kratkotrajno smanjuju simptome suhoće usta.

Postoji nekoliko oralnih gelova koji se koriste u smanjivanju simptoma kserostomije i koji su temeljeni na hidroksimetilcelulozi, maslinovom ulju i betainu (Xerostom), na hidroksipropilmetilcelulozi (Biotene Oralbalance gel), ili oni koji imaju ekstrakt aloe vere (BioXtra). Ova sredstva se obično redovito primjenjuju na oralnu sluznicu. Neovisno o načinu aplikacije gela (koji može biti i putem intraoralne naprave), gelovi umanjuju osjećaj suhoće ali također kratkotrajno, jer nemaju djelovanja na same slinovnice (18).

Žvakaće gume koje sadrže različite sastojke kao npr. ksilitol/sorbitol mogu umanjiti simptome kserostomije većinom uslijed gustatornog ili mastikatornog učinka (putem mehanoreceptora/proprioreceptora), iako nema dokaza o tome kako su žvakaće gume bolje od zamjene sline (18). Vrlo vjerojatno je da su žvakaće gume učinkovite samo u osoba koje imaju još preostalog žlijezdanog tkiva.

Zubne paste (Xerostom, Biotene) djeluju povoljno na smanjenje simptoma kserostomije, no ne djeluju na poboljšanje funkcije slinovnica (18). Osim fluorida, neka sredstva za ispiranje usta i gelovi imaju i antimikrobne sastojke, npr. Biotene sadrži glukoznu oksidazu, lakto-

peroksidazu, laktoferin i lizozim te imunoglobuline (19). Postoje ograničeni podaci o tome kako ovi sastojci in vitro i in vivo djeluju protiv *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus*, ali ne djeluju na *Candida albicans* (19). Izviješteno je kako tekućina za ispiranje usta na bazi lanenog ulja (Salinum) može smanjiti razinu, ali ne djeluje na sadržaj supragingivalnog plaka (20).

Detaljan sistematski pregled topikalnih terapija je nedavno publiciran (19). Evidentno je da postoji široki dijapazon terapija, no isto tako i malo istraživanja koja su napravljena kao dobro kontrolirana, randomizirana. Za sada, podaci u literaturi pokazuju kako niti jedan topikalni preparat nije superioran u odnosu na drugog (21).

#### Prirodni nadomjesci sline

Voda je najpoznatija tekućina za olakšavanje simptoma hiposalivacije i kserostomije kod kuće (22) jer vlaženjem sluznice usne šupljine smanjuje se nelagoda i olakšava govor i gutanje. Rezultati istraživanja Epstein i Stevenson-Moorea (23) iz 1992. godine su pokazali kako je velik broj bolesnika koji su imali hiposalivaciju uslijed zračenja u području glave i vrata prestalo upotrebljavati preparate za nadoknadu sline, već su to zamijenili učestalim pijenjem gutljaja vode. Ipak, neki znanstvenici smatraju kako voda nije dovoljno učinkovita u vlaženju sluznice usne šupljine (24). Nedostatak mucina i pufera čine vodu nedovoljno učinkovitom u smislu olakšanja simptoma suhих usta (25). Mlijeko ima nekoliko fizikalnih i kemijskih svojstava koja ukazuju da bi moglo biti dobra tekućina za nadoknadu sline (26). Mlijeko učinkovito vlaži oralnu sluznicu, a mliječni fosfoproteini se adsorbiraju na površinu cakline. Uz to su koncentracija kalcija i fosfata u mlijeku visoke. Puferirajući kapacitet mlijeka smanjuje topljivost cakline i doprinosi njenoj remineralizaciji (26). Nadalje, upotreba fluoridiranog mlijeka se pokazala kao protukarijesna (27, 28). Pratten i sur. (29) su 2000. godine ustanovili kako se prevencija karijesa povećala za 40-50% kada se mlijeku dodao fluorid. Jedina poteškoća vezana uz mlijeko, kao prirodnu nadoknadu sline, je ljepljiv osjećaj u ustima nakon primjene.

Biljna ulja se također koriste kao sredstva za nadoknadu sline. Walizer i Ephraim (30) su izvijestili kako je biljno ulje bilo usporedivo s komercijalnom umjetnom slinom u liječenju simptoma suhих usta. Čini se kako je maslinovo ulje najpopularnije u tom smislu. Kaidonis i sur. (31) su 2003. godine pokazali kako je maslinovo ulje vrlo učinkovito u vlaženju oralne sluznice, kao i da smanjuje trošenje zuba. Maslinovo ulje ima protu-upalni (32), i anti-mikrobni učinak (33). Nadalje, dovodi do inhibicije rasta kariogenih bakterija (34) i pomaže u kontroliranju neugodna zadaha iz usta (35). Polifenoli iz maslinova ulja su sigurni u visokim

koncentracijama i doprinose moduliranju oksidativne ravnoteže (36). Druga ulja koja se koriste u palijativnom liječenju simptoma suhих уста су: sezamovo ulje (37), rižino ulje (38), ulje repice (39) i ulje klinčića (40). Ricinusovo ulje se koristi u liječenju simptoma suhoće oka (41,42) pa bi možda moglo imati primjenu i kod suhoće usta.

Neki znanstvenici preporučaju upotrebu ekstrakta iz biljki kao palijativnog liječenja suhoće usta. Aloe vera je biljka nalik kaktusu koja je iz porodice Lilaceae, a koja je lako dostupna, jeftina i nema neželjenih učinaka (43). Aloe vera inhibira kariogene bakterije poput *Streptococcus mutans* (44) tako da je ona idealni kandidat u kontroli plaka i prevenciji gingivitisa, i moguće posljedično parodontitisa (32). Stoga su Momm i sur. (46) preporučili aloe veru za smanjenje simptoma suhoće usta. Naime, isti autori (46) su ustanovili kako je zamjena za slinu u obliku gela, a koji se temelji na aloe veri, znakovito povećao kvalitetu života i smanjio znakovito upotrebu zamjenskih preparata sline. Bhalan i sur. su 2013. godine (47) ustanovili kako acemannan, odnosno polisaharid, prisutan u aloe veri, ima bioadhezivna svojstva koja produžavaju kontakt aloe vere sa sluznicom te na taj način povećavaju njenu učinkovitost.

Također je ispitivano laneno ulje te je Samarawickrama (48) 2002. godine izvijestio kako u vodi topljivi ekstrakt lanenog ulja ima fizikalna svojstva koja su slična salivarnim glikoproteinima. Oko 75% bolesnika koji su se žalili na suhoću usta je imalo simptomatsko olakšanje nakon upotrebe umjetne sline na temelju polisaharida lanenog ulja. Andersson i sur. (49) su ustanovili 1995. godine kako je umjetna slina na temelju lanenog ulja znakovito smanjila plak i indeks krvarenja gingive.

U nekim zemljama se kao sredstvo umjetne sline koristi korijen bijelog sljeza (*Althaea officinalis*), i to još antičkih vremena (50). Rezultati istraživanja Škrinjar i sur. (51) su pokazali uspješno smanjivanje simptoma hiposalivacije nakon upotrebe korijena bijelog sljeza. Polisaharidni ekstrakt posjeduje bioadhezivna svojstva na način da tvori zaštitni sloj na sluznici te produžava vrijeme kontakta s njom (50).

### **1.3. SISTEMSKI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HIPOSALIVACIJE**

#### **Pilokarpin**

Pilokarpin je kolinergički, parasimpatički preparat koji primarno djeluje kao neselektivni muskarinski agonist, no ima i blaga beta adrenergička svojstva. Pilokarpin pojačava sekreciju sline direktnom stimulacijom salivarnih muskarinskih receptora na površini stanica acinusa. Pojačana sekrecija dovodi do pojačane vlažnosti oralne sluznice i smanjenja suhoće usta. Kako bi pilokarpin bio učinkovit sekretogog, potrebno je imati nešto preostalog žlijezdanog

tkiva. Godine 1986. je izviješteno o upotrebi pilokarpina po prvi puta u osoba koje su patile od hiposalivacije (52). Nakon toga je publicirano puno istraživanja o djelovanju pilokarpina u osoba koje pate od suhoće usta i imaju Sjogrenov sindrom, ili koji su zračeni u području glave i vrata te je zaključeno kako je upotreba pilokarpina sigurna u dozi od 5-7,5 mg intraoralno, tri do četiri puta na dan.

Devet istraživanja pokazuje kako je pilokarpin bio bolji u odnosu na placebo te da je u otprilike polovice pacijenata došlo do poboljšanja nakon radioterapije. Druga dva istraživanja su pokazala značajno poboljšanje vezano uz kserostomiju nakon upotrebe pilokarpina u odnosu na placebo (53,54).

Jedanaest istraživanja je ispitivalo pilokarpin nakon terapije zračenjem, no rezultati su inkonzistentni te postoji umjerena dobrobit vezana uz primjenu pilokarpina tijekom zračenja.

U svim skupinama pacijenata nuspojave su bile česte, ali općenito blage i uglavnom su bile: znojenje, toplina te crvenjenje u području lica i vrata, povišena tjelesna temperatura, povećana sklonost uriniranju, sekrecija iz nosa i suza, bolovi u zglobovima i mišićima, neobjašnjivi umor ili slabost, poremećaj u radu gastrointestinalnog sustava, dijareja, mučnina i grčevi (55).

Uobičajene kontraindikacije vezane uz upotrebu pilokarpina su: astma, akutni iritis, glaukom, kronični bronhitis, ili pak drugi tip kronične opstruktivne bolesti pluća, kamenci bubrega, žučni kamenci te bolest žučnjaka, srca ili jetre (56).

#### Cevimelin

Cevimelin je kolinergički agonist koji se veže na M3 muskarinske receptore na žlijezdama slinovnicama, ali i drugim egokrinim žlijezdama (57). Nekoliko randomiziranih kontroliranih istraživanja je napravljeno u pacijenata koji pate od suhoće usta. Istraživanja općenito pokazuju da je liječenje sa cevimelinom, 30 mg tri puta na dan, dovelo do znakovitog olakšanja simptoma kserostomije u bolesnika sa Sjogrenovim sindromom (58, 59, 60). Lijek su osobe općenito dobro tolerirale, ali je bilo i nuspojava vezanih uz njegovo agonističko muskarinsko djelovanje (znojenje, cefalgija, mučnina, dispepsija, sinusitis, infekcije gornjih dišnih putova, rinitis i dijareja) (61).

Nekontrolirano istraživanje utjecaja cevimelina u dozi od 45 mg na dan tijekom 52 tjedna, na 255 bolesnika koji su patili od kserostomije uzrokovane zračenjem, pokazalo je kako je većini oboljelih (59,2%) bilo bolje od terapije cevimelinom (62). Ipak, 18 osoba (7,1%) je imalo najmanje jednu ozbiljnu nuspojavu, a 45 osoba je prestalo uzimati lijek zbog nuspojava (17,6%).

Istraživanje koje je trajalo 6 tjedana i koje je uključivalo 54 osobe, napravljeno je na terapijskoj dozi cevimelina od 30 mg, u bolesnika sa kserostomijom nakon terapije zračenjem glave i vrata. Iako nije bilo razlika u oralnom zdravlju ili kvaliteti života, težina simptoma kserostomije se smanjila u odnosu na početne vrijednosti.

Kontraindikacije za primjenu cevimelina su: glaukom, akutni iritis i nekontrolirana astma. Budući da cevimelin ima sposobnost promijeniti rad srca, odnosno provođenje impulsa treba ga se koristiti s oprezom u osoba koje boluju od kardiovaskularnih bolesti, astme, bronhitisa, kronične opstruktivne bolesti pluća, Parkinsonove bolesti, opstrukcije mokraćnog ili žučnog mjehura, bolesti žuči, gastrointestinalnih ulkusa, laktacije i djece. Cevimelin može smanjiti vid, posebice noću, i oštetiti percepciju dubine (62).

Abbasi i sur. (63) su uspoređivali tablete pilokarpina i bromheksina u 25 bolesnika sa kserostomijom, a nakon zračenja u području glave i vrata te su dokazali kako je pilokarpin vjerojatno učinkovitiji u usporedbi s bromheksinom, iako je i bromheksin olakšao bolesnicima simptome suhoće usta.

Brimhall i sur. (64) su uspoređivali učinkovitost cevimelina (30 mg tri puta na dan) i pilokarpina (5mg) u osoba s kserostomijom tijekom četiri tjedna terapije te su pokazali kako su oba lijeka povećala količinu izlučene sline. No pilokarpin je pokazao malo bolji učinak u smislu količine izlučene sline, iako ta razlika nije bila statistički znakovita.

#### Anetoltrition

Postoji nekoliko kliničkih istraživanja u kojima se ispitivao anetoltrition za stimulaciju sline. Rezultati su različiti, ali je u najboljem slučaju pokazao umjeren odgovor (65).

#### Betanehol

Betanehol je kolinski ester koji ima muskarinsko agonističko djelovanje, a koji se koristi za liječenje retencije urina i atonije mokraćnog mjehura sa retencijom. Stimulira lučenje sline i umanjuje osjećaj suhoće. Nuspojave su blage, a opće kontraindikacije za njegovu primjenu su: hipertireoidizam, peptički ulkus, latentna ili aktivna bronhijalna astma, izražena bradikardija ili hipotenzija, vazomotorna nestabilnost, koronarna bolest srca, epilepsija, parkinsonizam. Ipak, doza i učestalost uzimanja lijeka nije do kraja ustanovljena (66,67,68).

#### Nizatidin

Nizatidin je antagonist H<sub>2</sub> receptora koji ima sposobnost inhibirati acetilkolinesterazu što dovodi do povećane dostupnosti acetilkolina. U jednom malom istraživanju na osobama koje boluju od Sjogrenova sindroma, ustanovljeno je poboljšanje u stimuliranom lučenju sline i

tegobama vezanim uz suha usta (69). Lijek su osobe dobro tolerirale i nije bilo znakovitih nuspojava.

Kikuchi i sur. (70) su dokazali kako je 150 mg nizatidina, koji je bio primijenjen dva puta na dan, dovelo do povećanja u količini izlučene sline, kao i u smanjenju simptoma suhoće u osoba s primarnom bilijarnom cirozom.

#### **1.4. ELEKTROSTIMULACIJA**

Istraživanja na ljudima pokazuju kako primjena električnih impulsa na kožu koja pokriva parotidnu žlijezdu, kao i na oralnu sluznicu, dovodi do povećanja salivarne sekrecije (71,72). Nedavno je otkriven način kako se uz upotrebu posebne naprave, odnosno elektrostimulatora, može poboljšati lučenje sline tako da se električna ekscitacija primijeni na područje donjeg trećeg molara. Elektrode smještene na površini naprave dolaze u dodir s površinom oralne sluznice koja se nalazi 1-5 mm od lingvalnog živca. Primjena se temelji na činjenici da stimulacijom eferentnih trigeminalnih vlakana, koja idu kroz lingvalni živac i koji posljedično inervira submandibularne i sublingvalne žlijezde, dolazi do povećanog lučenja sline. Uz to, refleksna salivacija svih slinovnica može biti potaknuta ako struja ekscitira aferentne niti u gornjem salivarnom nukleusu putem korde timpani i 7. kranijalnog živca. Rezultat je povećana sekrecija od strane svih žlijezda slinovnica. Trenutna varijacija se naziva Saliwell GenNarino-udlaga u kojoj putem baterije nastaje električni impuls.

Nosi se nekoliko minuta, kada pacijent osjeti da mu nedostaje sline. Uključuje se i isključuje daljinskim upravljačem koji radi na principu infracrvenog svjetla.

Naprava je isprobana na 23 osobe sa kserostomijom koje su napravu koristile 10 minuta što je povećalo količinu izlučene sline (73). Zatim je na 114 ljudi testirano djelovanje naprave u trajanju od dva mjeseca. Aktivirana naprava je bila superiorna u stimulaciji sline u odnosu na neaktiviranu vezano uz težinu kserostomije i učestalost, kao i poteškoće s gutanjem (4).

Pozitivni učinci ove naprave su ostali čak tijekom 11 mjeseci nakon upotrebe. Na kraju istraživanja su drugi objektivni parametri poput (osjećaja neugode u ustima, govor), učestalost buđenja po noći i količina izlučene sline (obje, nestimulirana i stimulirana slina), bili bolji u odnosu na početni nalaz (74).

