

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје  
Стоматолошки факултет

Клиника за болести на уста и пародонтот  
Скопје



Др. Ана Белазелковска

## ОРАЛНИ ПРОМЕНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНИ БУБРЕЖНИ АФЕКЦИИ

- МАГИСТЕРСКИ ТРУД -

Ментор: Проф. Др. Мирјана Половска

Скопје, 2012

Универзитет “Св. Кирил и Методиј” Скопје

Стоматолошки факултет

Клиника за болести на уста и пародонтот

Скопје



Др. Ана Белазелковска

**ОРАЛНИ ПРОМЕНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО  
ХРОНИЧНИ БУБРЕЖНИ АФЕКЦИИ**

- МАГИСТЕРСКИ ТРУД -

Ментор: Проф. Др. Мирјана Поповска

Скопје, 2012

*Искрена Благодарност*

*На Менторката :*

*Проф. Д-р Мирјана Поповска*

## Апстракт

При хронична бубрежна инсуфициенција често се појавуваат манифестации на оралната слузница, забите, коските, јазикот и плунковните жлезди.

Целта на оваа студија е да се утврдат оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај пациенти со ХБИ без и со хемодијализа и пациенти со бубрежна трансплантација и да се пронајде можната поврзаност на оралните манифестации со серумските и саливарните биохемиски анализи и хематолошкиот наод.

**Материјал и метод.** За реализација на целта прегледани се вкупно 90 пациенти со дијагностицирана терминална бубрежна болест, поделени во три групи: пациенти на хемодијализа, пациенти без хемодијализа со серумски креатинин  $<120\mu\text{mol/L}$  и пациенти со бубрежна трансплантација. Контролната група ја сочинија 20 здрави испитаници. Беше извршен клинички орален преглед, измерен саливарниот проток на стимулирана и нестимулирана плунка и земен брис за кандида од оралната лигавица, извршена биохемиска анализа на плунката и комплетна крвна слика. Разликите во дистрибуцијата на оралните симптоми и промени меѓу групите, како и разликите во лабораторискиот наод во плунка и крв беа статистички анализирани со употреба на Kruskal-Wallis-ов тест и Mann-Whitney-ов тест. Корелациите меѓу саливарниот проток, лабораторискиот наод и оралните промени беа спроведени со употреба на Spearman rank -ов тест, додека интрагрупната поврзаност на оралните симптоми и знаци беше изведена со Wilcoxon-овиот тест на еквивалентни парови.

**Резултати.** Најчесто застапени орални симптоми и промени кај сите испитувани групи беа обложениот јазик (85,55%), жед (72,22%), бледа лигавица (71,11%) и суви фисурирани усни (63,33%). Одредени орални симптоми покажаа predisposition на манифестација кај одредена група на пациенти, како петехии и екхимози кај дијализната група и гингивалната хиперплазија кај трансплантираните пациенти. Нивото на уреа во серум покажа дека позитивно корелира со појавата на уремичен стоматитис ( $r=0,231$ ;  $p<0,05$ ). Уремичниот фетор процентуално е најмногу застапен кај пациентите со ХБИ со хемодијализа

(56,66%), а гингивална хиперплазија е присутна само кај 46,66% од групата В. Појавата на ангуларен хеилитис покажа статистички високо значајно отстапување кај испитуваните групи, односно вочената меѓугрупна разлика е статистички значајна меѓу групите В и А (20% vs 46,66%;  $p < 0,05$ ) и меѓу групите В и Б (20% vs 63,33%;  $p < 0,001$ ). Кај пациентите со бубрежна трансплантација со помош на Wilcoxon-овиот тест се утврди дека постои висок степен на поврзаност меѓу непријатниот вкус и обложениот јазик, и низок степен на поврзаност меѓу субјективниот симптом сувост во устата со обложениот јазик и ангуларниот хеилитис. Многу силна позитивна корелација кај хронично бубрежните болни е пронајдена меѓу сувост во устата и суви фисурирани усни ( $r = 0,550$ ;  $r < 0,001$ ), меѓу жед и еритем ( $r = 0,496$ ;  $r < 0,001$ ) како и меѓу симптомот жед и ангуларен хеилитис ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,001$ ). Кај хронично бубрежните болни се покажа дека постои силна позитивна корелација меѓу сувост во устата и ангуларен хеилитис ( $r = 0,300$ ;  $r < 0,01$ ) и помеѓу субјективното чувство на жед во устата и сувите фисурирани усни ( $r = 0,372$ ;  $r < 0,01$ ).

Направената еднофакторска анализа на варијанса на рангови по Kruskal-Wallis покажа дека постои статистички високо-сигнификантна разлика во просечните вредности на хемоглобинот во крв кај сите испитувани групи и контролната група ( $X^2 = 16,141$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,01$ ). Со изведениот Kruskal-Wallis-ов тест за  $X^2 = 31,071$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$  се утврди дека постои статистички многу високо сигнификантна разлика во просечната вредност на бројот на еритроцити кај различните иследувани групи. Деталната анализа со Mann-Whitney U test покажа дека постои статистички значајна разлика во просечната вредност на бројот на еритроцити во крв помеѓу група А и контролата, група А и Б, меѓу групите В и Б, како и меѓу група В и контролата.

