

7. Kariesprevention vid nedsatt salivsekretion

Slutsats

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den kariesförebyggande effekten av olika preventionsmetoder vid nedsatt salivsekretion. Det framgår dock av de granskade studierna att det finns en kariesförebyggande effekt av behandling med fluorgel i skena vid nedsatt salivsekretion i samband med strålbehandling mot huvud–halsregionen. Effekten är beroende av graden av nedsatt salivsekretion.

Bakgrund

Sjukdomar eller handikapp samt därav följande medicinering kan av olika orsaker innebära ökad risk för kariessjukdom. En sökning av litteratur om metoder för kariesprevention för medicinskt komprometterade patienter visade att vårdprogram finns beskrivna, medan randomiserade kontrollerade studier (RCT) eller jämförande kontrollerade studier (CCT) av effekten av olika metoder för kariesprevention hos denna grupp är sällsynta.

Litteraturgenomgången visade att metoder för att förebygga kariessjukdom vid nedsatt salivsekretion finns redovisade. Nedsatt salivsekretion är en av biverkningarna vid strålbehandling mot tumörer i huvud–halsregionen, och kan också förekomma vid exempelvis Sjögrens syndrom och som en biverkning av medicinering.

En normal salivsekretion är av stor betydelse för munnens och tändernas hälsa. I vila produceras vanligtvis 0,25–0,35 ml saliv per minut, så kallad vilosaliv. För stimulerad saliv, som produceras vid tuggning anses värden mer än 1,0 ml per minut som normala. Om salivsekretionen är mindre än 0,1 ml per minut för vilosaliv och mindre än 0,7 ml per minut för stimulerad saliv föreligger så kallad hyposalivation. Detta är den objektiva uppmätta sekretionen medan begreppet ”xerostomi” betecknar patientens subjektiva upplevelse av muntorrhet.

Metod

Sökstrategi

Sökning gjordes i Medline från 1966 till januari 2000. Med söktermerna "dental caries/prevention and control" och "xerostomia" fann vi 67 studier. Ytterligare sökning på Medline omfattade söktermerna "dental caries/prevention and control," "disabled persons", "dementia", "cerebral palsy", "mental retardation", "Downs syndrome", "Parkinson disease", "cerebrovascular disorders", "mental disorders diagnosed in childhood", "asthma", "heredodegenerative disorders, nervous system", "bone disease", "blood coagulation", "cystic fibrosis", "diabetes mellitus", "neoplasms", "cardiovascular diseases" och "immunosuppression". Sammanlagt gav dessa sökningar 203 artiklar.

En separat sökning gjordes dessutom med termerna "caries prevention" och "Sjögrens syndrom", vilket resulterade i ytterligare sju studier. Sökningen kompletterades slutligen med söktermerna "dental caries" och "psychotropic drugs, except xerostomia" vilket gav ytterligare 33 studier. För råd om sökstrategier kontaktades också Mun-H-Center i Göteborg.

Sammanlagt resulterade sökningarna i 243 studier. Vid den första granskningen uteslöts studier som inte besvarade vår frågeställning, varefter 53 artiklar återstod för bedömning. Efter exklusion av vårdprogram, fallrapporter och studier där resultaten redovisades med surrogatmått samt studier avseende fissurförsegling, återstod fem CCT som samtliga behandlade kariesprevention vid muntorrhet pga strålbehandling mot tumörer i huvud-halsregionen.

I september 2001 gjordes en kompletterande sökning med samma sökstrategi som ovan. Den ledde inte till identifiering av några nya studier som besvarade vår frågeställning.

Resultat

Det är väl känt att strålbehandling mot huvud-halsregionen medför kraftigt ökad kariesrisk pga minskad salivsekretion. Av etiska skäl saknas därför obehandlade kontrollgrupper. De studerade grupperna är små

beroende på att antalet strålbehandlade tumörer i huvud–halsregionen per år är relativt få vid enskilda cancerkliniker. Multicenterstudier saknas.

Grundsjukdomens dåliga prognos innebär att studierna också har stora bortfall (19–38 procent). Ett annat skäl till bortfall är att patienten mått så illa under tumörbehandlingen att deltagandet i studien avbrutits. Uppföljningstiden är kort; hos fyra av studierna mellan 6 och 12 månader. De har ändå inkluderats i fortsatt granskning eftersom kariesincidensen efter strålbehandling är hög och effekten av kariespreventiva åtgärder därför kan registreras efter relativt kort tid.