Kam i sur. (75) su konstruirali intraolnu napravu za vlaženje usne šupljine u palatalni nabor koji omogućuje polagano otpuštanje sline, a koju su primijenili u pet bolesnika koji su imali kserostomiju uzrokovanu zračenjem. Svi ispitanici su mogli nositi napravu najmanje 4 sata na dan, i ona je napravljena od materijala iz zubotehničkog laboratorija. U ispitanika je došlo do

manjih smetnji prilikom govora i žvakanja uslijed robusnosti naprave. Općenito, ispitanici su bili zadovoljniji s obzirom na vlažnost usne šupljine uslijed učinka vlaženja iz naprave te je posljedično ona smanjena.

Upadhyay i sur. (76) su napravili spremište za slinu u nepčanom dijelu potpune proteze. Naime, na dnu spremišta postoji rezilijentni dio i kada osoba pritisne jezikom na njega tijekom gutanja to dovodi do izlaska umjetne sline iz otvora koji se nalazi na prednjem dijelu dna spremišta. Naprava je od izuzetne važnosti jer je u većine bolesnika sa kserostomijom loša retencija pomične proteze uslijed suhe, atrofične sluznice i nedostatka filma sline.

Shah i sur. (77) su izradili novi dizajn za slinu koji je jednostavan za izradu i koji nositelj lako održava. Slično prijašnjim autorima, Singh i sur. (78) su napravili potpunu protezu koja sadrži spremište na nepcu u koje se stavlja umjetna slina, kako bi se smanjili simptomi suhoće u bezubih bolesnika nakon zračenja.

Primarni lijek za liječenje hiposalivacije uslijed Sjögrenova sindroma je rituximab koji cilja CD20 stanice. CD20 je biljeg koji se nalazi na površini stanica. Nakon liječenja s rituksimabom dolazi do znakovitog smanjenja u broju B stanica. Trenutni terapijski režim je dvije početne infuzije nakon kojih slijede infuzije svakih 6 mjeseci do tri godine. U jednom kontroliranom randomiziranom istraživanju (79) je liječeno 20 osoba oboljelih od Sjögrenova sindroma s rituksimabom. Pokazalo se kako je nakon 12 tjedna terapije rituksimabom došlo do značajnog poboljšanja u količini izlučene sline u odnosu na placebo.

U drugom istraživanju je pokazano kako u bolesnika koji su patili od jake kserostomije nije bilo znakovitog poboljšanja primjenom rituksimaba dok je poboljšanja bilo u osoba koje su imale količinu stimulirane sline veću od 0,1 ml/min. (80).

Drugi mogući način je ciljanje faktora tumorske nekroze alfa dakle upotreba lijekova infliksimaba, etanercepta i talidomida koji su pokazali značajnu učinkovitost u liječenju Sjögrenova sindroma (81,82). U jednom istraživanju je bilo previše neželjenih reakcija na talidomid pa je istraživanje prekinuto (83). Ipak, s obzirom da u ovih pacijenata postoji povećana sklonost nastanku limfoma, ovi se lijekovi ne preporučuju.

## **1.5. GENSKA TERAPIJA**

Genska terapija je razvijena kako bi se liječilo genetske deficite na način da se donose geni u virusnim ili nevirusnim vektorima u tijelo kako bi se zamijenili defektni geni i njihovi proizvodi. S poboljšanom terapijom, terapija genima se proširila kako bi se uključile uobičajene stečene bolesti. U tom smislu je napravljen transfer kako bi se premjestilo epitelne stanice

slinovnica retrogradnom infuzijom kroz izvodne kanale vektora. Prednost ovog pristupa je da je žlijezda kapsulirana (te je na taj način ograničena konstrukcija gena i proizvodi) te je kirurški pristupačna (što omogućava uklanjanje u slučaju neočekivanih neželjenih reakcija), a ujedno je i dostupnost vektora minimalno invazivna i jednostavna (84,85).

Stanice acinusa proizvode primarnu slinu koristeći osmotski NaCl gradijent lumena između intersticija i acinusa i vodenih kanala (odnosno akvaporin 5). Stanice duktusa koje su nepropusne za vodu moduliraju sastav primarne sline, uzimajući NaCl i secernirajući  $Ca^{2++}$ , P, K i  $HCO_3$ . Za vrijeme zračenja slinovnica dolazi do oštećenja stanica acinusa, dok stanice izvodnih kanala koja su otporne na zračenje preživljavaju (86, 87, 88). Baum i sur. (89) su istraživali utjecaj intraduktalnog dovođenja rh-akvaporin-1 c DNA uz vektor adenovirus na jednu parotidnu žlijezdu u osoba koje su patile od hipofunkcije slinovnica nakon zračenja.

## 1.6. DRUGI MOGUĆI NAČINI LIJEČENJA

Kako je hiposalivaciju teško uspješno liječiti, različiti strateški pristupi su isprobani tijekom godina. Neki autori su ispitivali utjecaj alfa tokoferola (400 IU na dan) za vrijeme i nakon terapije zračenjem te je ustanovljeno smanjenje u simptomima suhoće usta (90). Nadalje, biljka alkaloid cefarantin moguće dovodi do smanjenja simptoma kserostomije ali su potrebna buduća istraživanja (91). U nekoliko istraživanja se ispitivalo utjecaj vrlo niskih doza interferona alfa u dozi od 150 do 450 internacionalnih jedinica na dan u bolesnika oboljelih od Sjogrenova sindroma te je ustanovljeno povećano lučenje sline svaki mjesec tijekom šest mjeseci praćenja ovih bolesnika (92). U drugom istraživanju je bolesnicima oboljelima od SS davano 150 internacionalnih jedinica interferona alfa tri puta na dan te je ustanovljeno značajno povećanje količine izlučene sline u odnosu na placebo nakon 12 tjedana (93).

Na 500 ljudi koji su dobivali istu dozu tijekom 24 tjedna je došlo do značajnog povećanja količine nestimulirane sline (94). Ipak, količina stimulirane sline, kao ni stanje oralne suhoće se nisu poboljšali u odnosu na placebo.

Potrebna su istraživanja koja bi istražila dobrobiti, odgovarajuću dozu i skupine bolesnika koji bi imali najviše dobrobiti od ovog lijeka.

Neki autori preporučuju hipnozu, ali su potrebna istraživanja koja bi to definitivno potvrdila (95). Nadalje, liječenje u hiperbaričnoj komori odmah nakon terapije zračenjem pojačava angiogenezu i mobilizaciju matičnih stanica iz koštane srži te isto tako poboljšava simptome kserostomije (96).



Smatra se kako ljudske žlijezde slinovnice imaju c-Kit + stanice koje se mogu *in vitro* diferencirati i obnoviti te će stoga možda biti moguće razviti *in vivo* načine kako bi se matične stanice prenijele u svrhu dugotrajnog liječenja kserostomije koja je povezana sa zračenjem (97).

Sood i sur. (98) su analizirali uz pomoć sistematskog pregleda literature i meta analize način kojim se transferira žlijezde slinovnice kako bi se prevenirala kserostomija uzrokovana zračenjem. Na temelju sedam istraživanja, na ukupno 177 bolesnika, pokazali su kako se količina nestimulirane i stimulirane sline 12 mjeseci nakon zračenja povećala za 88%, odnosno 76% u odnosu na početne vrijednosti, a u usporedbi s kontrolnom skupinom. Isti autori (98) zaključuju kako je transfer žlijezda slinovnica iznimno učinkovit u prevenciji kserostomije u bolesnika koji su podvrgnuti zračenju glave i vrata.

Zhang i sur. (99) su u 65 bolesnika koji su bolovali od nazofaringealnog karcinoma premjestili submandibularne žlijezde u submentalno područje prije zračenja te su im zaštitili sa štitom zračeno područje. Uz pomoć scintigrafije su određivali funkciju submandibularne žlijezde 60 mjeseci po završetku zračenja. Nakon 3, 6 i 12 mjeseci ti su bolesnici imali veću količinu sline u odnosu na kontrolnu skupinu kojoj taj zahvat nije napravljen. Količina izlučene sline je dosegla statističku značajnost nakon 60 mjeseci između ove dvije skupine bolesnika. Isti autori (99) zaključuju kako je klinička učinkovitost ovog zahvata izvrsna te ju preporučuju u ovih bolesnika.

Jensen i sur. (100) su pregledali literaturu na temu moguće dobrobiti mezenhimalnih matičnih stanica u liječenju hiposalivacije koja je uzrokovana zračenjem u području glave i vrata te u liječenju Sjögrenova sindroma. Pronašli su 6 radova te su zaključili kako postoji ograničen broj istraživanja te da su potrebna randomizirana istraživanja kako bi se ocijenila učinkovitost ove terapije. Ipak, preliminarna istraživanja pokazuju obećavajuće rezultate.

## 1.7. NISKOENERGETSKI LASERI

Ime niskoenergetskog lasera se dobije iz skraćenice njegova aktivna medija poput GaAlAs laser (galij, aluminij i arsenid) ili He-Ne laser (helij, neon). Niskoenergetski laseri su određeni s nekoliko parametara. Na prvom mjestu je snaga lasera koja ima raspon od  $10^{-3}$  do  $10^{-1}$  W. Zatim slijede valne duljine koje se protežu od 300 do 10,600 nm. Pulsna rata može biti 0 (kontinuirana) do 5,000 Hz, pri čemu je trajanje pulsa od 1-500 miliskunda, interpulsni interval od 1-500 milisekunda, pri čemu je ukupno vrijeme iradijacije 10-3,000 sekundi, a

intenzitet (snaga/područje) iznosi  $10^{-2}$  do  $10$  W/cm<sup>2</sup>. Doza (snaga x vrijeme iradijacije/iradirano područje) iznosi  $10^{-2}$  do  $10^2$  J/cm<sup>2</sup> (101). Najveći problem kod terapije niskoenergetskim laserima je pronaći optimalnu dozu. Tkivna doza je izražena gustoćom energije koja se mjeri džulima po kvadratnom centimetru (J/cm<sup>2</sup>). Množenjem izlazne snage lasera u milivatima s vremenom ekspozicije u sekundama se dobije proizvedena energija, npr. 50 mW x 40 sekundi=2000 mJ ili 2 J (101). Glavna apsorpcija valnih duljina se odvija u pigmentiranim kromoforima, kao što je hemoglobin u krvi, tako da krvožilna tkiva dobro resorbiraju ove valne zrake, dok tkiva koja nisu krvožilna to mogu manje. Drugi važan faktor je količina melanina u ciljnom tkivu, koji je također kromofora, a koji iznimno jako apsorbira ove valne duljine tako da se više energije apsorbira na površini u odnosu na dublja tkiva, što može dovesti do lokalnog zatopljenja tkiva pa čak i boli. Po Genoveseu biološki učinci koji su uzrokovani niskoenergetskim laserima se sastoje od niske energije koja se deponira u tkiva i tamo postaje vitalna energija koja ima za posljedicu primarne, sekundarne i opće terapijske učinke koji dovode do analgetskih i protu-upalnih učinaka, ali i poboljšavaju cijeljenje (102). Čini se kako laseri analgetski djeluju na način da pojačavaju otpuštanje endorfina te na taj način inhibiraju nociceptivne signale i kontroliraju medijatore boli (102). Oni također mogu djelovati analgetski tako da inhibiraju bolne signale djelomično dovodeći do prolaznih varikoziteta uzduž neurona, što oslabljuje transmisiju impulsa. Nadalje, niskoenergetski laseri djeluju na stanični redukcijsko-oksidacijski potencijal. Stanice pri sniženom redoks stanju su kisele, ali nakon zračenja s laserom stanice postaju alkalične, i tada mogu djelovati optimalnije. U zdravim stanicama iradijacija ovim laserom ne dovodi do pojačanja oksidacijsko-redukcijskog stanja pa na njih terapija laserom ne djeluje (102). Tako je poznato da niskoenergetski laseri dovode do stimulacije limfocita, aktivacije mastocita, povećanja proizvodnje adenozin trifosfata u mitohondrijima i proliferacije različitih tipova stanica te na taj način djeluju protu-upalno. Nadalje, ovi laseri dovode do stimulacije mikrocirkulacije što ima za posljedicu promjenu u kapilarnom hidrostatičkom tlaku te dolazi do resorpcije edema i uklanjanja intermedijarnih metabolita. Istraživanja pokazuju kako terapija laserom dovodi do povećanja količine askorbinske kiseline u fibroblastima što povećava stvaranje hidrok্সiprolina, i posljedično, proizvodnju kolagena. Nadalje, laseri dovode do povećanja mitotičke aktivnosti epitelnih stanica i fibroblasta (102).

Opće pravilo je da se u akutnim stanjima (upala, edem) primjenjuju visoke doze lasera koje se mogu primijeniti svaki dan toliko dugo koliko traje to stanje. Kronična stanja (bolovi, parestezije i rane) se tretiraju jednom ili dva puta tjedno budući da postoji kumulativni učinak djelovanja lasera (101). Bolesnici koji dugo pate od boli mogu iskusiti još jače bolove nakon

terapije laserom. Stanje je prolazno i pokazuje kako je pacijentu bolje od ove terapije. Razina boli se smanjuje unutar 24 sata. Potrebno je informirati pacijenta o mogućoj pojavi ovog simptoma prije početka terapije (101).

Terapijski laser slabiji od 500 mW se ne smatraju štetnima i smatraju se napravama niskog rizika. Naravno uvijek se preporuča nošenje zaštitnih naočala, i za pacijenta, i za osobu koja radi terapiju ovim laserima. Potrebno je izbjegavati terapiju bolesnika koji pate od bolesti zgrušavanja krvi s obzirom na to da ovi laseri na još nepoznat način djeluju na protok krvi. Nadalje, prisutnost bilo kojeg maligniteta odnosno prekanceroznih lezija u tijelu je također kontraindikacija za primjenu ovih lasera, budući da oni stimuliraju rast stanice. Treba se izbjegavati ozračivanje očiju, kao i štitnjače, odnosno svih žlijezda s unutrašnjim lučenjem.

Tijekom trudnoće, menstruacije i febrilnih stanja također se ne preporuča upotreba ovog lasera. Zračenje ovim laserom se izbjegava ukoliko pacijent boluje od epilepsije te ima kohlearne implantate.

Ukoliko je sonda neodvojiva od aparata, tada ju se u svrhu dezinfekcije može obrisati s alkoholom ili dezinficijensom za površine te se nakon toga pokrije s prozirnom folijom ili nekom drugom jednokratnom zaštitom. Ukoliko se sonda daje odvojiti od aparata, tada se ona može sterilizirati. Postoje malobrojna istraživanja o utjecaju niskoenergetskog lasera na povećanje sekrecije sline u bolesnika sa suhoćom usta. Lončar i sur. (103) su napravili istraživanje na 34 bolesnika s kserostomijom te su koristili Ga-As laser od 904 nm koji je bio primijenjen bilateralno na područje kože izvana svih velikih žlijezda slinovnica i intraoralno na sublingvalnu žlijezdu. Sonda je bila udaljena 0,5 cm od područja koje je stimulirano. Vrijeme ekspozicije je bilo 120 sekundi, svaki dan tijekom 10 dana. Kontrolnu skupinu je činilo 16 bolesnika koji su ispirali usta s 2% otopinom limunske kiseline (15 ml) tijekom 30 sekundi. Količina izlučene sline se linearno povećavala tijekom terapije niskoenergetskim laserom od 0,05 mL/min prvog dana do 0,13 mL/min desetog dana liječenja. Rezultati istog istraživanja (103) pokazuju kako je učinak liječenja niskoenergetskim laserom na slinovnice bio osim stimulirajućeg i regenerirajući.