Разликата во просечната вредност на леукоцити во крв кај иследуваните групи според Kruskal-Wallis-овиот тест за  $X^2 = 8,176$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,05$  се утврди дека е статистички ниско сигнификантна, а меѓугрупните разлики според Mann-Whitney U test се статистички значајни помеѓу групите А и Б и А и В.

Статистичката анализа со Kruskal-Wallis-овиот тест за  $X^2 = 6,931$ ;  $df = 3$ ;  $p > 0,05$  покажа дека вочената разлика во просечната вредност на тромбоцитите во крв кај сите испитувани групи не е статистички значајна.

**Заклучок.** Пациентите со хемодијализа од група А имаа највисока преваленца на орални симптоми, знаци, промени и лезии во споредба со другите групи. Зголемените вредности на креатининот и уреата во серум и слунка се покажаа како можни ризик фактори за појавата на орални промени кај хроничните бубрежни пациенти.

**Клучни зборови:** хронична бубрежна болест, орални лезии, бубрежна трансплантација



## ABSTRACT

In chronic renal failure often appears manifestations of oral mucosa, teeth, bones, tongue and salivary glands.

**The aim** of this study is to determine oral symptoms, signs, changes and lesions in patients with and without hemodialysis and renal transplant patients and find possible associations of the oral manifestations with biochemical analytes in serum and saliva and hematological findings.

**Material and method.** For realization of the goal, 90 patients with diagnosed end-stage of renal disease (ESRD) were examined, divided into three groups: patients with ESRD undergoing hemodialysis, patients with ESRD without hemodialysis and serum creatinine  $<120\mu\text{mol/L}$  and patients with renal transplantation. The control group was consisted of 20 healthy subjects. Clinical oral examination was carried out, salivary flow rate was measured in unstimulated and stimulated whole saliva, swabs were taken for *Candida Albicans* from oral mucosa, biochemical analysis of saliva was performed and complete blood count. Differences in distribution of oral symptoms and changes between groups, and differences in laboratory findings in saliva and blood were statistically analyzed using the Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test. Correlations between salivary flow rate, laboratory findings and oral changes were conducted using the Spearman rank test, while intra-group association of oral symptoms and signs was performed with the Wilcoxon signed ranks test.

**Results.** Frequently included oral symptoms and changes in all studied groups were coated tongue (85.55%), thirst (72.22%), pale mucosa (71.11%) and dry fissured lips (63.33%). Certain oral symptoms showed a predisposition to a particular event in a group of patients, such as petechiae and ecchymoses in the dialysis group and gingival overgrowth in transplanted patients. The level of urea in serum showed positive correlation with the appearance of uremic stomatitis ( $r = 0,231$ ;  $p < 0,05$ ). Uremic fetor was the most frequent symptom among patients with hemodialysis (56.66%), and gingival overgrowth was present only in 46.66% of group C. The presence of angular cheilitis showed statistically highly significant deviation in the studied groups, respectively difference between groups was statistically significant between groups C and A (20% vs 46,66%;  $p < 0,05$ ) and between groups C and B (20% vs 63,33%;  $p < 0,001$ ). In renal transplant patients using the Wilcoxon-

test's it was established that there is a high degree of correlation between unpleasant taste and coated tongue and low degree of correlation between subjective feeling of dryness in the mouth with coated tongue and angular cheilitis. Very strong positive correlation in chronic renal patients was found between dry mouth and dry fissured lips ( $r=0,550$ ;  $r<0,001$ ), between thirst and erythema( $r =0,496$ ;  $r <0,001$ ) and between thirst and angular heiritis ( $r=0,435$ ;  $r <0,001$ ). In chronic renal patients, it has been shown that there is a strong positive correlation between dry mouth and angular heilitis ( $r=0,300$ ;  $r<0,01$ ) and between the subjective feeling of thirst and dry fissured lips( $r=0,372$ ;  $r <0,01$ ).

Kruskal-Wallis ANOVA showed a statistically significantly higher difference in average values of hemoglobin in blood in all examined groups and control group ( $X^2=16,141$ ;  $df=3$ ;  $p<0,01$ ). The performed Kruskal-Wallis-test for  $X^2=31,071$ ;  $df=3$ ;  $p<0,001$  demonstrated that there is a statistically highly significant majority difference among average values in the number of erythrocytes in various studied groups . Detailed analysis by Mann-Whitney U test showed no statistically significant difference in the average number of erythrocytes in blood between group A and control, group A and B, between groups C and B and between C group and the control group.

The difference in average values of blood leucocytes in the studied groups by Kruskal-Wallis-test's ( $X^2=8,176$ ;  $df=3$ ;  $p<0,05$ ) were found to be statistically significantly low and differences between groups according to Mann-Whitney U test were statistically significant between groups A and B and A and C.

Statistical analysis by Kruskal-wallis test for  $X^2=6,931$ ;  $df=3$ ;  $p>0,05$  showed that the perceived difference in the average value of blood platelets in all studied groups is not statistically significant.