Detta sammantaget innebär att studierna inte kan bedömas efter de vanliga kriterierna för högt, medelhögt och lågt bevisvärde. Granskningsgruppen har valt att kortfattat redogöra för studierna samt sammanfatta resultaten.

I samtliga studier utgörs interventionsmetoden av lokal behandling med fluor i gelskena och/eller borstning med fluorid- eller tennfluoridgel eller munsköljning med NaF-lösning.

Al-Joburi jämförde under ett år två olika metoder för att förebygga karies hos 191 strålbehandlade patienter [2]. Den ena gruppen borstade dagligen tänderna med 0,4 procent SnF₂-gel och den andra gruppen använde 1,1 procent neutral NaF-gel i skena 5 minuter/dag under tre månader, följt av munsköljning med en remineraliserande lösning (Salminsol solutions) två gånger per dag. Följsamheten studerades genom att mäta förbrukningen av gel och sköljmedel. De patienter som inte samarbetade (n=18) utgjorde referensgrupp.

Efter ett år observerades ingen skillnad i antal nya kariesade och fyllda ytor mellan interventionsgrupperna (0,8 DF-tytor) medan referensgruppen hade en ökning på 9,2 DF-tytor vilket var en statistiskt säkerställd skillnad. Incidensen rotkariesskador var 1,6 i SnF₂-gruppen, 5,1 i NaF-gel/sköljningsgruppen, och 28,2 i referensgruppen. Tandborstning med SnF₂-gel gav således signifikant högre kariesförebyggande effekt på rotkaries än NaF-gel plus sköljning hos dessa patienter.

I en studie av Dreizen redovisas resultaten av behandling av 42 patienter [6]. Före strålbehandling fick samtliga patienter nödvändig tandvård,

tandrengöring, plackavslöjningsvätska, munhygieninstruktioner, gelskenor och gel varefter de randomiserades till tre grupper. Den första gruppen (n=15) använde 1 procentig NaF-gel, den andra (n=12) samma gel kombinerad med information om att minska sockerkonsumtionen, den tredje utgjorde kontrollgrupp (n=15) och använde neutral gel. Gelskenorna användes 5 minuter/dag under strålperioden och därefter dagligen under hela försöksperioden (tre år). Nio patienter i kontrollgruppen fick nya kariesskador och överfördes omedelbart till Grupp 1. Ingen signifikant skillnad fanns mellan de två försöksgrupperna. Kariesskadorna uppträdde på atypiska ställen. Reduktionen i salivsekretion var irreversibel. Resultaten visade att de patienter som använde fluorgel fick i genomsnitt 0,1–0,2 nya kariesade ytor varje månad, medan motsvarande siffra i kontrollgruppen var 2,5. Kostinformationen gav ingen tilläggseffekt. Författarnas slutsats var att användning av fluorgel hade god kariesförebyggande effekt hos dessa patienter.

I en studie av Makkonen ingick 45 patienter som strålbehandlades med hög respektive låg dos [21]. Innan strålbehandlingen påbörjades fick patienterna eventuella kariesskador restaurerade och tandborstning med fluortandkräm rekommenderades. Under första månaden behandlades samtliga patienter med 0,2 procent NaF-gel i skena 5 minuter per vecka. Därefter delades patienterna in i två grupper där en grupp använde fluortandkräm och sköljde med 0,05 procent NaF-lösning två gånger per dag i hemmet (n=11) medan den andra gruppen hade ett tillägg av en remineraliserande lösning (NaF + CaP) i sköljningsvätskan (n=17). Från månad tre till tolv då studien avslutades, begränsades sköljningen till en gång/dag i båda grupperna som dessutom fick professionell tandrengöring och behandling med 0,2 procent NaF-gel i skena två gånger per år. Författarnas slutsats var att behandling med NaF-gel i skena hade god kariesförebyggande effekt. Den remineraliserande lösningen hade ingen tilläggseffekt. Salivsekretionen sjönk temporärt i lågdosgruppen, medan högdosgruppen utvecklade bestående muntorrhet.