Vidovic Juras i sur. (104) su na 17 bolesnika sa suhoćom usta primijenili laser BTL2000 tijekom deset tretmana. Sukladno rezultatima njihova istraživanja, primjena niskoenergetskog lasera u osoba s kserostomijom dovodi do povećanja količine izlučene sline, ali i do povećanja u proizvodnji sekretornog IgA. Isti autori (104) zaključuju kako se ova neinvazivna metoda može koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a za liječenje suhoće usta. Simoes i sur. (105) su liječili 60-godišnju ženu koja boluje od Sjögrenova sindroma uz pomoć diodnog lasera (780 nm, 3.8 J/cm<sup>2</sup>, 15 mW) kojim je zračeno područje parotidnih, submandi-

bularnih i sublingvalnih žlijezda, tri puta tjedno tijekom osam mjeseci. Simptomati suhoće usta su se poboljšali te više nije bilo otoka i bolova u parotidnoj žlijezdi. Isti autori (105) preporučuju upotrebu niskoenergetskog lasera u liječenju suhoće usta. Nadalje, Simoes i sur. (106) su ispitali utjecaj niskoenergetskog lasera na simptome u bolesnika nakon zračenja u području glave i vrata. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine, njih 12 koji su dobivali terapiju laserom tri puta na dan, i drugih 10 koji su dobivali terapiju laserom jednom tjedno. Korišten je diodni laser (660 nm, 6 J/cm<sup>2</sup>, 0.24 J, 40 mW). Nije bilo razlike u količini izlučene sline nakon liječenja između obje skupine bolesnika, osim stimulirane sline koja je bila manja u drugoj skupini ispitanika. Isti autori (106) navode kako liječenje hiposalivacije niskoenergetskim laserom može biti pomoćna metoda. Saleh i sur. (107) su napravili pilot istraživanje na temu učinka niskoenergetskog lasera na hiposalivaciju uzrokovanu zračenjem. Dvadeset i tri bolesnika je podijeljeno u ispitnu i kontrolnu (placebo) skupinu. Ispitanici u laser skupini su dobivali terapiju GaAlAs laserom (830 nm, 100 mW, područje zračenja 0.028 cm<sup>2</sup>, 3.57 W/cm<sup>2</sup>, 20 sekundi, 2,0 J, 71 J/cm<sup>2</sup>) dva puta tjedno na velike žlijezde slinovnice tijekom 6 tjedana (ukupno 12 tretmana). Rezultati njihova istraživanja nisu pokazali znakovite razlike između ispitne i placebo skupine s obzirom na količinu izlučene sline i kvalitetu života. Isti autori (107) navode kako je mogući uzrok nedjelotvornosti niskoenergetskog lasera kasni učinak zračenja na žlijezde slinovnice u vidu fibroze i atrofije acinusa žlijezda slinovnica.

## 1.8. AKUPUNKTURA

Akupunktura je drevna kineska tehnika kojom se liječe brojna stanja u organizmu, a najčešće bolna stanja. Princip djelovanja akupunktura je stimulacija određenih točaka na koži tijela koje ima za cilj ispraviti neravnotežu u tijeku energije (qi) putem kanala koji se nazivaju meridijani. Akupunkturne iglice se obično proizvode od nehrđajućeg čelika i uglavnom su jednokratne. Njihova duljina varira od 13 do 130 milimetara, a promjer od 0,16 mm do 0,46 mm. Kraće igle, i one manjeg promjera, se koriste u području glave i vrata, i općenito na mršavijim bolesnicima (108).

Sve veću upotrebu akupunktura ima i u zemljama zapadnog svijeta. Ipak, dokazi o učinku akupunktura su varijabilni za mnoga stanja. Sustavni pregledi Cochrane baza podataka pokazuju kako akupunktura može poboljšati neka bolna stanja. Velik broj istraživanja navodi kako je djelovanje akupunktura uglavnom posljedica placebo učinka jer je uspješnost izliječenja jednaka i kod primjene prave akupunktura i „lažne“, kada se ne primjenjuje na

točke koje imaju vezu sa određenim problematičnim dijelom tijela. U zemljama poput Kine, Hong Konga, Japana i Tajvana, ali i Rusije gdje se stoljećima koristi akupunktura, većina istraživanja pokazuje odlične rezultate liječenja. Do sada na temu akupunktura u liječenju ima više od 3000 objavljenih publikacija. Akupunkturne točke se većinom, iako ne uvijek, nalaze uzduž meridijana, ali ima i onih mimo meridijana. Danas se smatra da postoji 670 akupunkturnih točaka (108).

U većine bolesnika primjena akupunktura je bezopasna ukoliko se koriste igle za jednokratnu upotrebu i mjere antiseptičke na područje gdje će se iglu postaviti prije insercije igle. Tijekom desetogodišnjeg razdoblja je opisano 95 slučajeva neželjenih reakcija na liječenje akupunkturom (uključujući i par smrtnih ishoda), uglavnom uslijed neprofesionalno primijenjene akupunktura. Prije postave igala se koža dezinficira s alkoholom i postave se iglice. Preporuča se brza insercija iglica kroz površinski sloj kože jer se u tom sloju osjeti najviše boli (108).

*De-qi* se odnosi na osjet utrnutosti, distenzije ili električnih trnaca na mjestu gdje se postavlja iglica i koje se može širiti po odgovarajućem meridijanu. Smatra se da su meridijani povezani s organima te se solidni organi smatraju yin (pluća i jetra), dok se šupljikavi (želudac i crijevo) smatraju yan. U tradicionalnoj kineskoj medicini se smatra da je bolest posljedica neravnoteže u funkciji ili interakciji yin, yang, qi, xue, zang-fu, meridijana i drugih te poremećaja između ljudskog tijela i okoliša. Mnogi akupunkturolozi objašnjavaju djelovanje akupunktura na način da stimuliranjem akupunkturnih točki dolazi do otpuštanja endorfina, što svakako može pogodovati raznih bolnim stanjima u tijelu, ali ne i mnogim drugim stanjima koja nisu povezana s otpuštanjem endorfina. Meta analiza iz 2013. godine je pokazala malo dokaza o učinkovitosti akupunktura na bol u usporedbi s lažnom akupunkturom te su rezultati istog istraživanja također pokazali kako je broj iglica, ali i broj tretmana, važan u liječenju akupunkturom (109).

Mehanizmi djelovanja akupunktura nisu do kraja pojašnjeni, ali se zna da postava igala dovodi do moždane aktivnosti što može promijeniti biokemijske procese u mozgu, a što uključuje otpuštanje neurotransmitera i neurohormona na drukčiji način. To zauzvrat djeluje na dijelove središnjeg živčanog sustava koji su povezani s osjetom, i nehotičnim tjelesnim funkcijama poput imunih reakcija i autonomnih procesa uključujući i regulaciju krvnog tlaka, cirkulaciju i temperaturu tijela (110).

U slučaju suhoće usta akupunktura može proizvesti autonomnu stimulaciju preostalog žlijezdanog tkiva direktno ili povećavanjem cirkulacije. Istraživanja u kojima se koristila funkcionalna magnetska rezonanca se pokazalo kako unilateralno podraživanje aku točke LI-2 dovodi do

bilateralne aktivacije insule i susjednog operkulumu u 20 zdravih volontera. Značaj ove aktivacije nije poznat ali pokazuje kako ova točka ima biološki učinak. Isto tako su i druga istraživanja pokazala pojačanu aktivnost na funkcijskoj magnetskoj rezonanci tijekom rotacije igala (110).

Do sada postoji velik broj istraživanja u kojima se akupunktura koristila u ublaživanju simptoma suhoće usta u osoba koje su bile zračene u području glave i vrata, a tijekom liječenja orofaringealnih karcinoma. Iako se parotidna žlijezda može oporaviti 18 mjeseci nakon liječenja, prevalencija trajne suhoće usta može postojati i u 41% oboljelih pet godina nakon završetka liječenja. Nedavno istraživanje Wong i sur. (111) je pokazalo kako je u 86% pacijenata koji su dobivali transkutanu električnu stimulaciju živaca sličnu akupunkturi došlo do poboljšanja simptoma. Istraživanje Meng i sur. (112) je prvo randomizirano, kontrolirano istraživanje koje je pokazalo kako akupunktura tijekom terapije zračenjem može smanjiti pojavu kserostomije. Bolesnici, njih 40 su tretirani tri puta tjedno s akupunkturuom na isti dan kada su dobili i terapiju zračenjem. Razlike između placebo i skupine koja je dobivala akupunkturu su nastale već nakon trećeg tjedna i ostale su znakovite nakon mjesec dana i nakon šest mjeseci nakon prestanka radioterapije, čak i bez dodatnih tretmana akupunkturuom. Manje od trećine bolesnika koji su liječeni akupunkturuom je navelo znakovite simptome nakon šest mjeseci od liječenja, u odnosu na dvije trećine onih koji su bili u kontrolnoj skupini.

Akupunktura preciznije elektro-akupunktura povećava količinu neuropeptida u slini, prvenstveno kalcitonin genom povezanog peptida, neuropeptida Y i vazoaktivnog intestinalnog peptida u odnosu na bazične vrijednosti (44). Andersen i Machin (113) su igle promjera 0,32 mm × 40 mm inserirali na St3, St6 (lice), Li4 (ruke) i St36 (noge) bilateralno dubine 5-10 mm nakon čega je napravljena manipulacija do DeQi osjećaja (osjećaj boli, osjećaj težine i osjet koji dolazi od točke uboda igle). Površinsko postavljanje iglica je korišteno kao kontrola. Za elektroakupunkturu, struja niske frekvencije je korištena (2 Hz) na točke St6 i Li4 te je bila pričvršćena bilaterelano na elektropulser. Struja je prilagođena na 2-4 mm kako bi se proizvelo pulsirajući, bezbolan osjet. Mehanizam djelovanja akupunkturuore nije poznat, ali senzorna stimulacija, placebo i nocebo učinci mogu imati ulogu koja može biti modulirana razgovorom, slušanjem i tetošenjem tijekom akupunturnog tretmana.

D'Alesandro i sur. (114) su na 183 zračena bolesnika ustanovili u 63% poboljšanje simptoma (suhoća usta, mučnina, povraćanje i bol) nakon liječenja s akupunkturuom te isti autori zaključuju kako akupunkturuore može biti od pomoći u ovih bolesnika. Zhuang i sur. (115) su 2013. godine objavili pregledni rad o upotrebi akupunkturuore u osoba koje su zračene te su zaključili kako je potrebno napraviti još istraživanja kako bi se potvrdila djelotvornost u ovih

bolesnika. Većina dosadašnjih istraživanja se fokusirala na kurativni aspekt akupunkture u liječenju kserostomije, dok su Braga i sur. (116) pokušali koristiti akupunkturu u prevenciji kserostomije u zračenih bolesnika. Isti autori (116) su ustanovili da, iako je nepoznat mehanizam djelovanja akupunkture na slinovnice, u bolesnika koji su prije zračenja dobili akupunkturu u svrhu smanjenja kserostomije, količina slina poslije zračenja je bila znakovito veća u odnosu na bolesnike koji nisu dobili akupunkturu.

Johnston i sur. (117) su liječili 55 bolesnika sa kserostomijom i to u 318 tretmana te su dobili poboljšanje u 35 bolesnika, odnosno 70% ispitivanih. Za 13 bolesnika (26%) su učinci trajali dulje od tri mjeseca. Isti autori predlažu primjenu akupunkture jednom, pri čemu se tretira 8 točaka, od toga tri na jednom uhu i jedna na palcu (i obostrano).

Rezultati drugog istraživanja Johnston i sur. (118) pokazuju kako je akupunktura djelotvorna u liječenju kserostomije po režimu od 3-4 tjedna tretmana, i zatim jednom tjedno. Iako, mnogi bolesnici imaju dugotrajne dobrobiti i od samo 3-4 tretmana jedan tjedan. Isti autori (118) iako ne mogu objasniti mehanizam djelovanja akupunkture na povećanje salivacije, zaključuju kako je djelomično za to odgovorna parasimpatička stimulacija. Isti autori (118) preporučaju primjenu 3-4 tjedna po jednom tjedno, a zatim posjete jednom u mjesec ili dva ukoliko akupunktura djeluje.

Biološki mehanizmi vezani uz djelotvornost akupunkture u osoba sa kserostomijom nisu razjašnjeni. Ipak, 1993. godine su Blom i sur. (119) pokazali kako se povećala lokalna prokrvljenost na koži iznad parotidnih žlijezda nakon primjene akupunkture. Deng i sur. su (120) uz pomoć magnetske rezonance ustanovili kako akupunkturna stimulacija točke velikog crijeva dovodi do bilateralne aktivacije dijelova mozga u kojima se odvijaju osjeti okusa, mirisa i očiju te da ta područja nisu aktivirana za vrijeme placebo akupunkture. Također je postojala pozitivna korelacija između količine izlučene sline i promjena na mozgu koje su se pregledavale. Isti autori (120) navode kako je akupunktura jeftina, minimalno invazivna te da ima malo nuspojava. U niti jednog od njihovih bolesnika nije bilo neželjenih reakcija, osim male nelagode prilikom postave igala.

Blom i sur. (121) su na 32 bolesnika (21 nakon liječenja zračenjem i 11 sa Sjögrenovim sindromom) ispitivali učinak pilokarpina i akupunkture u 24 tretmana na točke koje su se nalazile na glavi, rukama i nogama. Isti autori (121) su zaključili kako test sa pilokarpinom ima visoku senzitivnost i dobru pozitivnu prediktabilnu vrijednost u identificiranju bolesnika kojima može pomoći akupunktura u liječenju kserostomije.

Simcock i sur. (120) su ispitivali utjecaj akupunkture u 145 bolesnika koji su imali hiposalivaciju uslijed zračenja te su pokazali kako je u usporedbi s proizvodima za usnu šupljinu

akupunktura dovela do znakovitog poboljšanja smanjenja suhoće usta, ljepljive sline, potrebe za uzimanjem tekućine kako bi se progutala hrana, kao i manjeg buđenja tijekom noći zbog žeđi.

Prošle godine su Bakarman i Keenan (122) napravili sistematski pregled literature te su u njega uključili pet malih istraživanja (153 ispitanika) u kojima se akupunktura uspoređivala s placebo u bolesnika koji su bili podvrgnuti zračenju. Dva istraživanja su bila pogodna za meta analizu te su rezultati pokazali kako nema razlika u simptomima suhoće usta između akupunkture i placeba. Osobe kojima je napravljena akupunktura su imale više neželjenih nuspojava poput modrica i umora koji su bili blagog intenziteta i prolaznog karaktera. Postojalo je malo povećanje u količini izlučene nestimulirane sline nakon 4-6 tjedana liječenja te je uspjeh liječenja bio i do 12 mjeseci nakon završetka liječenja. Ipak, količina izlučene stimulirane sline je bila znakovito povećana nakon liječenja akupunkturuom te je učinak također trajao 12 mjeseci. Isti autori (122) zaključuju kako postoji malo dokaza o tome da je akupunktura različita u odnosu na placebo te je da je moguće uzorak bolesnika bio premali, ili pak, i da je placebo akupunktura bila djelotvorna. Ipak, postoji malo dokaza o tome kako je akupunktura djelotvorna, u smislu povećanja količine izlučene sline u bolesnika nakon terapije zračenjem. Lovelace i sur. (123) su napravili sistematski pregled 14 publiciranih radova na temu mogućnosti liječenja hiposalivacije koja je uzrokovana zračenjem. Ispitivao se objektivni i subjektivni odgovor na hiposalivaciju, kserostomiju, ili oboje, na kolinergičke agoniste poput pilokarpina i cevimelina, umjetne sline, hiperbarički kisik i akupunkturu. Rezultati ove analize su pokazali kako su kolinergički lijekovi bili učinkovitiji u liječenju hiposalivacije uzrokovane zračenjem u usporedbi s umjetnom slinom, hiperbaričkim kisikom i akupunkturuom. Ipak, i drugi načini liječenja poput umjetnih slina i hiperbaričkog kisika su isto tako doveli do poboljšanja bolesnikove percepcije kserostomije.

Hanchanale i sur. (124) su napravili isto tako sistematski pregled literature te su uključili šest istraživanja o utjecaju akupunkture, pilokarpina, Saliva Orthana i žvakaće gume na suhoću usta u bolesnika koji boluju od karcinoma. Rezultati njihove analize su pokazali kako su svi navedeni načini liječenja suhoće usta bili djelotvorni, ali se učinak Saliva Orthana u odnosu na placebo nije mogao dokazati. Isti autori (124) navode kako su ostali načini tj. akupunktura, pilokarpin, umjetne sline, žvakaća guma djelotvorni na temelju dosadašnjih istraživanja ali kako su potrebna daljnja istraživanja.

Do sada nema ispitivanja djelotvornosti akupunkture u bolesnika koji imaju hiposalivaciju uzrokovanu lijekovima.



## **1.9. NADOKNADA UMJETNOM SLINOM**

U osoba u koji se slina ne može stimulirati daju se preparati umjetne sline koji mogu biti na bazi karboksilmetilceluloze poput Glandosane® spreja (koji se ne preporuča osobama koje imaju vlastite zube), ali i sterilizirane sline dobivene od životinja (npr. Saliva Orthana® u Velikoj Britaniji koja je dobivena od svinja). Postoje i još neki drugi nadomjesci sline koji u sebi imaju i protubakterijske enzime poput Aldiamed® i Oralbalance® gela. U Europi postoje i umjetne sline na bazi termalnih voda poput Buccotherma®.