**Conclusion.** Hemodialysis patients from group A had the highest prevalence of oral symptoms, signs, changes and lesions in comparison with the other groups. The increased values of creatinine and urea in serum and saliva proved to be possible risk factors for the occurrence of oral lesions in chronic renal patients.

**Key words:** chronic renal disease, oral lesions, renal transplantation.



## СОДРЖИНА:

1. ВОВЕД.....	7
2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД.....	14
3. ЦЕЛ НА ТРУДОТ.....	20
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	21
5. РЕЗУЛТАТИ.....	28
6. ДИСКУСИЈА.....	64
7. ЗАКЛУЧОЦИ.....	89
8. ЛИТЕРАТУРА.....	91

## 1. ВОВЕД

---

Голем број на индивидуи болестите на бубрегот може да бидат главни причини за смрт, но и причини за многу nelaгодности на организмот во текот на животот. Хроничната бубрежна болест претставува важен здравствен проблем во светот со инциденца од 337 90 107 и 95 нови случаи на милион / жители годишно во САД, Австралија, Нов Зеланд и Англија <sup>(49)</sup>. Инциденцата на оваа болест расте со возраста, а што се однесува до полот мажите се почесто афектирани од жените. Во литературата потенцирани се етнички разлики при оваа болест <sup>(92)</sup>.

Заболувањето е често во популацијата со тенденција за годишна прогресија <sup>(39)</sup>, а дијабетската нефропатија е најчеста причина за бубрежно заболување од крајна фаза (ESRD - end-stage renal disease), која кај пациентите во Англија е присутна со 14%, додека пак во САД со 34% <sup>(11)</sup>. Меѓу факторите кои се споменуваат како причинители за хронична бубрежна инсуфициенција се: хипертензија, дијабетес мелитус, хроничниот гломерулонефрит, уронатијата и автоимуните заболувања <sup>(34,92,98)</sup>.

Имено, хроничната бубрежна инсуфициенција се дефинира како прогресивна и обично неповратен пад на стапката на гломеруларна филтрација, што доведува до зголемување на серумскиот креатинин и нивоата на уремичните нитрогенски (азотни) нивоа во крвта. Поради својата обично ирверзибилна и прогресивна природа, еволуцијата кон ESRD настанува кога стапката на гломеруларно филтрирање е околу 5-10% и постои висок степен на уремија <sup>(11)</sup>. Нарушената гломеруларна филтрација и присутна уремија се последица на физиолошките и биохемиските отстапувања кај ХБИ.

За хронична бубрежна болест се зборува ако постои намалување на гломерулационата филтрација под 60 ml/min или присуство на микро и макроалбуминурија, перзистентна хематурија и радиолошки промени во период подолг од три месеци <sup>(48,105)</sup>.

При евалуација на ризикот од прогресија на хроничната бубрежна болест и можниот развој на терминалниот стадиум на бубрежна болест е неопходно да се детектира и квантифицира протеинуријата<sup>(49)</sup>. Во прилог на тоа говори и фактот дека во раните стадиуми на хронична бубрежна болест и покрај нормалната или благо редуцирана гломерулација може да се обсервира присуство на протеинурија.

Со оглед на повеќекратната функција на бубрезите во организмот, а со прогресија на бубрежното оштетување последиците се одразуваат врз скоро сите органи и системи. Оттука кај 90 % од афектираните пациенти се манифестираат орални симптоми.

Хроничната бубрежна болест е често следена со компликации, кои дефинитивно се одразуваат врз крајниот терапевтски ефект. Болеста се одразува врз општиот системски статус на пациентот, но и локално во усната празнина. Имено многу често сме сведоци на појавата на орални знаци, симптоми и лезии.

Во суштина терминалната бубрежна болест клинички се манифестира со појава на уремичен синдром кој се карактеризира со нарушување на хомеостазата на вода и електролити, ацидо-базна рамнотежа, како и ретенција на уремични токсини кои при нормални услови се елиминираат преку урината, особено крајните продукти од катаболизмот на протеините<sup>(104)</sup>. Кај овие пациенти со терминална бубрежна болест постои зголемен ризик од појава на атеросклеротични компликации, вклучувајќи и миокарден инфаркт, цереброваскуларни болести и ненадејна смрт поради аритмија<sup>(19)</sup>.

Неодамнешните студии покажаа дека оралните, особено пародонталните инфекции, се асоцирани не само со зголемено ниво на CRP, туку и со зголемена инциденца на атеросклеротични компликации. Кај ХД пациенти Rahmati<sup>(93)</sup> ја поврза пародонталната болест со системска инфламација прикажувајќи позитивна корелација помеѓу нивото на CRP и IgG од *Porphyromonas gingivalis* - бактерија која се колонизира субгингивално кај пародонталната болест.