Meyerowitz och Watson har i en preliminär studie utvärderat ett intraoralt fluorfrisättande system [25]. Totalt omfattades 32 patienter som hade avslutat strålbehandling minst tre månader före studiens start, bestrålats med mer än 40 Gy och hade en stimulerad salivsekretion på mindre än 0,5 ml/minut. De hade 10 eller flera egna tänder varav två överkäksmolarer

och inga kariesskador. Samtliga fick munhygieninstruktioner och fluor- tandkräm. Den ena gruppen använde 1,1 procent NaF-gel i skena 5 minuter/dag och den andra gruppen ett intraoralt fluorfrisättande system, som innebar att små fluorbehållare fästes på tandytan, en på vardera över- käksmolaren. Från en pellet i behållaren utlöstes fluor med konstant hastighet: 0,12 mg fluor per dag i 130 dagar. Därefter ersattes pelleten med en ny. Efter sex månaders observationstid var kariesincidensen densamma för båda grupperna. Författarna framhåller fördelen med den fluorfrisättande metoden, dvs att den inte kräver någon insats från patienten. Att fluor frisattes trots låg salivsekretion ansågs bero på att patienterna använde konstgjord saliv och ofta drack vatten.

I en svensk studie utförd av Spak har användning av fluorgel studerats hos 55 patienter [47]. Innan strålbehandling påbörjades fick samtliga tandbehandling, kostrådgivning, professionell tandrengöring samt rekommendation att använda fluortandkräm.

Den ena gruppen använde 0,42 procentig NaF-gel i skena 5 minuter/dag från strålbehandlingens början under ett års tid. Den andra gruppen använde samma gel som Grupp 1 med tillägget att två veckor efter avslutad strålbehandling höjdes koncentration på NaF-gelen till 1,23 procent under fyra veckor. Därefter återgick patienterna till 0,42 procentig NaF-gel. Patienterna undersöktes efter 6 och 12 månader.

Ingen statistiskt signifikant skillnad i antalet nya kariesskador mellan de båda grupperna kunde observeras, men variationen mellan patienterna var stor. Hos patienter med mycket låg salivsekretion (ostimulerad saliv mindre än 0,1 ml per minut) fann man en statistiskt signifikant större kariesökning både avseende totala antalet kariesskador och skador på rottytor jämfört med dem som hade en ostimulerad salivsekretion på mer än 0,1 ml/minut. Hos patienter med låga värden för stimulerad saliv (mindre än 0,5 ml/minut) var antalet nya kariesskador statistiskt signifikant högre enbart avseende totala antalet kariesskador jämfört med dem som hade en sekretion på mer än 0,5 ml per minut. Slutsatsen var att 75 procent av de patienter som fick daglig behandling med 0,42 procent NaF-gel i skena inte fick några nya kariesskador, under förutsättning att den ostimulerade salivsekretionen var mer än 0,1 ml per minut. Eftersom den starkare gelen inte gav bättre resultat än den svagare rekommenderar författarna den svagare för att undvika toxiska effekter bl a på magslemhinnan.

Sammanfattning

Resultaten av dessa studier visar att enbart tandborstning med fluor-tandkräm inte kan förhindra nya kariesskador efter strålbehandling mot tumörer i huvud–halsregionen. Däremot kan behandling med NaF-gel i skena vara effektivt under förutsättning att patienten samarbetar optimalt. Gel med 0,42 procent NaF gav lika god kariesförebyggande effekt som gel med 1,23 procent NaF, men effekten var beroende av graden av ned-satt salivsekretion [47]. Vid jämförelse mellan NaF-gel i skena och daglig borstning med SnF-gel redovisades färre rotkariesskador då SnF gel användes, medan DMFT värdena var lika höga i båda grupperna [2]. Användning av ett intraoralt system för frisättning av fluor var lika effektivt som användning av fluorgel och krävde dessutom ingen patientinsats [25].