Buduća istraživanja će se bazirati na genskoj terapiji kako bi se usmjerio rast slinovnica odnosno diferencijacija, ili modifikacija preostalog žljezdanog tkiva u svrhu promoviranja sekrecije sline, a moguće i transplantacija slinovnica.

Nedostatak sline ima za posljedicu povećanu učestalost karijesa pa se tako osobama preporučuje upotreba fluoridnih gelova ili tekućina za ispiranje usta. Isto tako, manjak sline može u nekih osoba dovesti do pojave gljivične infekcije u usnoj šupljini, odnosno kandidijaze, pa je indicirana protugljivična terapija. Zamijećena je i učestalija upala zubnog mesa u ovih osoba pa se preporučuju češće kontrole kod stomatologa. Rijetko, suhoća usta može za posljedicu imati bakterijsku upalu žlijezda slinovnica koja nastaje ascendentnim putem iz usne šupljine.

## **1.10. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada bila je:

1. usporediti djelotvornost akupunkture i niskoenergetskog lasera u liječenju hiposalivacije uzrokovane lijekovima
2. izmjeriti količinu izlučene sline prije i nakon primjene akupunkture i niskoenergetskog lasera,
3. odrediti utjecaj na kvalitetu života bolesnika mjeren upitnikom kvalitete života prije i nakon obje terapije (OHIP, hrvatska verzija).

## **2.0. ISPITANICI I POSTUPCI**

U istraživanju je sudjelovalo 67 ispitanika prosječne dobi  $69.1 \pm 8.9$  godina. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine prema terapiji koju su koristili: 28 ispitanika (27 žena i 1 muškarac) u skupini tretiranoj laserom, 15 ispitanika (13 žena i 2 muškarca) u skupini koja je bila podvrgnuta ugašenom (placebo) laseru i 24 (20 žena i 4 muškarca) u skupini koja je bila podvrgnuta akupunkturi. Ispitanici koji su imali hiposalivaciju (jednako ili manje od 1,0 ml u 5 minuta) a koji nisu imali druge bolesti žlijezda slinovnica koje su mogle dovesti do hiposalivacije poput Sjögrenova sindroma, sarkoidoze, hepatitisa C, HIV-a, niti su bili zračeni u području glave i vrata su uključeni u istraživanje. U svih ispitanika je hiposalivacija bila uzrokovana lijekovima. Ispitanici su prije bilo kojeg liječenja ispunjavali upitnik o kvaliteti života hrvatska verzija (OHIP-CRO 14). Ispitanicima je prije bilo kojeg liječenja izmjerena količina izlučene sline po Wu-Wangu (125), dakle dok su sjedili u stomatološkom stolcu tijekom pet minuta ujutro, od 8 do 11 sati ujutro. Metodom bacanja novčića je određeno koji će bolesnik dobiti terapiju upaljenim niskoenergetskim laserom (pismo), a koji ugašenim (placebo) niskoenergetskim laserom (glava). Osoba koja je radila terapiju je znala kada je laser upaljen a kada ugašen, dok pacijenti nisu znali kada je laser bio upaljen a kada ugašen. Prije ispitivanja je pacijentima rečeno kako postoji mogućnost da laser bude upaljen ili ugašen. Dvadeset i osam ispitanika je tijekom dva tjedna (10 radnih dana) dolazilo na terapiju niskoenergetskim laserom koji je bio upaljen u svrhu stimulacije žlijezda slinovnica. Liječenje niskoenergetskim laserom se provodilo na valnoj duljini lasera od 830 nm u trajanju od 15 minuta, pri čemu se stimulira područje kože iznad žlijezda slinovnica obostrano (parotidna žlijezda kao i sublingvalna i submandibularne žlijezde) (parametri lasera: valna duljina 830 nm; doza  $1,80 \text{ J/cm}^2$ ; snaga 35 mW, područje  $4 \text{ cm}^2$ , frekvencija 5,20 Hz, puls 800 ms; period 1 ms). U 15 bolesnika sa hiposalivacijom laser je bio ugašen kako bi se isključio placebo efekt lasera. Dvadeset četiri bolesnika s hiposalivacijom uzrokovanom lijekovima je upućeno na liječenje akupunkturoum. Akupunktura se radi na točkama koje se zovu Glavne (uvijek se koristi neka od njih) i točke koje se koriste samo u specifičnim situacijama. U ovom slučaju Glavne točke su: Shen Man, Point Zero, Autonomic point. Aurikularne točke specifične primjene u ovom istraživanju su Salivary Gland F i Thirst Point. Point Zero je glavna točka koja dovodi cijelo tijelo u homeostatičku ravnotežu, dovodeći do ravnoteže energije, hormona i aktivnosti mozga. Smještena je tamo gdje bi se nalazila pupčana vrpca iz abdomena okrenutog fetusa na uhu. Kao točka sunčeva plexusa, Point Zero služi kao „autonomni mozak“ koji kontrolira visceralne organe kroz periferne ganglije. Shen Men je točka čija je osnovna funkcija umirenje mozga i omogućavanje veze s dušom. Ova glavna točka uklanja stres, bol, napetost, anksioznost, depresiju, nemir, nesanicu i pretjeranu osjetljivost.

Autonomna točka je isto tako glavna točka koja uravnotežuje aktivaciju parasimpatikusa tako da smiruje parasimpatikus, smanjujući neurovegetativnu neravnotežu. Poboljšava cirkulaciju jer dovodi do vazodilatacije i regulira brze otkucaje srca. Točka žeđi smanjuje pretjeranu žeđ. Točka F žlijezda slinovnica uklanja osjećaj suhoće usta te upale žlijezda slinovnica (126). Akupunktura je napravljena s iglama (0,16x10mm) koje su postavljene na slijedeće točke; Shen Man, Point Zero, Autonomic Point, Thirst Point, Salivary Gland F na oba uha dok su sjedili tijekom 30 minuta. Ispitanicima su igle (0,16x1,4mm) postavljene na jedno uho na točke Shen Men i Thirst Point gdje su ostale do slijedeće posjete. Druga akupunktura je napravljena jedan tjedan poslije i preostale tri svakih sedam dana. Prije početka, kao i nakon završene akupunkture, bolesnicima je izmjerena količina izlučene sline po Wu-Wangu (125). Ispitanici su ispunjavali prije i poslije akupunkture upitnik o kvaliteti života (OHIP-CRO 14).

#### Statistička obrada podataka

Normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Budući da su varijable bile normalno distribuirane, u daljnjoj analizi korištene su metode parametarske statistike. Za prikaz varijabli korištene su mjere centralne tendencije (minimum, maksimum, aritmetička sredina i standardna devijacija). Za procjenu razlika između skupina za kontinuirane varijable korištena je analiza varijance (ANOVA). U slučaju da su ANOVA testom dobivene statistički značajne razlike, za daljnju analizu korišten je Bonferronijev post-hoc test. Za procjenu razlika između skupina za nominalne varijable korišten je Hi-kvadrat test. Za procjenu razlika unutar skupine, prije i poslije terapije korišten je t-test za zavisne uzorke. Razina statističke značajnosti iznosila je 0,05 ( $p < 0,05$ ).

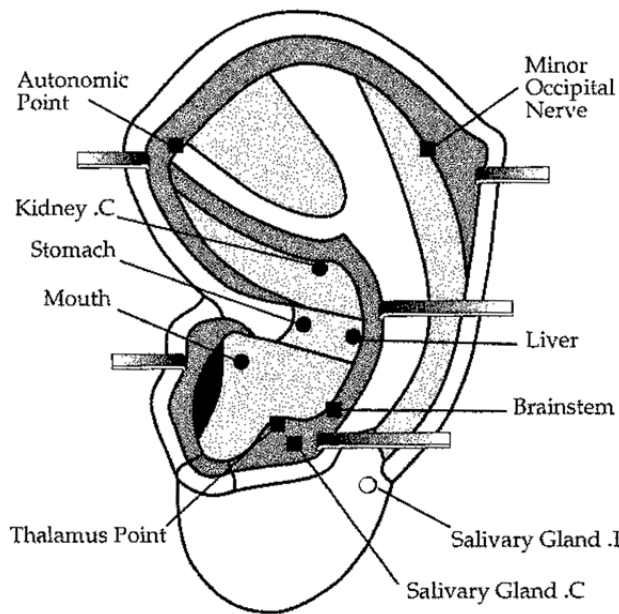
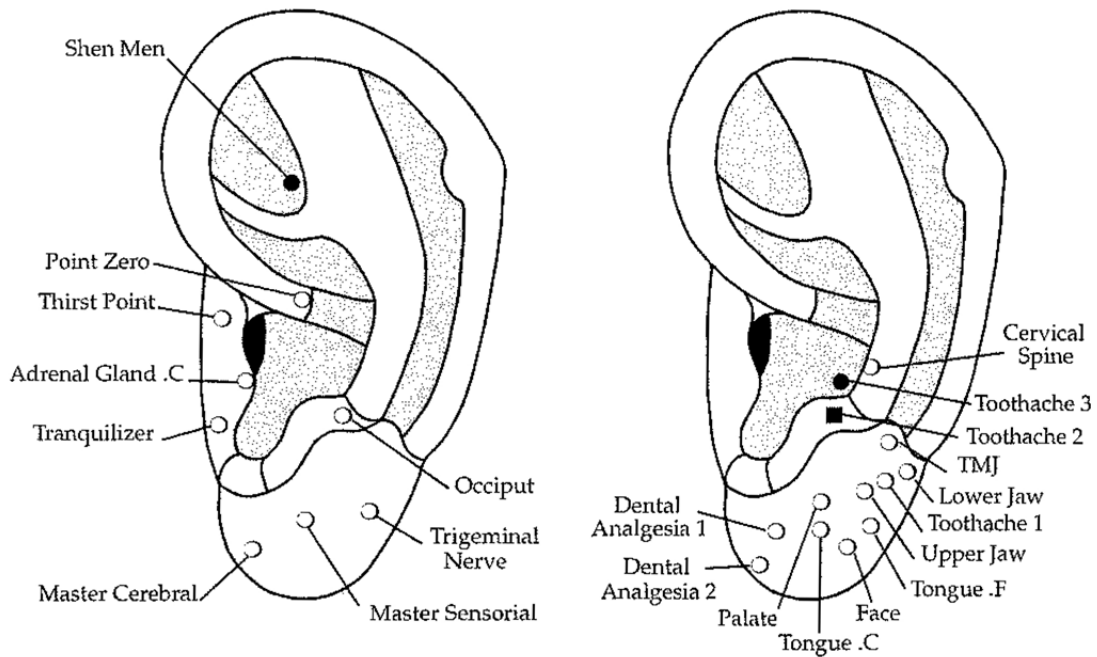


Slika 1. GaAlAs laser BTL-5000, Czech Republic; [www.btl.com](http://www.btl.com).



Slika 2. Klinička primjena niskoenergetskog lasera.

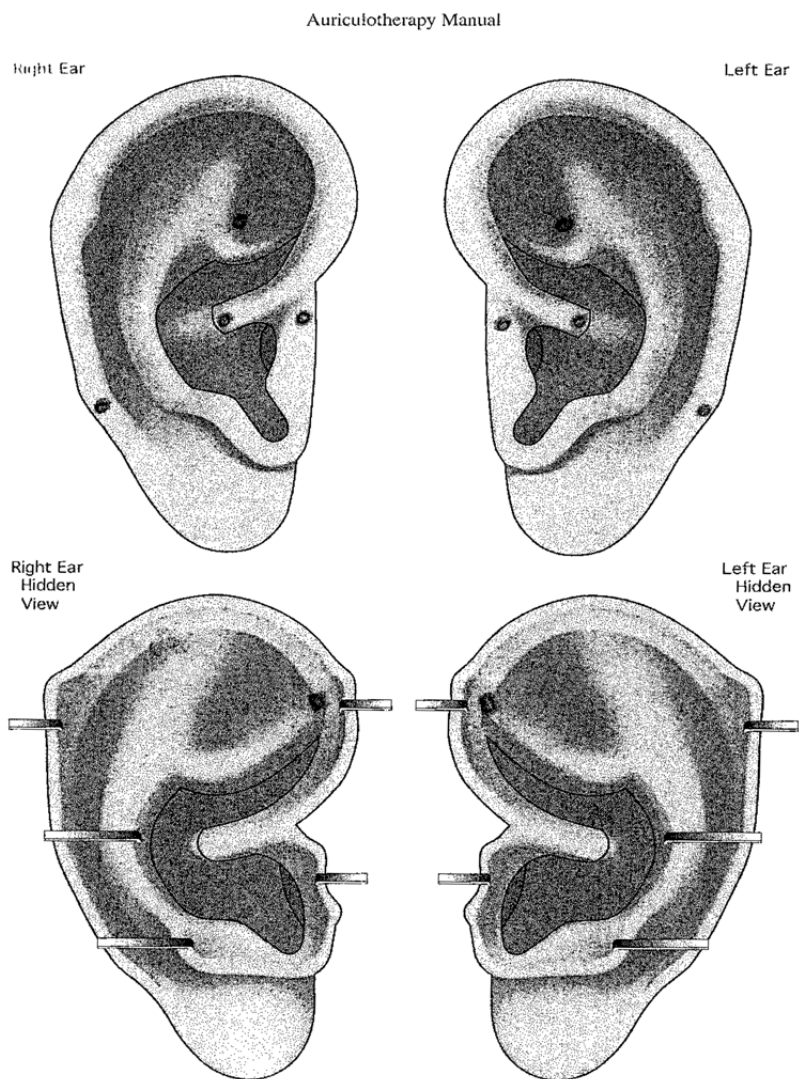
### Ear Points for Dental Pain



Microsystem Points	Auricular Zone
Adrenal Gland .C	TG 2
Brainstem	CW 4
Cervical Spine	AH 1 - 2
Dental Analgesia 1	LO 2
Dental Analgesia 2	LO 1
Face	LO 5
Kidney .C	SC 6
Liver	CR 2
Lower Jaw	LO 7
Minor Occipital Nerve	IH 10
Mouth	IC 6
Occiput	AT 3
Palate	LO 4
Salivary Glands .C & .F	CW 2 & LO 7
Stomach	CR 1
Thirst Point	TG 4
TMJ	LO 8
Tongue .C & .F	LO 4 & LO 5
Toothache 1	LO 7
Toothache 2	CW 3
Toothache 3	IC 5
Trigeminal Nerve	LO 5
Upper Jaw	LO 6

Master Points not listed.

Slika 3. Aurikularne točke vezane uz stomatologiju (126).



Slika 4. Aurikularne točke vezane uz hiposalivaciju (126).