Кај пациентите со ХБИ се забележуваат системски нарушувања како анемија, отстапувања во крвните плочки, нарушување во коагулационите фактори<sup>(6)</sup>, гастроинтестинални, кардиоваскуларни, невролошки нарушувања и

пореметување на ацидо-базната рамнотежа. Промените во метаболизмот на минерали доведуваат до појава на ренална остеоидistroфија која се манифестира во форма на скелетни дефекти, фрактури, болка и периартикуларни калцификации (6,11,22,36). Во овој контекст треба да се нагласи дека деминерализацијата на коскното ткиво може да доведе до уништување на коската и развој на пародонталната болест (120).

Како болеста напредува од азотемија до уремија во усната празнина т.е. на лигавицата од оралниот кавитет може да се забележат одредени отстапувања во анатомоморфолошката структура на оваа регија. Оралните симптоми се чести патолошки состојби, кои преодоминантно се сретнуваат кај пациенти со терминална бубрежна болест.

Hamid (43) како најчесто присутни орални манифестации кај бубрежните болни ги посочува следните: ксеростомија, стоматитис, пародонтална афекција и максиларни радиографски промени. Пациентите со терминална бубрежна болест страдаат од хронична ксеростомија како резултат на тешка рестрикција на течности поради одржување на циркулаторниот волумен и како несакан ефект на примање многу медикаменти, вклучувајќи ги и оние препишани за регулирање на хипертензијата.

Уремичниот стоматитис пак, се јавува кај овие пациенти како орално мукозно нарушување кое е резистентно на терапија се додека постои висока концентрација на уреа во крвта.

Оттука и многу важната улога на стоматологот во дијагнозата и прогнозата на болеста. Имено, тој треба да ги препознае оралните симптоми и знаци кои се поврзани со бубрежната инсуфициенција, како составен дел на основното заболување, а не да ги посматра изолирано кога до дијагнозата ќе дојде тешко или погрешно. Под влијание на оралната хигиена, исхраната, начинот на живот и кариогената микрофлора се зголемуваат шансите за напредување на оралната симптоматологија кај дијагностицираните нефропатии.

Кај пациенти со ренална инсуфициенција е потребен посебен пристап при денталниот третман, не само поради мултипната орална симптоматологија туку

и поради можните компликации кои можат да настанат од несаканите ефекти и карактеристики на медикаментите кои ги примаат <sup>(23,49)</sup>.

Со оглед на интердисциплинарноста на оваа категорија болни пред да биде преземен било каков дентален третман неопходна е консултација со нефролог, како би се добила информација за стадиумот на болеста, или можните терапевски модалитети. Во зависност од стадимот на болеста може да се рангираат од вообичаени мерки на диетарен режим <sup>(48,65,92)</sup>, различни форми на хемо или перитонеална дијализа, се до бубрежна трансплантација <sup>(22,106)</sup>. Сето ова има силно влијание на текот и прогнозата на болеста, но и врз појава на оралната симптоматологија. Процесот на дијализа има големи ефекти врз серумскиот состав како и врз протокот и биохемискиот состав на плунката кои се реперкуираат врз клиничката орална симптоматологија.

До сега во литературата се објавени студии кои го испитуваат саливарниот проток, пародонталниот и дентален статус кај пациенти со хемодијализа <sup>(19,32)</sup>. Од таму дознаваме дека плунката поседува важни протективни својства, учествува во одржување на интегритетот на мукозата и забните ткива, кои во физиолошки услови се наоѓаат во рамнотежа. Секое отстапување од постоечкиот баланс се одразува врз состојбата на оралниот кавитет.

Casper <sup>(10)</sup> вели дека секое нарушување на воспоставената рамнотежа на сите компоненти во усната празнина доведува до редукција на саливарниот проток, што на соодветен начин е причина за појава на знаци и симптоми како ксеростомија и атрофични промени на оралната мукоза. Ова поватаму го зголемува ризикот од кариес кој се смета за мултифакторијална болест.

Литературата потврдува дека пациентите на дијализа имаат поголема инциденца на кариес и се високо восприемчиви за развој на орални инфекции поради намалената заштитна улога на плунката како последица на нејзиниот изменет протеински состав <sup>(37,61,63,66,81,87)</sup>. Меѓутоа во литературата постојат и студии <sup>(10,41,57,106)</sup> кои известуваат за намалена инциденца на кариес кај бубрежните болни како резултат на протективниот ефект на алкалната уреа која ги неутрализира бактериите во ацидниот плак.

Поедини серумски компоненти како што се уреата и уратната киселина се во рамнотежа со нивната саливарна концентрација. Плуковните компоненти, врз база на релативната концентрација во плунка може да се поделат во три категории: со концентрација пониска од серум, со слична концентрација како во серум и со концентрација повисока од серум<sup>(95)</sup>. Затоа, плунката е медиум кој може потенцијално да се користи за детекција на промените во концентрацијата на серумските протеини и електролити. Примената на плунката е атрактивна за мониторинг на параметрите на оралното здравје и болестите бидејќи нејзината колекција е неинвазивна, лесно изводлива и безболна.

Можноста за примена на саливарните орални биомаркери во споредба со серумските, како и нивната идентификација и квантификација овозможува рана дијагноза на различни системски заболувања во кои припаѓа и терминалната бубрежна болест.