Tabell 1 Sammanställning av fem CCT avseende kariespreventiva åtgärder i samband med strålbehandling i huvud–halsregionen.

| Författare, År Land | Åtgärd | Studie- design | Antal patienter | Bortfall (%) |
|-----------------------------------|--|-------------------|--------------------|-----------------|
| Al-Joburi, 1991 [2] Canada | 1,1% NaF-gel vs 0,4% SnF-gel | RCT | 191 | 19 |
| Dreizen, 1977 [6] USA | 1,0% NaF-gel vs 1,0% NaF-gel +kostråd | RCT | 42 | 38 |
| Makkonen, 1986 [21] Finland | 0,2% NaF-gel +0,05% NaF- sköljning vs 0,2% NaF-gel +0,05% NaF- sköljning och CaP ² | RCT | 45 | 38 |
| Meyerowitz, 1998 [25] USA | 1,1% NaF-gel vs fluoride release- system (0,12 mg fluor per dag) | RCT | 32 | 28 |
| Spak, 1994 [47] Sverige | 0,42% NaF-gel vs 0,42% NaF-gel +1,23% NaF-gel | RCT | 55 | 33 |

¹ DRS = antalet nya kariesade rottytor

² = remineraliserande lösning

| Uppföljnings- tid (år) | Effektmått | Effekt (medelvärden) |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|
| 1 | Ökning i DMFT, DRS ² | 0,6 vs 0,6 5,1 vs 1,6 (p<0,05) |
| 3 | Nya DMFT/ personmånader Testgrupper jämförs | 0,07 vs 0,03 (NS) |
| 1 | % nya DS av antal riskytor vid start | 22 vs 18 (NS) |
| 6 mån | Nya DS/ personmånader | 0,03 vs 0,01 (NS) |
| 1 | Nya DS totalt Nya DRS | 4,3 vs 5,3 (NS) 2,0 vs 3,7 (NS) |

Tabell 2 Kariesprevention vid nedsatt salivsekretion, exkluderade studier.

| Författare, år | Orsak till exklusion |
|-----------------------|---|
| Augusti, 1999 [1] | Inte randomiserad, små grupper |
| Billings, 1988 [3] | Surrogatmått |
| Burkitt, 1973 [4] | Inte RCT eller CCT |
| Chan, 1994 [5] | Inte RCT eller CCT |
| Epstein, 1989 [7] | Surrogatmått |
| Epstein, 1996 [8] | Surrogatmått |
| Garg, 1997 [9] | Vårdprogram |
| Horiot, 1983 [10] | Oklar kariesregistrering |
| Horiot, 1984 [11] | Oklar kariesregistrering |
| Horiot, 1991 [12] | Oklar kariesregistrering |
| Hutton, 1982 [13] | Surrogatmått |
| Katz, 1981 [14] | Inte RCT eller CCT |
| Kay, 1998 [15] | Översikt |
| Keene, 1994 [16] | Inte RCT eller CCT |
| Lacatusu, 1996 [17] | Vårdprogram |
| LeMaster, 1994 [18] | Översikt |
| Lucas, 1975 [19] | Vårdprogram |
| Luoma, 1979 [20] | Psykiskt funktionsstörda barn |
| Mandel, 1976 [22] | Vårdprogram |
| Markitziu, 1982 [23] | Surrogatmått |
| Meyerowitz, 1991 [24] | Surrogatmått |
| Miller, 1972 [26] | Allmänna råd |
| Mojon, 1998 [27] | Surrogatmått, Tandbehandling under studietiden i båda grupperna, inte redovisad |
| Myers, 1988 [28] | Vårdprogram |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare, år | Orsak till exklusion |
|------------------------|--------------------------------------|
| Newbrun, 1998 [29] | Översikt |
| Niessen, 1994 [30] | Översikt |
| Nguyen, 1992 [31] | Vårdprogram |
| Ohito, 1993 [32] | Inte RCT eller CCT |
| Peeters, 1998 [33] | Info om orsak till muntorrhet |
| Pieper, 1984 [34] | Inga jämförbara kontroller |
| Pochanugool, 1994 [35] | Surrogatmått |
| Poppe, 1989 [36] | Koststudie |
| Randell, 1992 [37] | Inga kariesmått |
| Richardson, 1977 [38] | Fissurförsegling |
| Richardson, 1981 [39] | Fissurförsegling |
| Schamschula, 1981 [40] | Översikt |
| Schapira, 1996 [41] | Inte RCT eller CCT |
| Schnuth, 1977 [42] | Observationstid inte redovisad |
| Shotts, 1967 [43] | Inga kariesmått |
| Simons, 1996 [44] | Inte RCT eller CCT |
| Simons, 1997 [45] | Surrogatmått |
| Sonis, 1997 [46] | Översikt |
| Stephen, 1977 [48] | Läpp-käk-gom defekt |
| Stiefel, 1984 [49] | Små grupper (8–12), kort uppföljning |
| Tenovuo, 1992 [50] | Surrogatmått |
| Wang, 1981 [51] | Översikt om socker |
| Wei, 1977 [52] | Allmänna råd |
| Wright, 1985 [53] | Vårdprogram |