### **3.0. REZULTATI**

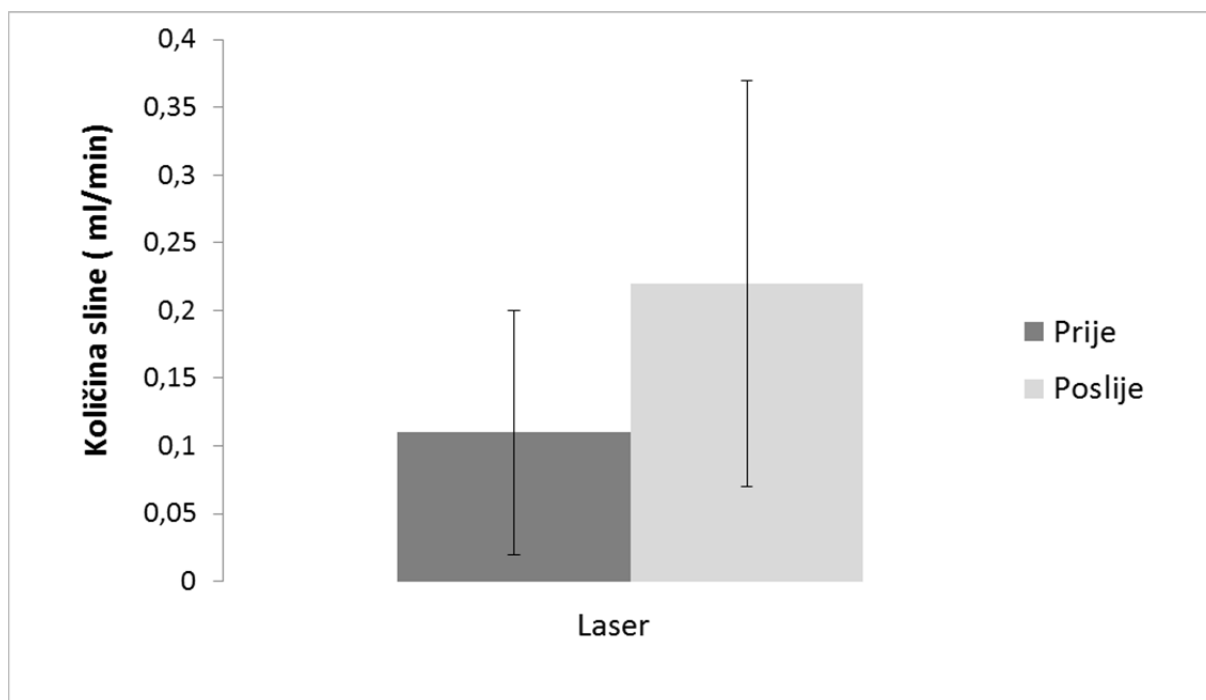
U istraživanju je sudjelovalo 67 ispitanika prosječne dobi  $69.1 \pm 8.9$  godina. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine prema terapiji koju su koristili: 28 ispitanika (27 žena i 1 muškarac) u skupini tretiranoj laserom, 15 ispitanika (13 žena i 2 muškarca) u skupini koja je bila podvrgnuta ugašenom (sham) laseru i 24 (20 žena i 4 muškarca) u skupini koja je bila podvrgnuta akupunkturi. Sumarni podaci o pacijentima prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Sumarni podaci o pacijentima

	Laser	Ugašeni laser	Akupunktura	p
<b>Spol N(%)</b>				
Ženski	27 (96.4%)	13 (86.7%)	20 (83.3%)	0.016
Muški	1 (3.6%)	2 (13.3%)	4 (16.7%)	
Dob (sr. vrijednost $\pm$ SD)	$71.3 \pm 7.6$	$74 \pm 7$	$67.4 \pm 9.9$	0.076
Trajanje (sr. vrijednost $\pm$ SD)	$14.3 \pm 11.7$	$15.5 \pm 7.1$	$16.6 \pm 9.8$	0.480
Količina slina ml/min; prije terapije (sr. vrijednost $\pm$ SD)	$0.12 \pm 0.89$	$0.17 \pm 0.10$	$0.1 \pm 0.12$	0.249
Kvaliteta života prije terapije (OHIP test)	$22.9 \pm 12.6$	$20.1 \pm 13.9$	$29.5 \pm 14.8$	0.127

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u spolu, dobi, trajanju tegoba, količini slina i kvaliteti života prije terapije između sve tri skupine.

Vrijednosti količine slina prije i poslije terapije u skupini ispitanika tretiranih laserom prikazane su na Slici 5. Količina slina nakon terapije iznosila je  $0.22 \pm 0.15$  ml/min.



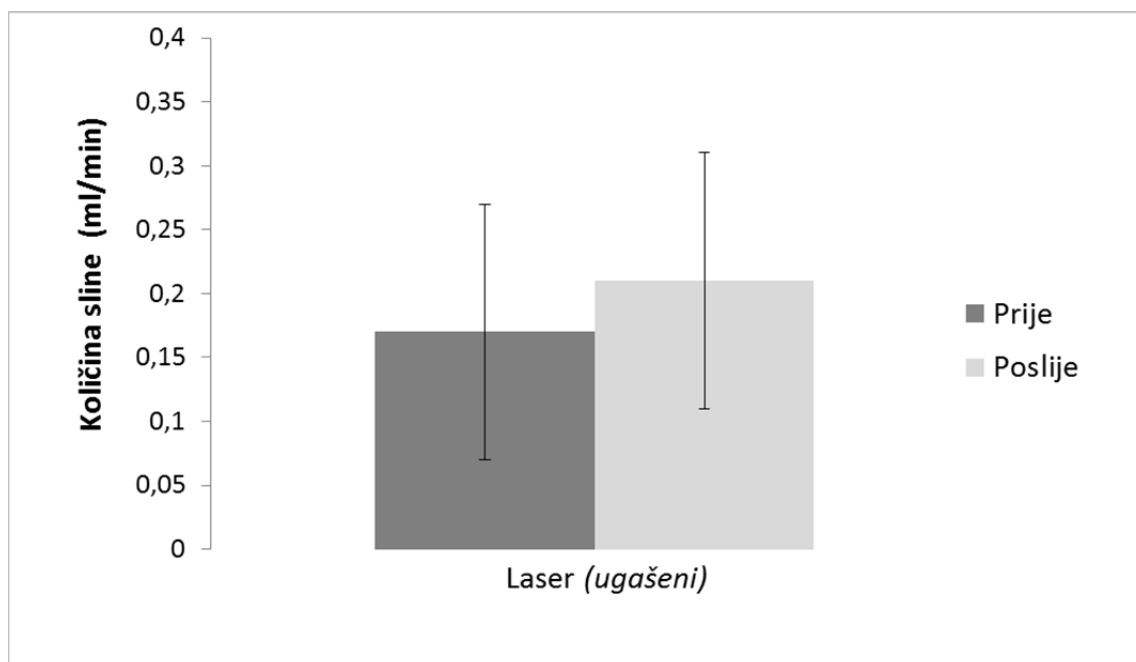
Slika 5. Količina sline prije i poslije terapije upaljenim laserom

Utvrđena je statistički značajna razlika u količini sline prije i poslije terapije laserom ( $p=0.002$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Količina sline prije i poslije terapije upaljenim laserom.

	Srednja vrijednost razlike	Standardna devijacija	95%-tni interval pouzdanosti	t	Stupnjevi slobode	Značajnost
qs2 - qs1	0.1	0.1	0.04 – 0.16	3.5	27	0.002

Vrijednosti količine sline prije i poslije terapije u skupini ispitanika tretiranih ugašenim laserom prikazane su na Slici 6. Količina sline nakon terapije iznosila je  $0.21 \pm 0.12$  ml/min.



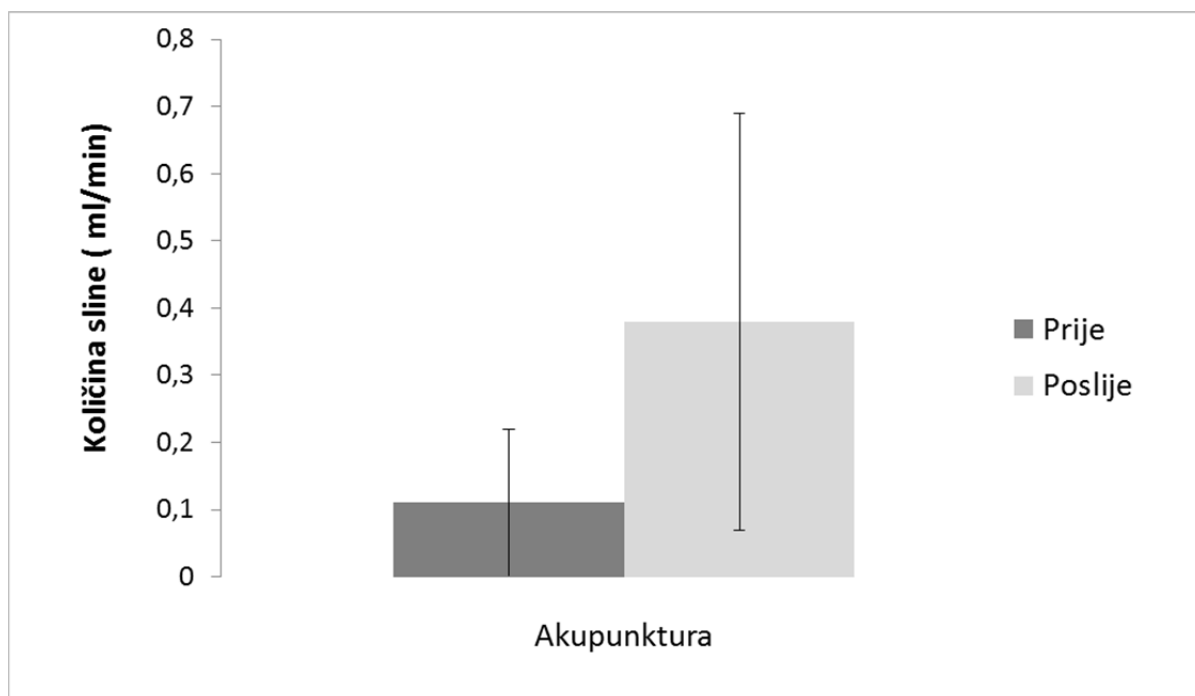
Slika 6. Količina sline prije i poslije terapije ugašenim laserom

Nije utvrđena statistički značajna razlika u količini sline prije i poslije terapije ugašenim laserom ( $p=0.002$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika u količini izlučene sline prije i poslije terapije ugašenim laserom.

	Srednja vrijednost razlike	Standardna devijacija	95%-tni interval pouzdanosti	t	Stupnjevi slobode	Značajnost
qs2 - qs1	0.05	0.15	0.04 – 0.13	1.2	14	0.253

Vrijednosti količine sline prije i poslije terapije u skupini ispitanika tretiranih akupunkturoom prikazane su na Slici 6. Količina sline nakon terapije iznosila je  $0.38 \pm 0.31$  ml/min.



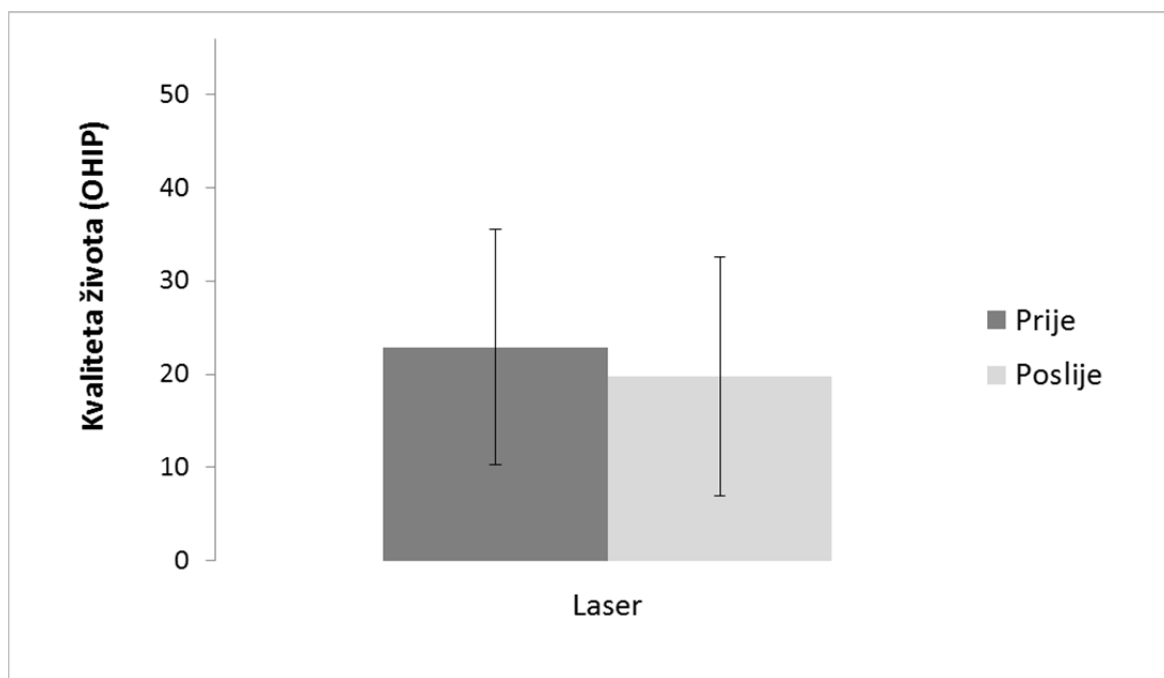
Slika 7. Količina sline prije i poslije terapije akupunkturuom.

Utvrđena je statistički značajna razlika u količini sline prije i poslije terapije akupunkturuom ( $p < 0.001$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Količina sline nakon terapije akupunkturuom.

	Srednja vrijednost razlike	Standardna devijacija	95%-tni interval pouzdanosti	t	Stupnjevi slobode	Značajnost
qs2 - qs1	0.28	0.26	0.17 – 0.39	5.245	23	<0.001

Vrijednosti kvalitete života prije i poslije terapije u skupini ispitanika tretiranih laserom prikazane su na Slici 8. Vrijednost kvalitete života nakon terapije laserom iznosila je  $19.8 \pm 12.8$ .



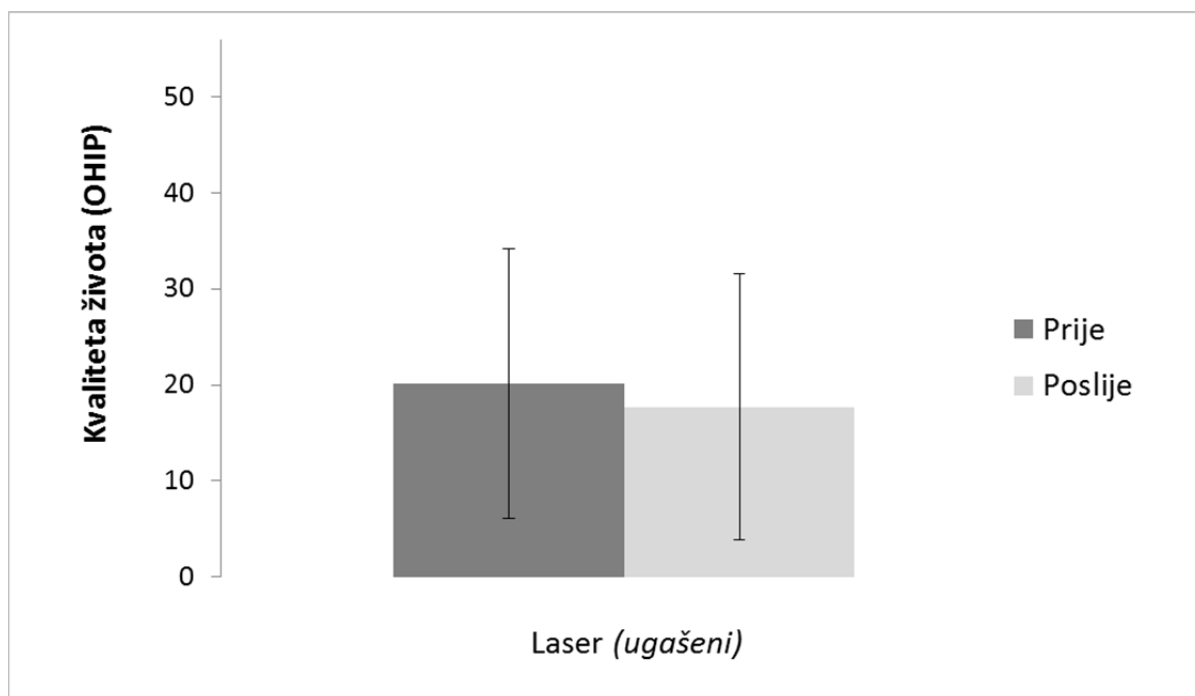
Slika 8. Kvaliteta života ispitanika prije i poslije terapije laserom

Nije utvrđena statistički značajna razlika u kvaliteti života ispitanika prije i poslije terapije laserom ( $p=0.064$ ) (Tablica 5).

Tablica 5. Kvaliteta života ispitanika prije i poslije terapije upaljenim laserom.

	Srednja vrijednost razlike	Standardna devijacija	95%-tni interval pouzdanosti	t	Stupnjevi slobode	Značajnost
OHIP2 – OHIP1	-3.11	8.50	-6.40 – 0.19	-1.934	27	0.064

Vrijednosti kvalitete života prije i poslije terapije u skupini ispitanika tretiranih ugašenim laserom prikazane su na Slici 9. Vrijednost kvalitete života nakon terapije laserom iznosila je  $17.7 \pm 14.5$ .