Со примена на плунката како “дијагностичка алатка“ се постигнуваат брзи и сигурни резултати, мониторинг на прогресијата на болеста и можност за ефикасни терапевтски модалитети.

Blicharz<sup>(9)</sup> предлага одредувањето на биомаркерите во плунката да биде ефективен алтернативен метод за мониторинг на ефикасноста од хемодијализата. Исто така Blicharz<sup>(9)</sup> смета дека примерок од плунка претставува атрактивна алтернатива примерок од крв и претставува револуција во терапевтските мониторинг стратегии за пациентите на дијализа како и за пациентите кои страдаат од други хронични болести.

И покрај ефикасноста на третманот со дијализа како ренална заменска терапија, сепак некои абнормалности и нарушувања се иреверзибилни и понатаму перзистираат и покрај соодветниот медицински третман.

Така и имуносупресивната терапија која се применува по извршената трансплантација на бубрег може да предизвика егзацербација на состојбата поради намален имунитет и појава на опортунистички инфекции и канцерозни промени.

И покрај сериозните компликации кои произлегуваат од дијализата и реналната трансплантација, како тераписки избор за пациентите со терминален стадиум на бубрежна болест, сепак бенефициите го надминуваат ризикот.



## 2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

---

Оралните заболувања кај пациенти со хронична бубрежна болест претставуваат проблем во секојдневната клиничка пракса. Тие постојано предизвикуваат се поголем интерес помеѓу терапевтите и истражувачите. Оттука потекнуваат се повеќе искуства на овој план, но и се поголем број на објавени студии во кои е испитувана можната поврзаност помеѓу оралниот клинички наод и прогресијата на бубрежното заболување.

Galvada со соработниците<sup>(37)</sup> следејќи ја оралната лигавица на пациенти со хронична бубрежна болест нотирале неколку мукозни лезии, уремичен стоматитис и кандида инфекции кај 37% од пациентите.

Cheryl<sup>(16)</sup> евидентирала промени на оралната мукоза, забите, коските, јазикот и плунковните жлезди кај пациенти со хронична бубрежна болест кои биле подложени на дијализа. Како најчести орални манифестации кај овие болни ги посочува стоматитис и глоситис.

Во посебна студија<sup>(28)</sup> пронајдена е сигнификантно повисока преваленца на орални промени кај бубрежните болни на третман со дијализа и трансплантација, наспроти здравите контролни субјекти. Обложениот јазик и ксеростомијата беа процентуално најзастапени орални симптоми и кај двете групи на бубрежни пациенти во оваа студија.

Сличен наод на повисока преваленца на ксеростомија кај пациентите на хемодијализа, објавува и Postorino<sup>(90)</sup>. Како причина за појавата на намалена плунковна секреција кај овие пациенти, авторот наведува присуство на паренхимна фиброза и атрофија на минорните плунковни жлезди.

Во последните години направени се неколку студии кои ја испитуваа плунката кај реналните пациенти, меѓутоа добиените податоци за ефектот кој го има процесот на дијализа врз протокот и составот на плунката, како и врз оралното здравје се доста неударачени и конфликтни.

Според Casper <sup>(13)</sup> плунковниот проток на нестимулирана и стимулирана мешана плунка пред дијализа е во границите на нормални вредности, што е во согласност со наодите на Kuo и неговите колеги <sup>(54)</sup> кои го испитувале протокот на нестимулирана мешана плунка во интердијалитички денови. Спротивно на тоа други студии покажаа редуциран проток на стимулирана плунка пред процесот на дијализа, во споредба со контролната група <sup>(7,90)</sup>. Во тој контекст голем број автори <sup>(32,37,57)</sup> сугерираа дека рестрикцијата на консумирање течности кај пациентите на хемодијализа е главната причина за намалениот плунковен проток.

Резултатите од истражувањето на Martins <sup>(68)</sup> укажуваат на зголемени вредности на плунковниот проток по завршувањето на дијализа-сесијата во споредба со почеток на дијализата. Во тој контекст Casper <sup>(13)</sup> констатирал до 30% зголемување нестимулиран саливарен проток и до 17% пораст на стапката на проток на стимулирана плунка, уште по првиот час од почеток на дијализа-сесијата.

Хемодијализата се одразува врз плунковниот проток, но исто така има влијание и врз биохемискиот состав на плунката. Со тоа се потврдува фактот дека хемодијализата влијае врз квантитативните и квалитативните карактеристики на плунковниот проток <sup>(32)</sup>. Имено, Meucci и сор. <sup>(71)</sup> во својата студија обсервираа намалена вкупна протеинска концентрација кај испитаниците по завршувањето на дијализа третманот. Биохемискиот состав на плунката кај реналните пациенти е предмет на истражување и во студијата на Obrzy <sup>(84)</sup> кој известува за редукција на саливарната уреа во тек на дијализа-сесијата кај деца со ХБИ.