Referenser

1. Augusti B, Sellares J, Aguado A, Comerma G, Saez M. A comparative study of the evolution of caries in mentally retarded individuals. *Aten Primaria* 1999 May 31;23:543-7.
2. Al-Joburi W, Clark C, Fisher R. A comparison of the effectiveness of two systems for the prevention of radiation caries. *Clin Prev Dent* 1991;13:15-9.
3. Billings RJ, Meyerowitz C, Featherstone JD, et al. Retention of topical fluoride in the mouth of xerostomic subjects. *Caries Res* 1988;22:306-10.
4. Burkitt DP. Diseases of the alimentary tract and western diets. *Pathol Microbiol (Basel)* 1973;39:177-86.
5. Chan AR. Dental caries and periodontal disease in Downs syndrome patients. *Univ Tor Dent J* 1994;7:18-21.
6. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res* 1977 Feb;56:99-104.
7. Epstein JB, Loh R, Stevenson-Moore P, et al. Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:401-5.
8. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:268-75.
9. Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;128:1128-33.
10. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumors: A 10 year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1983;1:77-82.
11. Horiot JC, Bone MC, Bain Y, et al. Prevention of dental caries after radiotherapy: fluoridated dental gel or toothpaste with high fluoride content. *Inf Dent* 1984;66:3729-35.
12. Horiot JC, Wambersie A. Prevention of caries and of osteoradionecrosis in irradiated cancer patients. *Rev Belge Med Dent* 1991;46:72-86.
13. Hutton J, Koulourides T, Borden L. Evaluation of cariostatic disciplines for postradiation caries. *Caries Res* 1982;16:390-7.
14. Katz S. The use of fluoride and chlorhexidine in the prevention of radiation caries. *Acta Odontol Venez* 1981;19:53-77.
15. Kay E, Locker D. A systematic review of the effectiveness of health promotion aimed at improving oral health. *Community Dent Health* 1998;15:132-44.
16. Keene JH, Fleming TJ, Toth BB. Cariogenic microflora in patients with Hodgkins disease before and after mantle

- field radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:577-82.
17. Lacatusu S, Francu D, Francu L. The patients with cariogenic high-risk after cervico-facial radiotherapy and their management. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1996;100:193-7.
 18. LeMaster PL, Connell CM. Health education interventions among Native Americans: A review and analysis. *Health Educ Q* 1994;21:521-38.
 19. Lucas ON, Prescott GH. Hemophilias and other hemorrhagic disorders. Significance of preventive dentistry. *Dent Clin North Am* 1975;19:63-75.
 20. Luoma H, Nyman A, Toivonen A, et al. Effect on caries in mentally handicapped children of addition of fluoride and bicarbonate-phosphate to dietary sugar products. *Scand J Dent Res* 1979;87:197-207.
 21. Makkonen TA, Edelman L, Forsten L. Studies on oral complications of head and neck cancer radiotherapy. *Proc Finn Dent Soc* 1986;82:93-100.
 22. Mandel ID. The medical-dental interface in preventive dentistry. *Prev Med* 1976; 5:377-92.
 23. Markitziu A, Gedalia I, Stabholz A, Shuval J. Prevention of caries progress in xerostomic patients by topical fluoride applications: a study in vivo and in vitro. *J Dent* 1982;10:248-53.
 24. Meyerowitz C, Featherstone JB, Billings RJ, et al. Use of an intra-oral model to evaluate 0.05 % sodium fluoride mouthrinse in radiation-induced hyposalivation. *J Dent Res* 1991;70:894-8.
 25. Meyerowitz C, Watson GE. The efficacy of an intraoral fluoride-releasing system in irradiated head and neck cancer patients. A preliminary study. *J Am Dent Assoc* 1998;129:1252-9.
 26. Miller JT, Shannon IL. A clinical report. Water-free stannous-fluoride gel and post-irradiation caries. *J Public Health Dent* 1972;32:127.
 27. Mojon P, Rentsch A, Budtz-Jorgensen E, Baehni PC. Effects of an oral health program on selected clinical parameters and salivary bacteria in a long-term care facility. *Eur J Oral Sci* 1998;106:827-34.
 28. Myers RE, Mitchell DL. Fluoride for the head and neck radiation patient. *Mil Med* 1988;153:411-3.
 29. Newbrun E. Current treatment of oral problems of patients with Sjögren's syndrome: Caries prevention. *Adv Dent Res* 1998;106:827-34.
 30. Niessen L. Oral pharmaceuticals and adult patients. *J Am Dent Assoc* 1994;125:54S-63S.
 31. Nguyen AM. Dental management of patients who receive chemo- and radiation therapy. *Gen Dent* 1992;40:305-11.
 32. Ohito FA, Opinya GN, Wangombe J. Dental caries, gingivitis and dental plaque in handicapped children in Nairobi, Kenya. *East Afr Med* 1993;70:71-4.
 33. Peeters FP, DeVires MW, Vissink A. Risks for oral health with use of antidepressants *Psychiatry. Gen Hosp* 1998;20:150-4.
 34. Pieper K, Kessler P. Caries and gingivitis prevention with handicapped children and adolescents. *Dtsch Zahnartzl Z* 1984;39:403-7.