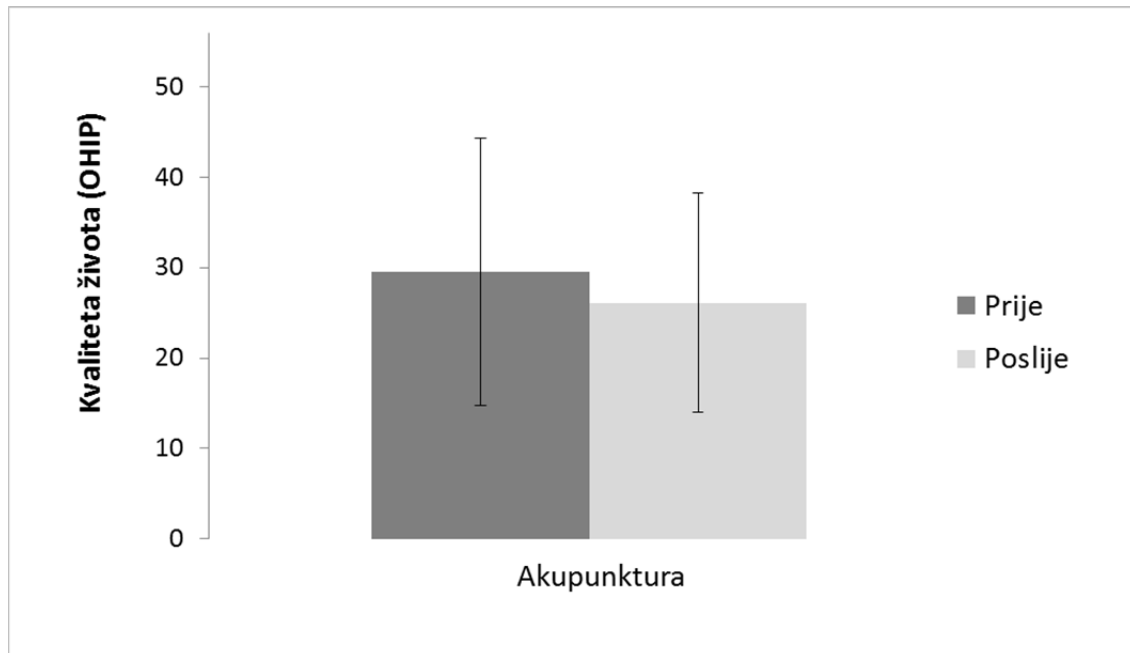
Slika 9. Kvaliteta života ispitanika prije i poslije terapije ugašenim laserom

Nije utvrđena statistički značajna razlika u kvaliteti života ispitanika prije i poslije terapije ugašenim laserom ( $p=0.267$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Kvaliteta života ispitanika prije i poslije terapije ugašenim laserom.

	Srednja vrijednost razlike	Standardna devijacija	95%-tni interval pouzdanosti	t	Stupnjevi slobode	Značajnost
OHIP2 – OHIP1	-2.4	8.03	-6.85 – 2.04	-1.157	14	0.267

Vrijednosti kvalitete života prije i poslije terapije u skupini ispitanika tretiranih akupunkturu prikazane su na Slici 10. Vrijednost kvalitete života nakon terapije akupunkturu iznosila je  $26.1 \pm 12.1$ .



Slika 10. Kvaliteta života ispitanika prije i poslije terapije akupunkturom

Utvrđena je statistički značajna razlika u kvaliteti života ispitanika prije i poslije terapije akupunkturom ( $p=0.007$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Kvaliteta života ispitanika prije i poslije terapije akupunkturom.

	Srednja vrijednost razlike	Standardna devijacija	95%-tni interval pouzdanosti	t	Stupnjevi slobode	Značajnost
OHIP2 – OHIP1	-3.33	5.55	-5.68 – -0.99	-2.941	23	0.007



#### **4.0. RASPRAVA**

#### 4.1. UTJECAJ LIJEČENJA NISKOENERGETSKIM LASEROM NA HIPOSALIVACIJU

U postojećoj literaturi nema puno podataka o upotrebi niskoenergetskog lasera u liječenju kserostomije. Vidović Juras i sur. (104) su na 17 bolesnika sa kserostomijom ustanovili značajno povećanje količine izlučene sline. Isti autori su koristili poluprovodljivi diodni laser niske snage uz upotrebu infracrvene sonde čija energetska gustoća je bila  $1,8 \text{ J/cm}^2$ , frekvencija  $5,2 \text{ Hz}$ , izlazna snaga  $30 \text{ mV}$ , tijekom deset tretmana. Količina izlučene nestimulirane sline je bila  $0,6 \pm 0,3 \text{ ml/5 min}$ , koja je nakon desete terapije laserom porasla na  $1,1 \pm 0,8 \text{ ml/5min}$ . Lončar i sur. (103) su ustanovili kako je pulsni GaAlAs laser pri valnoj duljini od  $904 \text{ nm}$ , koji je apliciran na područje obiju parotidnih i submandibularnih žlijezda bio efikasan u smanjenju simptoma kserostomije. Udaljenost sonde lasera od područja je bila  $0,5 \text{ cm}$ , pri čemu je iradijacija bila  $246 \text{ mW/cm}^2$ . Vrijeme ekspozicije je bilo  $120 \text{ sekundi}$  na dan tijekom deset dana. Prosječna gustoća energije je bila  $29,5 \text{ J/cm}^2$ . Vrijednosti količine izlučene sline su se od početnih  $0,05 \text{ mL/min}$  popele na  $0,13 \text{ mL/min}$ , što je bilo statistički značajno. Simoes i sur. (106) su 60 godišnju osobu koja pati od Sjögrenova sindroma (SS) liječili mekim laserom tako da su laserom valne duljine  $780 \text{ nm}$  i  $3,8 \text{ J/cm}^2$  te  $15 \text{ mW}$  liječili područje parotidnih, submandibularnih i sublingvalnih žlijezda tri puta tjedno tijekom 8 mjeseci te su zaključili kako je terapija laserom učinkovita u smanjenju simptoma kserostomije u oboljelih od Sjogrenova sindroma. Simoes i sur. (105) su, također, istraživali utjecaj terapije laserom na slinovnice nakon terapijskog zračenja u području glave i vrata. Jedna skupina od 12 bolesnika je dobivala terapiju laserom tri puta na tjedan, a druga skupina jedan put na tjedan. Isti autori su ustanovili kako je terapija laserom učinkovita u liječenju kserostomije u zračenih bolesnika. Saleh i sur. (107) su napravili pilot istraživanje na temu učinka niskoenergetskog lasera na hiposalivaciju uzrokovanu zračenjem. Dvadeset i tri bolesnika je podijeljeno u ispitnu i kontrolnu (placebo) skupinu. Ispitanici u laser skupini su dobivali terapiju GaAlAs laserom ( $830 \text{ nm}$ ,  $100 \text{ mW}$ , područje zračenja  $0,028 \text{ cm}^2$ ,  $3,57 \text{ W/cm}^2$ ,  $20 \text{ sekundi}$ ,  $2,0 \text{ J}$ ,  $71 \text{ J/cm}^2$ ) dva puta tjedno na velike žlijezde slinovnice tijekom 6 tjedana (ukupno 12 tretmana). Rezultati njihova istraživanja (107) nisu pokazali znakovite razlike između ispitne i placebo skupine s obzirom na količinu izlučene sline i kvalitetu života. Isti autori (107) navode kako je mogući uzrok nedjelotvornosti niskoenergetskog lasera kasni učinak zračenja na žlijezde slinovnice u vidu fibroze i atrofije acinusa žlijezda slinovnica.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je liječenje niskoenergetskim laserom bilo objektivno uspješno u liječenju hiposalivacije na temelju nalaza količine izlučene sline nakon liječenja niskoenergetskim laserom. Nadalje, na temelju nalaza upitnika o kvaliteti života nakon provedenog liječenja niskoenergetskim laserom, ovaj se način liječenja nije pokazao uspješnim. Prilično je nejasno zašto se bolesnicima nije poboljšao nalaz upitnika o kvaliteti života, iako se im količina sline povećala. Količina izlučene sline nakon terapije niskoenergetskim laserom se povećala ali možda ne u tolikoj mjeri da bi djelovala na rezultate upitnika o kvaliteti života odnosno na poboljšanje kvalitete života kao što je to bilo u skupini bolesnika s hiposalivacijom koji su liječeni akupunturou. Naime, akupunktura je rezultirala većom količinom dobivene sline nego laser (0,38 +/- 0,1 prema 0,22 +/- 0,15) što je skoro 50% više.

#### **4.2. UTJECAJ LIJEČENJA AKUPUNKTUROM NA HIPOSALIVACIJU**

Neuspjeh konvencionalne medicine da olakša tegobe oboljelima od kserostomije i drugih tegoba je doveo do ponovne zainteresiranosti za drevne tehnike poput akupunktore. Akupunktura je postala prihvaćena metoda u bolesnika koji pate od karcinoma, i koji imaju bolove i mučninu, a sve više autora navodi kako je akupunktura uspješna i u uklanjanju simptoma kserostomije pa čak i godinu nakon završetka liječenja (122). Istraživanja pokazuju kako postava iglica potiče fiziološke učinke, modelira neurološke procese u središnjem živčanom sustavu, posebno u ulaznim mehanizmima kralješnične moždine, cerebralnih supkortikalnih jezgara i hipotalamičkoj endokrinoj osi. Akupunktura potiče otpuštanje neuropeptida i endogenih opioida, stimulira autonomni živčani sustav, i povećava perifernu cirkulaciju. Također, povećava se salivarna razina vazoaktivnog intestinalnog polipeptida i kalcitonin gen povezanog peptida. Ipak, mehanizam djelovanja akupunktore nije do kraja poznat. Nadalje, nepoznati su i optimalni smještaj i dubina smještanja akupunktornih igala, kao i trajanje, odnosno učestalost, tretmana akupunktore (127).

Akupunktura, preciznije elektro-akupunktura, povećava količinu neuropeptida u slini, prvenstveno kalcitonin genom povezanog peptida, neuropeptida Y i vazoaktivnog intestinalnog peptida, u odnosu na bazične vrijednosti (128). Hwato i sur. (113) su igle promjera 0,32 mm x40 mm inserirali na St3, St6 (lice), Li4 (ruke) i St36 (noge) bilateralno dubine 5-10 mm, nakon čega je napravljena manipulacija do DeQi osjećaja (osjećaj boli, osjećaj težine i osjet koji dolazi od točke uboda igle). Površinsko postavljanje iglica je korišteno kao kontrola. Za elektro-akupunkturu, struja niske frekvencije je korištena (2 Hz) na

točke St6 i Li4 te je bila pričvršćena bilaterelano na elektropulser. Struja je prilagođena na 2-4 mm kako bi se proizvelo pulsirajući, bezbolan osjet. Mehanizam djelovanja akupunktura nije poznat, ali senzorna stimulacija, placebo i nocebo učinci mogu imati ulogu koji mogu biti modulirani razgovorom, slušanjem i tetošenjem tijekom akupunturnog tretmana (113).

U postojećoj literaturi se može naći nekoliko radova o upotrebi tradicionalne kineske akupunktura u liječenju hiposalivacije, posebno u bolesnika koji su zračeni zbog malignih bolesti u području glave i vrata. D'Alesandro i sur. (114) su na 183 zračena bolesnika ustanovili u 63% ispitanika poboljšanje simptoma (suhoća usta, mučnina, povraćanje i bol) nakon liječenja s akupunkturoum te isti autori zaključuju kako akupunktura može biti od pomoći u ovih bolesnika. Zhuang i sur. (115) su 2013. godine objavili pregledni rad o upotrebi akupunktura u osoba koje su zračeni te su zaključili kako je potrebno napraviti još istraživanja kako bi se potvrdila djelotvornost u ovih bolesnika.

Kserostomija je jedna od najčešćih i neželjenih nuspojava zračenja koje se koristi u liječenju oboljelih od karcinoma glave i vrata. Kserostomija može imati za posljedicu dugotrajan ili čak trajan poremećaj vezan uz usnu šupljinu, dakle ogroman utjecaj na mogućnost žvakanja, jedenja hrane i govora odnosno socijalne interakcije bolesnika.

Nažalost, većini bolesnika preostaju palijativne mjere u svrhu nadoknade slina, poput umjetnih slina i konzumiranja vode, što samo trenutno olakšava simptome suhoće usta. Iz ovih razloga su se bolesnici i liječnici počeli usmjeravati na alternativne načine u liječenju kserostomije, prvenstveno prema akupunkturi i liječenju laserom.

Kao terapijska metoda, akupunktura se temelji na postavi sitnih iglica na specifične točke s idejom kako bi se prevenirale ili izliječile određene bolesti. Upotreba akupunktura za liječenje kserostomije se prvi puta pojavljuje 1981. godine u Zapadnoj medicini. Većina dosadašnjih istraživanja se fokusirala na kurativni aspekt akupunktura u liječenju kserostomije dok su Braga i sur. (116) pokušali koristiti akupunkturu u prevenciji kserostomije u zračenih bolesnika. Isti autori (116) su ustanovili da, iako je nepoznat mehanizam djelovanja akupunktura na slinovnice, u bolesnika koji su prije zračenja dobili akupunkturu u svrhu smanjenja kserostomije količina slina poslije zračenja je bila znakovito veća u odnosu na bolesnike koji nisu dobili akupunkturu.

Rezultati raznih istraživanja pokazuju kako je i površinsko postavljanje iglica dovelo do senzorne stimulacije, doduše manjeg intenziteta u odnosu na standardnu tehniku akupunktura. Johnston i sur. (117) su liječili 55 bolesnika sa kserostomijom, i to u 318 tretmana, te su dobili poboljšanje u 35 bolesnika odnosno 70% ispitivanih. Za 13 bolesnika (26%) su učinci trajali

dulje od tri mjeseca. Isti autori predlažu primjenu akupunkture jednom, pri čemu se tretira 8 točaka, od toga tri na jednom uhu i jedna na palcu (i obostrano) (117).

Rezultati drugog istraživanja Johnston i sur. (118) pokazuju kako je akupunktura djelotvorna u liječenju kserostomije, po režimu od 3-4 tretmana jedan tjedan, i zatim jednom tjedno, iako mnogi bolesnici imaju dugotrajne dobrobiti i od samo 3-4 tretmana jedan tjedan. Isti autori (118), iako ne mogu objasniti mehanizam djelovanja akupunkture na povećanje salivacije, zaključuju kako je djelomično za to odgovorna parasimpatička stimulacija. Isti autori (118) preporučaju primjenu 3-4 tretmana jedan tjedan, a zatim posjete jednom u mjesec ili dva ukoliko akupunktura djeluje.

Istraživanje Meng i sur. (112) je prvo randomizirano, kontrolirano istraživanje koje je pokazalo kako akupunktura tijekom terapije zračenjem može smanjiti pojavu kserostomije. Bolesnici, njih 40, su tretirani tri puta tjedno s akupunkturuom na isti dan kada su dobili i terapiju zračenjem. Razlike između placebo skupine i skupine koja je dobivala akupunkturu su nastale već nakon trećeg tjedna i ostale su znakovite nakon mjesec dana, i nakon šest mjeseci nakon prestanka radioterapije, čak i bez dodatnih tretmana akupunkturuom. Manje od trećine bolesnika koji su liječeni akupunkturuom je navelo znakovite simptome nakon šest mjeseci od liječenja, u odnosu na dvije trećine onih koji su bili u kontrolnoj skupini (112).

Biološki mehanizmi vezani uz djelotvornost akupunkture u osoba sa kserostomijom nisu razjašnjeni. Ipak, 1993. godine su Blom i sur. (129) pokazali kako se povećala lokalna prokrvljenost na koži iznad parotidnih žlijezda nakon primjene akupunkture.

Daljnja istraživanja su pokazala kako je nakon akupunkture došlo do povećanja koncentracije vazoaktivnog intestinalnog polipeptida u slini oboljelih od kserostomije (130).

Deng i sur. (120) uz pomoć magnetske rezonance ustanovili kako akupunkturna stimulacija točke velikog crijeva 2 dovodi do bilateralne aktivacije dijelova mozga u kojima se odvijaju osjeti okusa, mirisa i očiju te da ta područja nisu aktivirana za vrijeme placebo akupunkture. Također, postojala je pozitivna korelacija između količine izlučene sline i promjena na mozgu koje su se pregledavale. Isti autori (120) navode kako je akupunktura jeftina, minimalno invazivna te da ima malo nuspojava. U niti jednog od njihovih bolesnika nije bilo neželjenih reakcija, osim male nelagode prilikom postave igala.

Blom i sur. (131) su na 32 bolesnika (21 nakon liječenja zračenjem i 11 sa Sjögrenovim sindromom) ispitivali učinak pilokarpina i akupunkture u 24 tretmana na točke koje su se nalazile na glavi, rukama i nogama. Isti autori (131) su zaključili kako test sa pilokarpinom ima visoku senzitivnost i dobru pozitivnu prediktabilnu vrijednost u identificiranju bolesnika kojima može pomoći akupunktura u liječenju kserostomije.