Неколку студии <sup>(119)</sup> тврдат дека редуцираниот саливарен проток доведува до намалување на рН вредноста и пуферниот капацитет на плунката кај здравата популација. Резултатите пак од клиничката студија на Bayraktar со соработниците <sup>(8)</sup>, укажуваат на статистички повисоки средни плунковни рН вредности и промени во пуферниот капацитет кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и покрај намалената стапка на плунковен проток, во споредба со здравите испитаници. Во прилог на ова студија, истражувањата на Naugle <sup>(78)</sup> потврдуваат дека зголемена концентрација на амонијак како резултат

на хидролиза на уреата е причина за зголемени рН вредности и вредности на пуферен капацитет кај пациенти со ХБИ. Зголемена рН на плунката, како и зголемени плунковни концентрации на уреа и креатинин кај пациенти со умерено-тешка бубрежна болест во споредба со пациентите со терминален стадиум на бубрежна болест, евидентирал Tomas<sup>(114)</sup> испитувајќи го биохемискиот состав на плунката кај бубрежни болни во различни стадиуми од болеста.

Плунковниот пуферен капацитет претставува важен параметер за одржување на оптимална орална рН вредност и интегритетот на забите<sup>(51,96)</sup>. Сепак во студијата на Bayraktar<sup>(8)</sup> и покрај протективниот ефект од повисоките вредности на плунковен пуферен капацитет кај пациентите на перитонеална дијализа, детектиран е и поголем број на плумбирани, екстрахирани и кариозни заби во споредба со пациентите на хемодијализа.

Тргувајќи од фактот дека е лимитиран бројот на студии кои го проценуваат оралното здравје кај пациентите на перитонеална дијализа, Eltas со сор.<sup>(32)</sup> во својата студија вклучил 49 пациенти со перитонеална дијализа и ги поделил на две групи во зависност од присуството на diabetes mellitus. Оценувајќи го пуферниот капацитет на плунката, сувост во устата, променети вкусови сензации и мукозни улцерации, доаѓа до заклучок дека во споредба со не-дијабетичните, пациентите со дијабетес мелитус кои се на перитонеална дијализа манифестираат потешка форма на орални уремични симптоми.

Estela de la Rosa Garcia и соработниците<sup>(24)</sup> потврдуваат постоење на сигнификантно повисока преваленција на орални лезии и субјективни симптоми кај дијабетични пациенти со терминална бубрежна болест (ESRD) во споредба со дијабетични пациенти без бубрежно заболување. Како најчести орални лезии се јавуваат фисурни суви усни, обложен јазик и кандидијаза, што е во согласност со некои претходни студии за предиспозиција за појава на орални лезии кај пациенти со ESRD. Сличната застапеност на кандидијаза и кај двете испитувани групи во ова студија, укажува на поголема асоцијација на кандидијазата со diabetes mellitus отколку со бубрежната болест.

Во согласност со наодите на ова истражување постои зголемена фреквенција на уремичен фетор, непријатен метален вкус како и ксеростомија кај дијабетичните пациенти со ESRD наспроти пациентите со дијабетес.

Некои автори високата преваленција на орални манифестации кај дијабетичните пациенти со терминална бубрежна болест, ја објаснуваат како егзацербација на веќе постоечките алтерации предизвикани од долгата еволуција на болеста.

Klassen и Krasko <sup>(57)</sup> во студијата во која учествувале 45 пациенти на хемодијализа, евидентирал дека 100% од нив имаат некој тип пародонтално заболување, 64% имаат тежок гингивитис, а кај 28% е присутна рана фаза на пародонтопатија, што се совпаѓа со резултатите од друга студија <sup>(120)</sup> во која тежок гингивитис карактеризиран со видливо црвенило, инфламација, крварење и улцери биле присутни кај сите испитаници.

Понекогаш присуството на коморбидитетни состојби како diabetes mellitus може да доведе до зголемена гингивална инфламација кај реналните пациенти на хемодијализа, посебно ако се земе предвид силната поврзаност помеѓу diabetes mellitus и пародонталната болест кај општата популација <sup>(40)</sup>.

Со цел да се испита таа можност, Chuang и соработниците <sup>(17)</sup> направија компарација меѓу 43 дијабетични и 85 недијабетични ESRD пациенти на хемодијализа, доаѓајќи до заклучок дека рН и намалениот проток на плунка се асоцирани со зголемената инциденца на кариес кај дијабетичната група, но дека не постои сигнификантна разлика во однос на процентот на присуство на гингивалната инфламација и пародонтопатија кај двете групи.

Неодамнешните студии <sup>(4,14,15,30,108)</sup> известуваат дека кај ESRD популацијата треба да се очекува зголемен процент на дентален плак, конкременти и гингивална инфламација како и зголемена инциденца на тешка форма на пародонтопатија. Но, досегашните истражувања известуваат за конфликтни резултати околу статусот и тежината на пародонталната болест кај ESRD популацијата <sup>(14,23,30,67,82)</sup>.

Кај пародонталните пациенти се пронајдени зголемено ниво на серумски креатинин и намалена гломеруларна филтрациона стапка <sup>(58)</sup>.

Shultis и соработниците <sup>(103)</sup> истражувајќи популација со дијабетес, донесоа заклучок дека умерена и тешка пародонтална болест резултира со повеќе од двојно зголемување на инциденцата на ESRD.