35. Pochanugool L, Manomaiudom W, Im-Erbsin T, et al. Dental management in irradiated head and neck cancers. *J Med Assoc Thai* 1994;77:261-5.
36. Poppe B, Malow U, Dietrich F. Caries, gingivitis and periodontitis in 12- to 14-year olds under the condition of sugar restriction. Investigation on insulindependent diabetic children. *Zahn Mund Kieferheilkd* 1989;77:674-9.
37. Randell DM, Harth S, Seow WK. Preventive dental health practice of non-institutionalized Down syndrome children: A controlled study. *J Clin Pediatr Dent* 1992;16:225-9.
38. Richardson BA, Smith DC, Hargreaves JA. Study of a fissure sealant in mentally retarded Canadian children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1977;5:220-6.
39. Richardson BA, Smith DC, Hargreaves JA. A 5-year clinical evaluation of the effectiveness of a fissure sealant in mentally retarded Canadian children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1981;9:170-4.
40. Schamschula RG, Barmes DE. Fluoride and health: dental caries, osteoporosis, and cardiovascular disease. *Annu Rev Nutr* 1981;1:427-35.
41. Schapira J, Stabholz A. A comprehensive 30-month preventive dental health program in a pre-adolescent population with Down's syndrome: A longitudinal study. *Spec Care Dentist* 1996;16:33-7.
42. Schnuth ML. Dental health education for the blind. *Dent Hyg (Chic)* 1977;51:459-501.
43. Shotts N. Dental treatment of children with the haemophilia syndrome. *Practitioner* 1967;199:664-8.
44. Simons D. Chewing gum: trick or treat? A review of the literature. *Dent Update* 1996;23:162-9.
45. Simons D, Kidd EA, Beighton D, Jones B. The effect of chlorhexidine xylitol chewing-gum on cariogenic salivary microflora. A clinical trial in elderly patients. *Caries Res* 1997;31:91-6.
46. Sonis A, Castle J, Duggan C. Infant nutrition: implication for somatic growth, adult onset diseases, and oral health. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:289-97.
47. Spak CJ, Johnson G, Ekstrand J. Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel. *Caries Res* 1994;28:388-93.
48. Stephen KW, MacFadyen EE. Three years of clinical prevention for cleft palate children. *Br Dent J* 1977;16:143(4);111-6.
49. Stiefel DJ, Rolla RR, Truelove EL. Effectiveness of various preventive methodologies for use with disabled persons. *Clin Prev Dent* 1984;6:17-22.
50. Tenovuo J, Söderling E. Chemical aids in the prevention of dental diseases in the elderly. *Int Dent J* 1992;2:355-64.
51. Wang YM, van Eys J. Nutritional significance of fructose and sugar alcohols. *Annu Rev Nutr* 1981;1:437-75.
52. Wei SH, Nowak AJ, Silverstone LM. The use of fluorides and bonded resins in caries prevention for the handicapped children. *J Int Assoc Dent Child* 1977;8:3-9.
53. Wright WE, Haller JM, Harlow SA, Pizzo PA. An oral disease prevention programme for patients receiving radiation and chemotherapy. *J Am Dent Assoc* 1985;110:43-7.