Akupunktura ima trofički učinak na žlijezde slinovnice putem djelovanja lokalno otpuštenih neuropeptida koji djeluju kao faktori rasta, što bi upućivalo na zaključak kako je poboljšanje koje se vidi u ovih bolesnika u stvari posljedica povećanja djelovanja samih slinovnica (132). Simcock i sur. (110) su ispitali utjecaj akupunkture u 145 bolesnika koji su imali hiposalivaciju uslijed zračenja te su pokazali kako je u usporedbi s proizvodima za usnu šupljinu akupunktura dovela do znakovitog poboljšanja smanjenja suhoće usta, ljepljive sline, potrebe za uzimanjem tekućine kako bi se progutala hrana, kao i manjeg buđenja tijekom noći zbog žeđi.

Prošle godine su Bakarman i Keenan (122) napravili sistematski pregled literature te su u njega uključili pet malih istraživanja (153 ispitanika) u kojima se akupunktura uspoređivala s placeboom u bolesnika koji su bili podvrgnuti zračenju. Dva istraživanja su bila pogodna za meta analizu te su rezultati pokazali kako nema razlika u simptomima suhoće usta između akupunkture i placeba. Osobe kojima je napravljena akupunktura su imale više neželjenih nuspojava, poput modrica i umora, koji su bili blagog intenziteta i prolaznog karaktera. Postojalo je malo povećanje u količini izlučene nestimulirane sline nakon 4-6 tjedana liječenja te je učinak trajao i do 12 mjeseci nakon liječenja. Ipak, količina izlučene stimulirane sline je bila znakovito povećana nakon liječenja akupunkturuom te je učinak također trajao 12 mjeseci. Isti autori (122) zaključuju kako postoji malo dokaza o tome da je akupunktura različita u odnosu na placebo te da je moguće da je uzorak bolesnika bio premali, ili pak, i da je placebo akupunktura bila djelotvorna. Ipak, postoji malo dokaza o tome kako je akupunktura djelotvorna u smislu povećanja količine izlučene sline u bolesnika nakon terapije zračenjem. Rezultati njihove analize su u suprotnosti s našim rezultatima, jer je u naših bolesnika došlo do povećanja količine izlučene sline nakon liječenja akupunkturuom, a i kvaliteta života bolesnika se znakovito povećala. Moguće da je to uslijed činjenice kako zračenje uništi stanice slinovnica, dok lijekovi ne uništavaju žlijezdano tkivo, već dovode do supresije lučenja sline iz žlijezda slinovnica djelovanjem na vegetativni živčani sustav.

Lovelace i sur. (123) su napravili sistematski pregled 14 publiciranih radova na temu mogućnosti liječenja hiposalivacije koja je uzrokovana zračenjem. Ispitivao se objektivni i subjektivni odgovor na hiposalivaciju, kserostomiju, ili oboje, na kolinergičke agoniste poput pilokarpina i cevimelina, umjetne sline, hiperbarički kisik i akupunkturu.

Rezultati ove analize su pokazali kako su kolinergički lijekovi bili učinkovitiji u liječenju hiposalivacije uzrokovane zračenjem u usporedbi s umjetnom slinom, hiperbaričkim kisikom i akupunkturuom. Ipak, i drugi načini liječenja, poput umjetnih slina i hiperbaričkog kisika su

isto tako doveli do poboljšanja bolesnikove percepcije kserostomije. Rezultati Lovelace i sur. (123) su u skladu s rezultatima Bakarmana i Keenana (122), jer su pokazali kako akupunktura nije znakovito dovela do poboljšanja u smanjenju simptoma suhoće usta u osoba koje su bile podvrgnute zračenju. Suprotno njihovim zaključcima stoje rezultati sistematskog pregleda literature Zhuanga i sur. (115) koji su na temelju tri istraživanja zaključili kako akupunktura poboljšava pacijentov subjektivan osjećaj suhoće usta. Ipak, isti autori (115) navode kako je u jednom istraživanju dokazano kako akupunktura preventivno primjenjena smanjuje simptome suhoće usta, i povećava količinu nestimulirane i stimulirane sline. Na kraju, isti autori (115) zaključuju kako nema dovoljno dokaza o tome djeluje li akupunktura preventivno i kurativno na suhoću usta koja je uzrokovana zračenjem te da su potrebna istraživanja kako bi se akupunktura uvela kao rutinska metoda u liječenju suhoće usta koja je uzrokovana zračenjem. Hanchanale i sur. (124) su također napravili sistematski pregled literature te su uključili šest istraživanja o utjecaju akupunkture, pilokarpina, Saliva Orthana i žvakaće gume na suhoću usta u bolesnika koji boluju od karcinoma. Rezultati njihove analize su pokazali kako su svi navedeni načini liječenja suhoće usta bili djelotvorni, ali se učinak Saliva Orthana u odnosu na placebo nije mogao dokazati. Isti autori (124) navode kako su ostali načini tj. akupunktura, pilokarpin, umjetne sline, žvakaća guma djelotvorni na temelju dosadašnjih istraživanja, ali kako su potrebna daljnja istraživanja.

Cilj istraživanja Memorial Sloan Kattering centra je bila upotreba funkcionalne magnetske rezonance kako bi se istražili neuralni supstrati koji su aktivirani akupunkturuom. U randomiziranom, kontroliranom istraživanju na 20 zdravih ispitanika je uspoređivana prava i lažna akupunktura. Funkcionalna magnetska rezonanca je upotrijebljena kako bi se evaluiralo kortikalna područja koja su aktivirana odnosno deaktivirana za vrijeme akupunkture te je izmjerena količina sline ispitanicima. Rezultati tog istraživanja su pokazali kako su područja na akupunktornoj točki Li-2 preklapala područja koja su uključena u osjet okusa i salivaciju. Lažna akupunktura nije bila povezana s tom neuralnom aktivacijom. Uz to, prava akupunktura je dovela do znakovitog povećanja količine izlučene sline u usporedbi s lažnom akupunkturuom (134).

Meidell i Holvitz (135) su na osam ispitanika radili akupunkturu tijekom 5 tjedana te je u svih došlo do poboljšanja nakon 10 seansi. Rydholm i Strang (136) su također na 15 bolesnika s kserostomijom u centrima za palijativnu skrb ustanovili poboljšanje simptoma kserostomije nakon pet tjedana, ali koje je bilo znakovito nakon 5, odnosno 6 seansi.

Do sada nema ispitivanja djelotvornosti akupunkture u bolesnika koji imaju hiposalivaciju uzrokovanu lijekovima. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je akupunktura bila učinkovita u liječenju hiposalivacije, i to na temelju objektivnog nalaza znakovitog povećanja količine izlučene sline nakon pet tretmana akupunkturom, kao i na temelju rezultata upitnika o kvaliteti života nakon liječenja akupunkturom u odnosu na rezultate izmjerene količine sline i rezultata upitnika prije liječenja akupunkturom.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazuju kako se u bolesnika s hiposalivacijom koji su liječeni upaljenim niskoenergetskim laserom znakovito povećala količina izlučene sline ali ne i kvaliteta života nakon završene terapije te stoga zaključujemo kako je akupunktura bolja metoda za liječenje hiposalivacije.

Na kraju, rezultati ovog istraživanja pokazuju kako se u oboljelih od hiposalivacije koji su tretirani ugašenim laserom (placebo) nije znakovito povećala količina izlučene sline kao što se nisu poboljšali rezultati upitnika o kvaliteti života. Takav nalaz pokazuje kako niskoenergetski laseri imaju terapijski učinak.



## **5.0. ZAKLJUČCI**

Na temelju rezultata ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. liječenje akupunkturuom je znakovito povećalo količinu izlučene sline u osoba sa hiposalivacijom kao i poboljšanje kvalitete života nakon liječenja akupunkturuom.
2. liječenje niskoenergetskim laserom koji je bio upaljen je znakovito povećalo količinu izlučene sline nakon tretmana, ali nije dovelo do znakovitih razlika u kvaliteti života prije i nakon liječenja niskoenergetskim laserom.
3. niskoenergetski laser koji je bio ugašen (placebo) nije doveo niti do znakovitog povećanja u količini izlučene sline ni poboljšanja u rezultatima upitnika o kvaliteti života prije i nakon liječenja.
4. akupunktura se pokazala učinkovitijom u odnosu na liječenje niskoenergetskim laserom budući da je rezultirala i značajno povećanom količinom sline i poboljšanom kvalitetom života nakon terapije.

## **6.0. LITERATURA**

1. Cekić-Arambašin A i suautori. Oralna medicina. Školska knjiga Zagreb, 2005, pp 54-60.
2. <http://www.oralcancerfoundation.org/complications/xerostomia.php#sthash.r3TdBIem.dpuf>
3. Vučićević-Boras V, Cekić-Arambašin A, Alajbeg I, Bošnjak A. Mouth dryness (xerostomia)--causes, diagnosis and therapy. Lijec Vjesn. 2002;124(10):320-2.
4. Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín-Granizo R, Lafaurie GI, Matranga D, Pejda S, Vuletić L, Mantilla R, Leal SC, Bezerra AC, Ménard HA, Kimoto S, Pan S, Maniegas L, Krushinski CA, Melilli D, Campisi G, Paderni C, Mendoza GR, Yepes JF, Lindh L, Koray M, Mumcu G, Elad S, Zeevi I, Barrios BC, López Sánchez RM, Lassauzay C, Fromentin O, Beiski BZ, Strietzel FP, Kontinen YT, Wolff A, Zunt SL. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;113(6):773-81.
5. Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K. Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. Gerodontology 1995; 12(1): 12-7.
6. Furumoto EK, Barker GJ, Carter-Hanson C, Barker BF. Subjective and clinical evaluation of oral lubricants in xerostomic patients. Spec Care Dent 1998; 18(3): 113-8.
7. Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E. Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. J Craniofac Surg 2007; 18(5): 1157-64.
8. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A doubleblind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. Oral Oncol 1999; 35(2): 132-7.
9. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Monting J, Guttenberger R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. Strahlenther Onkol 2005; 181(4): 231-6.
10. Sweeney MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients. Palliat Med 1997; 11 (3): 225-32.
11. Shirodaria S, Kilbourn T, Richardson M. Subjective assessment of a new moisturizing mouth spray for the symptomatic relief of dry mouth. J Clin Dent 2006; 17(2): 45-51.
12. 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(2): 87-94.

13. Mouly S, Salom M, Tillet Y, et al. Management of xerostomia in older patients: a randomised controlled trial evaluating the efficacy of a new oral lubricant solution. *Drugs Aging* 2007; 24(11): 957-65.
14. Persson A, Lingström P, Bergdahl M, Claesson R, van Dijken JW. Buffering effect of a prophylactic gel on dental plaque in institutionalised elderly. *Gerodontology* 2007; 24 (2): 98-104.
15. van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymerbased saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39(1): 57-63.
16. Bots CP, Brand HS, Veerman EC, et al. The management of xerostomia in patients on haemodialysis: comparison of artificial saliva and chewing gum. *Palliat Med* 2005; 19(3): 202-7.
17. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies (Review). *The Cochrane Library*: DOI:10.1002/14651858.CD008934.pub2 (accessed 29th December 2011).
18. McMillan AS, Tsang CS, Wong MC, Kam AY. Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. *Oral Oncol* 2006; 42(8): 842-8.
19. Nadimi H, Wesamaa H, Janket SJ, Bollu P, Meurman JH. Are sugar-free confections really beneficial for dental health? *Br Dent J* 2011; 211(7): E15.
20. Güneri P, Alpöz E, Epstein JB, Çankaya H, Ate M. In vitro antimicrobial effects of commercially available mouth-wetting agents. *Spec Care Dentist* 2011; 31(4): 123-8.
21. Hahnel S, Behr M, Handel G, Bürgers R. Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia--a review. *Support Care Cancer* 2009; 17(11): 1331-43.
22. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003; 20: 64-77.
23. Epstein JB, Stevenson-Moore P. A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dent* 1992; 12: 21-3.
24. Vissink A, DeJong HP, Busscher HJ, Arends J, Gravenmade EJ. Wetting properties of human saliva and saliva substitutes. *J Dent Res* 1986; 65: 1121-4.
25. Frost PM. Difficulties in dental prescribing of saliva substitutes for xerostomia. *Gerodontology* 2002; 19: 123-4.
26. Herod EL. The use of milk as a saliva substitute. *J Public Health Dent* 1994; 54: 184-9.

27. Malinowski M, Duggal MS, Strafford SM, Toumba KJ. The effect of varying concentrations of fluoridated milk on enamel remineralisation in vitro. *Caries Res* 2012; 46: 555-60.
28. Lippert E, Martinez-Mier EA, Soto-Rojas AE. Effects of fluoride concentration and temperature of milk on caries lesion rehardening. *J Dent* 2012; 40: 810-3.
29. Pratten J, Bedi R, Wilson M. An in vitro study of the effect of fluoridated milk on oral bacterial biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 1720-3.
30. Walizer EM, Ephraim PM. Double-blind cross-over controlled clinical trial of vegetable oil versus xerolube for xerostomia: an expanded study abstract. *ORL Head Neck Nurs* 1996; 14: 11-2.
31. Kaidonis JA, Gratiaen J, Bhatia N, Richards LC, Townsend GC. Tooth wear prevention: a quantitative and qualitative in vitro study. *Aust Dent J* 2003; 48: 15-9.
32. Pretty IA, Gallagher MJ, Martin MV, Edgar WM, Higham SM. A study to assess the effects of a new detergent-free, olive oil formulation dentifrice in vitro and in vivo. *J Dent* 2003; 31: 327-32.
33. Kozlovsky A, Goldberg S, Natour I, Rogatky-Gat A, Gelernte I, Rosenberg M. Efficacy of a 2-phase oil: water mouthrinse in controlling oral malodour, gingivitis and plaque. *J Periodontol* 1996; 67: 577-82.
34. Buchalla W, Attin T, Roth P, Hellwig E. Influence of olive oil emulsions on dentin demineralisation in vitro. *Caries Res*. 2003; 37: 100-7.
35. Soni MG, Burdock GA, Christian MS, Bitler CM, Crea R. Safety assesment of aqueous pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 903-15.
36. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the tretament of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992; 92: 481-4.
37. Asokan S. Folk remedy. *Br Dent J* 2009; 207: 568.
38. Hanning SMYU, Jones T, Andrews DS, Kieser GP, Medlicott JANJ. Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with xerostomia-viscoelastic properties. *Int J Phar* 2013; 456: 560-8.
39. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Monting J, Guttenberger R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 231-6.
40. Moon SE, Kim HY, Cha JD. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 907-16.

41. Maissa C, Guillon M, Simmons P, Vehige J. Effect of castor oil emulsion eyedrops on tear film composition and stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33: 76-82.
42. Goto E, Shimazaki J, Monden Y, Takano Y, Yagi Y, Shimmura S, et al. Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2002; 109: 2030-5.
43. Chandrahas B, Jayakumar A, Naveen A, Butchibabu K, Reddy PK, Muralikrishna T. A randomized, double blind clinical study to asses the antiplaque and antigingivitis efficacy of Aloe vera mouth rinse. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16: 543-8.
44. Lee SS, Zhang W, Li Y. The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: results of an in vitro diffusion method study. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1133-41.
45. Babae N, Zabihi E, Mohseni S, Moghadamnia AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Issfahan)* 2012; 9: 381-5.
46. Sudarshan R, Annigeri RG, Sree Vijayabala G. Aloe vera in the tretament of oral submucous fibrosis-a preliminary study. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 755-61.
47. Bhalang K, Thunyakitpaisal P, Rungsirisatean N. Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 429-34.
48. Samarawickrama DY. Saliva substitutes: how effective and safe are they? *Oral Dis* 2002; 8: 177-9.
49. Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K. Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. *Gerodontology* 1995; 12: 12-7.
50. Benbassat N, Kostova B, Nikolova I, Rachev D. Development and evaluation of novel lozenges containing marshmallow root extract. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26: 1103-7.
51. Skrinjar I, Vucicevic Boras V, Bakale I, Andabak Rogulj A, Brailo V, Vidovic Juras D, et al. Comparison between three different saliva substitutes in patient with hyposalivation. *Clin Oral Investig* 2015;19(3):753-7.
52. Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61(3): 243-8.
53. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329(6): 390-5.

54. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, 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(6): 1124-31.
55. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159(2): 174-81.
56. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients Management of Hyposalivation Current Pharmaceutical Design, 2012, Vol. 18, No. 007 With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, DoseAdjustment Study. *J Clin Rheumatol* 2004; 10(4): 169-77.
57. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 748-54.
58. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002; 162(11): 1293-300.
59. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol* 2008; 27(4): 429-36.
60. Yamada H, Nakagawa Y, Wakamatsu E, et al. Efficacy prediction of cevimeline in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26(8): 1320-7.
61. Witsell DL, Stinnett S, Chambers MS. Effectiveness of cevimeline to improve oral health in patients with postradiation xerostomia. *Head Neck* 2012. doi: 10.1002/hed.21894. [Epub ahead of print]
62. Chambers MS, Jones CU, Biel MA, et al. Open-label, long-term safety study of cevimeline in the treatment of postirradiation xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5): 1369-76.
63. Abbasi F, Farhadi S, Esmaili M. Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2013;7(2):86-90.
64. Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist* 2013;33(3):123-7.
65. Hamada T, Nakane T, Kimura T, et al. Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci* 1999; 318(3): 146-51.



66. Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, Le ND, Silverman S Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(6): 610-4.
67. Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S Jr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(2): 190-5.
68. Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho Mde M, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007; 43(2): 137-42.
69. Kasama T, Shiozawa F, Isozaki T, et al. Effect of the H2 receptor antagonist nizatidine on xerostomia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2008; 18(5): 455-9.
70. Kikuchi T, Hirano K, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Narita Y, Iijima K, Ichida T. A study of the effects of saliva stimulation by nizatidine on dry mouth symptoms of primary biliary cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 27;5(3):90-6.
71. Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjogren's syndrome patients. A placebo controlled study. *Rheumatol Int* 1992; 12: 43-5.
72. Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 316-20.
73. Strietzel FP, Martín-Granizo R, Fedele S, et al. Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* 2007; 13(2): 206-13.
74. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 180-90.
75. Kam AY, McMillan AS, Pow EH, Leung KC, Luk HW. A preliminary report on patient acceptance of a novel intra-oral lubricating device for the management of radiotherapy-related xerostomia. *Clin Oral Investig* 2005;9(3):148-53.
76. Upadhyay SR, Kumar L, Rao J. Fabrication of a functional palatal saliva reservoir by using a resilient liner during processing of a complete denture. *J Prosthet Dent* 2012;108(5):332-5.
77. Shah RM, Ajay Aras M, Chitre V. An Innovative and Simple Approach to Functional Salivary Reservoir Fabrication. *J Prosthodont*. 2014 doi: 10.1111/jopr.12201.

78. Singh Y, Saini M, Siwach A, Mittal R. Management of a post-radiotherapy xerostomic patient--a case report. *Gerodontology* 2012;29(2):e1172-5.
79. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 9608.
80. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2740-50.
81. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebocontrolled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2240-5.
82. Pillemer SR, Leakan RA, Sankar V, et al. Prominent adverse effects of thalidomide in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 51(3): 505-6.
83. Moutsopoulos NM, Angelov N, Sankar V, Leakan RA, Pillemer S, Wahl SM. Immunological consequences of thalidomide treatment in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(1): 112-4.
84. Mastrangeli A, O'Connell B, Aladib W, Fox PC, Baum BJ, Crystal RG. Direct in vivo adenovirus-mediated gene transfer to salivary glands. *Am J Physiol* 1994; 266: G1146-55.
85. Samuni Y, Baum BJ: Gene delivery in salivary glands: from the bench to the clinic. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:1515-21.
86. Delporte C, O'Connell BC, He X, et al. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3268-73.
87. Shan Z, Li J, Zheng C, Liu X, et al. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands. *Mol Ther* 2005; 11:444-51.
88. Zheng C, Goldsmith CM, Mineshiba F, et al. Toxicity and biodistribution of a first-generation recombinant adenoviral vector, encoding aquaporin-1, after retroductal delivery to a single rat submandibular gland. *Hum Gene Ther* 2006; 17:1122-33.
89. Baum BJ, Zheng C, Alevizos I, et al. Development of a gene transfer-based treatment for radiation-induced salivary hypofunction. *Oral Oncol* 2010; 46: 4-8.
90. Chitra S, Shyamala Devi CS. Effects of radiation and alphatocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res* 2008; 19(3): 213-8.

91. Shimazu R, Tanaka G, Tomiyama R, Kuratomi Y, Inokuchi A. Cepharanthin effect on radiation-induced xerostomia and taste disorder in patients with head and neck cancer. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2009; 112(9): 648-55.
92. Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18(4): 255-62.
94. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19(8): 943-51.
95. Schiff E, Mogilner JG, Sella E, et al. Hypnosis for postradiation xerostomia in head and neck cancer patients: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37(6): 1086-92.
96. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, et al. Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): 711-6.
97. Feng J, van der Zwaag M, Stokman MA, van Os R, Coppes RP. Isolation and characterization of human salivary gland cells for stem cell transplantation to reduce radiation-induced hyposalivation. *Radiother Oncol* 2009; 92(3): 466-71.
98. Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK, Hornig JD, Day TA. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;50(2):77-83.
99. Zhang X, Liu F, Lan X, Yu L, Wu W, Wu X, Xiao F, Li S. Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized controlled study of 32 cases. *Radiat Oncol* 2014;9:62.
100. Jensen DH, Oliveri RS, Trojahn Kølle SF, Fischer-Nielsen A, Specht L, Bardow A, Buchwald C. Mesenchymal stem cell therapy for salivary gland dysfunction and xerostomia: a systematic review of preclinical studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117(3):335-342.
101. Tuner J, Beck-Christensen PH. *Low-Level Lasers in Dentistry*. pp263-283.
102. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg*. 2005;31(3):334-40.
103. Lončar B, Stipetić MM, Baričević M, Risović D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed Laser Surg*. 2011;29:171-5.

104. Vidović Juras D, Lukač J, Cekić-Arambasin A, Vidović A, Canjuga I, Sikora M, Carek A, Ledinsky M. Effects of low-level laser treatment on mouth dryness. *Coll Antropol* 2010;34:1039-43.
105. Simões A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomed Laser Surg* 2010 ;28:357-63.
106. Simões A, Platero MD, Campos L, Aranha AC, Eduardo Cde P, Nicolau J. Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjögren's syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*. 2009;29:134-7.
107. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed Laser Surg*. 2014; 32: 546-52.
108. Aung, SKH; Chen WPD. *Clinical Introduction to Medical Acupuncture*. Thieme Medical Publishers. 2007, pp 25-30.
109. Lee MS, Ernst E. Acupuncture for pain: An overview of Cochrane reviews. *Chin J Integr Med* 2011;17 (3):187–9.
110. Simcock R , Fallowfield L, Monson K, Solis-Trapala I, Parlour L, Langridge C, Jenkins V; ARIX Steering Committee. ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):776-83.
111. Wong RK, James JL, Sagar S, Wyatt G, Nguyen-Tân PF, Singh AK, Lukaszczyk B, Cardinale F, Yeh AM, Berk L. Phase 2 results from Radiation Therapy Oncology Group Study 0537: a phase 2/3 study comparing acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating early radiation-induced xerostomia. *Cancer* 2012;118(17):4244-52.
112. Meng Z, Kay Garcia M, Hu C, Chiang J, Chambers M, Rosenthal DI, et al. Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012; 118 (13): 3337-3344.
113. Andersen SW, Machin D. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Oral Oncol* 1997;33(2):146-7.
114. D'Alessandro E, de Brito C, Cecatto R, Saul M, Atta JA, Lin CA. Evaluation of acupuncture for cancer symptoms in a cancer institute in Brazil. *Acupunct Med* 2013 ;31(1):23-6.

115. Zhuang L, Yang Z, Zeng X, Zhua X, Chen Z, Liu L, Meng Z. The preventive and therapeutic effect of acupuncture for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 2013;12(3):197-205.
116. Braga FP, Sugaya NN, Hirota SK, Weinfeld I, Magalhães MH, Migliari DA. The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with radiation-induced xerostomia. *Minerva Stomatol* 2008;57(7-8):343-8.
117. Johnstone PA, Niemtow RC, Riffenburgh RH. Acupuncture for xerostomia: clinical update. *Cancer* 2002;94(4):1151-6.
118. Johnstone PA, Peng YP, May BC, Inouye WS, Niemtow RC. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):353-7.
119. Blom M, Dawidson I, Angmar-Månsson B. The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73(3):293-8.
120. Deng G, Hou BL, Holodny AI, Cassileth BR. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) changes and saliva production associated with acupuncture at LI-2 acupuncture point: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med* 2008;8:37.
121. Blom M, Dawidson I, Fernberg JO, Johnson G, AngmarMånsson B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996 ;32B(3):182-90.
122. Bakarman EO, Keenan AV. Limited evidence for non-pharmacological interventions for the relief of dry mouth. *Evid Based Dent* 2014; 15: 25-26.
123. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: 595-607.
124. Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG. Systematic literature review: xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 881-88.
125. Wu Wang CY, Patel M, Feng J, Milles M, Wang SL. Decreased levels of salivary prostaglandin E2 and epidermal growth factor in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 1995;40(12):1093-8.
126. Oleson T. Auriculotherapy manual; Chinese and Western systems of Ear Acupuncture. *Health Care Alternatives*, Los Angeles, USA, 1998; pp 56-61; 112-115; 135-137.

127. O'Sullivan EM, Higgison IJ. Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupunct Med* 2010; 38: 101-10.
128. Dawidson I, Angmar-Mansson B, Blom M, Theodorsson E, Lundeberg T. Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of calcitonin gene-related peptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides* 1999;33(3):244–250.
129. Blom M, Lundeberg T, Dawidson I, Angmar-Mansson B. Effects on local blood flux of acupuncture stimulation used to treat xerostomia in patients suffering from Sjogren's syndrome. *J Oral Rehabil* 1993;20(5):541–548.
130. Dawidson I, Angmar-Mansson B, Blom M, Theodorsson E, Lundeberg T. Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of vasoactive intestinal polypeptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides* 1998;32(6):543–548.
131. 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- 298.
132. Dawidson I, Angmar-Mansson B, Blom M, Theodorsson E, Lundeberg T. The influence of sensory stimulation (acupuncture) on the release of neuropeptides in the saliva of healthy subjects. *Life Sci* 1998;68:659- 674.
133. Javdan B, Cassileth B. Acupuncture Research at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Acupunct Meridian Stud* 2015; 8 (3): 115-121.
134. Meidell L, Holritz Rasmussen B. Acupuncture as an optional treatment for hospice patients with xerostomia: an intervention study. *Int J Palliat Nurs*. 2009; 15 (1): 12-20.
135. Rydholm M, Strang P. Acupuncture for patients in hospital-based home care suffering from xerostomia. *J Palliat Care* 1999; 15 (4): 20-23.

## **7.0. ŽIVOTOPIS I POPIS PUBLIKACIJA**

Diana Terlević Dabić je rođena 6. 9.1960. godine u Puli. Za studij stomatologije odlučila se već na početku srednješkolškog obrazovanja u gimnaziji Branko Semelić u Puli. Upisuje se na odsjek za stomatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Ljubljani. Tijekom studija obnaša dužnost demonstratora na Katedri za parodontologiju. Na fakultetu je kao studentica sudjelovala u znanstvenim istraživanjima strukture zubnog cementa metodom elektromagnetne rezonancije. Svoje istraživanje je predstavila na međunarodnom kongresu u Dubrovniku. Nakon što je kao prva studentica stomatologije na godini diplomirala 1985. godine, ponuđeno joj je mjesto stažista-istraživača na Medicinskom fakultetu, Katedri za parodontologiju. Počinje raditi u ambulanti za odrasle u Zdravstvenom domu Škofja loka. Uz rad s pacijentima, uspješno završava postdiplomski studij s temom Parodontalne bolesti i psihosomatski faktori. Od strane Ministarstva za zdravlje Slovenije ovlaštena je mentorica pripravnicima, doktorima dentalne medicine. Od 2006-2012. godine obnaša funkciju potpredsjednice skupštine Zdravniške zbornice Slovenije. Od 2012. godine do danas je potpredsjednica Odbora za zobozdravstvo Zdravniške zbornice Slovenije, predsjednica Komisije privatnih stomatologa Zdravniške zbornice, članica Raširenog Stručnog Kolegija za stomatologiju, savjetodavnog tijela ministarstva zdravlja područja stomatologije.

Sudjeluje u osnivanju K4 organizacije koja je udružila djelovanje Hrvatske komore dentalne medicine, Komore doktora dentalne medicine Federacije Bosne i Hercegovine, Makedonske stomatološke komore i Zdravniške zbornice Slovenije. Sudjeluje u organizaciji Međunarodnih kongresa novih tehnologija u Zagrebu, Skopju, Sarajevu i Ljubljani. Postaje počasna članica Hrvatske komore dentalne medicine i Makedonske stomatološke komore. Kao koordinator poslijediplomskog usavršavanja za stomatologe pri Zdravniškoj zbornici Slovenije organizira više kongresa za stomatologe u okviru komore i devet međunarodnih kongresa.

U 2014. godini vodi nacionalni projekt »Pravovremeni pregled usne šupljine može vam spasiti život«, namjenjen ranom otkrivanju raka usne šupljine i njegovoj preventivi, kao i druge projekte pozitivne promocije zdravlja usne šupljine.

Od 2014. godine je članica Međunarodnog uređivačkog odbora *Bosnian Journal of Dental Medicine*. Aktivno sudjeluje u radu međunarodnih stomatoloških organizacija (*Council of European Dentists*, FEDCAR) kao predstavnica Odbora za zobozdravstvo Zdravniške zbornice Slovenije. Radi u svojoj privatnoj ambulanti u Ljubljani i Škofji Loki od 1998 godine.



#### POPIS PUBLIKACIJA

1. Terlevic Dabic D, Vucicevic Boras V. Evaluation of topical therapies in the treatment of hyposalivation. Res J Pharm Biol Chem Sci. 2014;5: 81-84.
2. Terlevic Dabic D, Kansky A, Vucicevic Boras V. Prevalence of oral mucosal lesions in Slovenia. Res J Pharm Biol Chem Sci. 2015; 6: 1154-1157.
3. Terlevic Dabic D, Vucicevic Boras V, Sikora M, Mocinic B, Skrinjar I, Gabric D. The Effectiveness of Acupuncture in Drug-Induced Hyposalivation. Res J Pharm Biol Chem Sci.2016;7: 543-546
4. Terlevic Dabic D, Jurisic S, Vucicevic Boras V, Gabric D, Vrdoljak DV. The effectiveness of low level laser therapy in drug-induced hyposalivation: a pilot study. Photomed Laser Surg (accepted)

#### PREDAVANJA

1. 1st International Conference Applications of Magnetic Resonances to dental research – Arrangement of Hydroxyapatite Microcrystals in Root Cementum, Maj 2009.
2. Seminar za zasebne zdravnike in zobozdravnike - Storitveni sistem u zobozdravstvu, Zdravniška zbornica Slovenije, Maj 2013, Ljubljana.
3. 7. međunarodni kongres „ Stomatološka nauka u svakodnevnoj praksi“ Prevalence of oral mucosal lesions in Slovenia, Junij 2015, Ohrid

PRILOG 1.

**Upitnik o kvaliteti života (OHIP-14 CRO) hrvatska verzija**

Zaokružite koliko ste u posljednjih mjesec dana imali slijedeće tegobe

1. Jeste li imali ili imate **poteškoća pri izgovaranju riječi** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

2. Jeste li osjetili ili **osjećate neugodan okus** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

3. Jeste li imali ili imate **jake bolove u ustima**?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

4. Je li vam bilo ili vam je **nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

5. Jeste li **razmišljali** o vašim zubima, ustima, čeljustima ili vašim protetskim radovima?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

6. **Osjećate li tjeskobu** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

7. Smatrate li da vam je **prehrana nezadovoljavajuća** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

8. Jeste li morali **prekidati obrok** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad    1 – gotovo nikad    2 - povremeno    3 - često    4 – vrlo često

9. Je li vam **se teže opustiti** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad      1 – gotovo nikad      2 - povremeno      3 - često      4 – vrlo često

10. Jeste li se **osjetili imalo neugodno** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad      1 – gotovo nikad      2 - povremeno      3 - često      4 – vrlo često

11. Jeste li bili **razdražljivi prema drugima** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad      1 – gotovo nikad      2 - povremeno      3 - često      4 – vrlo često

12. Jeste li imali **problema u obavljanju svakodnevnih poslova** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad      1 – gotovo nikad      2 - povremeno      3 - često      4 – vrlo često

13. Smatrate li da vam **život pruža manje zadovoljstva** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad      1 – gotovo nikad      2 - povremeno      3 - često      4 – vrlo često

14. Je li vam se dogodilo da **uopće ne funkcionirate** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?

0 - nikad      1 – gotovo nikad      2 - povremeno      3 – često      4- vrlo često