Специфичните ефекти од реналната заменска терапија врз пародонциумот, вклучуваат гингивална хиперплазија кај имуно супримираните бубрежни трансплантирани пациенти, како и зголемено ниво на дентален плак, конкременти и гингивана инфламација.

Еден од најчестите клинички орални наоди кај трансплантираните пациенти е гингивална хиперплазија која најчесто се јавува во раниот пост-трансплантационен период (4 месеци) и е асоцирана со ниско ниво на орална хигиена <sup>(29,88,110)</sup>.

Во пилот студијата на Dencheva и соработниците <sup>(26)</sup> кои го испитувале оралниот клинички наод кај пациенти на ренална заменска терапија, од вкупно 11 пациенти со извршена трансплантација на бубрег повеќе од три години, подложени на имunosупресивна терапија во комбинација со антихипертензивни лекови, само кај двајца пациенти е утврдена хиперплазија на гингивата.

Поголемиот број на студии гингивалната хиперплазија ја поврзуваат со дозата на циклоспорино <sup>(31,107)</sup> но и со калциум блокаторите како нифединот кои можат да ја зголемат инциденцата на гингивална хиперплазија и да доведат до егзацербација на состојбата <sup>(55,111)</sup>.

Како најчеста компликација кај реналните трансплантирани пациенти се смета појавата на бактериски, вирусни и фунгални инфекции, кои за овие пациенти претставуваат потенцијална животна опасност. Неодамнешните студии <sup>(73,97)</sup>, како ризик фактори за појава на фунгални инфекции кај трансплантираните пациенти, ги посочуваат следните фактори: примена на високи доза кортикостероиди, мултипни епизоди на отфрлање, намалена функција на трансплантираниот орган, хипергликемија, леукопенија и возраста (постари индивидуи).

Стапката на морталитет од фунгални инфекции кај трансплантираните пациенти е доста висока, иако покажуваат релативно помала инциденца од вирусните и бактериски инфекции. Во одредени услови поради супримирааниот имун одговор кај трансплантираните пациенти и непатогените микроорганизми може да станат патогени.

Како најчеста опортунистичка инфекција кај трансплантираните пациенти со преваленца од 10,1% <sup>(56)</sup> се јавува кандидијазата, која може да предизвика дисеминирана или системска инфекција чиј исход би бил фатален доколку постои неутропенија <sup>(73)</sup>.

Во литературата постојат податоци <sup>(25,92)</sup> за зголемена мукозна суспектибилност на епителна дисплазија и карцином на усните, како и зачестена појава на вирус-асоцирани тумори како Kaposi-ев сарком и non-Hodgkin лимфом. Во своите клинички истражувања Lopez Pintor <sup>(62)</sup> известува дека карциномот на усните најчесто се јавува после првите 6 месеци од извршената трансплантација на бубрег и укажува на асоцираност на појавата на сквамозен клеточен карцином на усните кај ренално трансплантираните пациенти со имуносупресивен третман.

De la Rosa Garsia <sup>(25)</sup> вели дека 60% од вкупно 90 пациенти со бубрежна трансплантација, имаат присуство на барем една орална лезија. Се смета дека причините лежат во асоцијативна поврзаност помеѓу гингивалната хиперплазија и лошата орална хигиена, со што се наметнува потребата од интервентни консултации на стоматолог со бубрежно трансплантирани пациенти.

Сето ова укажува на потребата од откривање на оралните знаци, симптоми, промени и лезии, превенирање и спроведување терапија кај оваа популациона група. Сериозноста на болеста, бројните компликации, од системски и орален аспект, го отежнуваат живеењето, комуникацијата со околината и воопшто нивниот опстанок. Оттука, неминовна е соработката меѓу стоматолошкиот и нефролошкиот здравствен тим со единствена цел-обезбедување квалитетна стоматолошка заштита.

### 3. ЦЕЛ НА ТРУДОТ

---

Имајќи ја предвид честата појава на бубрежните заболувања, се почестите соочувања на стоматолозите со овие состојби, потребата за благовремено дијагностицирање и лекување на оралните промени, ја наметна потребата да одговориме на најважните прашања кои се однесуваат на хроничната бубрежна инсуфициенција, разгледувајќи ги нивните системски нарушувања и поврзувајќи ги со оралните манифестации. Секако тука спаѓа и менаџментот на оралните промени кај хроничните бубрежни пациенти. Тргнувајќи од овие аспекти ги поставивме целите на овој труд:

1. Да ги евидентираме клиничките објективни и субјективни орални симптоми, знаци и лезии кај пациенти со:

- хронична бубрежна инсуфициенција со умерено зголемени вредности на креатинин ( $<120 \mu\text{mol/L}$ ) без хемодијализа;
- хронична бубрежна инсуфициенција на дијализа;
- трансплантација на бубрег ;

2. Да разграничиме дали постои разлика во клиничкиот објективен наод и субјективните симптоми кај сите испитувани пациенти;

3. Да пронајдеме евентуалната врска помеѓу саливарниот проток и клиничкиот објективен наод кај пациентите со бубрежни заболувања;

4. Преку биохемиска анализа на плунката кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и трансплантација на бубрезите да ја евидентираме можната поврзаност со оралниот објективен наод;

5. Да констатираме дали тежината на бубрежното заболување влијае на оралниот клинички наод кај сите испитаници ;

6. Да се проследат можните ризик фактори во различни медиуми (плунка и серум) кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и пациенти со бубрежна трансплантација и да се евидентираат евентуалните последици во оралниот кавитет ;

7. Да предложиме мерки за заштита и подобрување на оралното здравје кај пациентите со бубрежни заболувања.



#### 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

---

За реализација на поставените цели проследени се вкупно 90 пациенти со поставена клиничка дијагноза хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) со умерено зголемени вредности на креатинин без дијализа, пациенти на дијализа и пациенти со бубрежна трансплантација (ТБ) и 20 здрави индивидуи.

Селекцијата на пациентите е направена на Клиниката за нефрологија при Универзитетскиот медицински клинички центар во Скопје и истоимениот центар за хемодијализа. На Клиниката за болести на уста и пародонтот при Стоматолошкиот Клинички Центар „Св.Пантелејмон“ во Скопје беа спроведени комплетна анамнестичка постапка и клинички преглед. На Институтот за клиничка биохемија и Институтот за микробиологија при Медицинскиот факултет во Скопје беа спроведени дел од параклиничките испитувања содржани во целта на оваа студија.

#### Материјал

Сите испитаници вклучени во оваа студија беа поделени во две групи:

- контролна група од 20 здрави индивидуи без било какво бубрежно заболување ;
- испитувана група која ја сочинуваа 90 пациенти со заболување на бубрезите.

Испитуваната група беше поделена на три подгрупи :

- првата подгрупа ја сочинуваа 30 пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција со креатинин во крв до  $120 \mu\text{mol/L}$ ;
- втората подгрупа ја сочинуваа 30 пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција подложени на хемодијализа и
- третата подгрупа ја сочинуваа 30 пациенти со извршена трансплантација на бубрег.

Групата испитаници независно од која подгрупа припаѓаа беа од двата пола на возраст од 18 до 65 години. Кај пациентите подложени на хемодијализа третманот беше изведуван три пати неделно во времетраење од три часа. Пациентите со трансплантација на бубрег во терапијата примаа циклоспорин со доза од 125 mg. дневно (Neoral; 6-8mg/kg/ден).

Сите испитаници беа информирани за постапката и дадоа усмена согласност за учество во студијата.

Кај сите испитаници и од обете групи беа спроведени клинички и параклинички испитувања.

### **Клинички испитувања**

Кај сите испитаници вклучени во оваа студија земена е анамнеза и извршен клинички објективен преглед со примена на методот инспекција и палпација.

Отсуство или присуство на орални знаци, симптоми, промени и лезии беа проследени на целата мукозна површина на оралната празнина. Дел од симптомите беа објективно евидентирани, а дел реферирани од страна на пациентите.

Преку анамнестичките податоци беа нотирани најчестите субјективни симптоми кај испитаниците: непријатен мирис, метален вкус, жед, сувост во устата, печење и жарење на јазикот.

Уремичен фетор беше евидентиран кога кај пациентите беше почувствуван непријатен здив на урина или ацетон.

Симптомот непријатен вкус беше регистриран врз основа на исказот на пациентите за недостаток на нормална перцепција на различните вкусови при исхрана.

Сува уста беше евидентирана кога беше откриена недоволна влажност, присутна лепливост и сувост на оралната мукоза. При преглед прстите се лепеа за лигавицата, а пациентите имаа субјективни тешкотии во исхраната и говорот.

Објективниот клинички наод опфати преглед на лигавицата на усната празнина и преку него беа евидентирани следните објективни клинички знаци и лезии: бледа лигавица, суви фисурирани усни, обложен јазик, петехии и екхимози, уремичен стоматитис, еритематозни орални површини, ангуларен хеилитис кандидијаза и гингивално зголемување.

За евидентирање на оралните лезии беа применети признати клинички дијагностички критериуми Cohen, Proctor<sup>(17,92)</sup>.

Суви и испукани усни беа евидентирани кај пациенти каде беа забележани ситни или покрупни лушпести формации на лесно еритематозна површина на вермилионот.

Обложен јазик беше евидентиран во вид на присутни валкаво бели плакови формации, кои се отстрануваа со стоматолошки инструмент, на дорзалната страна на јазикот, со лесно елонгирани филиформни папили.

Уремичниот стоматитис беше присутен во форма на ирегуларни лесно еритематозни површини покриени со сивкасто бели псевдомембрани локализирани на дорзалната површина и бочните рабови на јазикот повремено чувствителни.

Гингивално зголемување е регистрирано врз основа на клиничкиот наод на маргиналната и интерденталната гингива. При гингивалното зголемување маргиналната гингива и интерденталната папила се зголемени, отечени, хиперемични. Врвовите на интерденталните папили се заоблени и излегуваат од рамките на интерденталните простори.

### **Параклинички испитувања**

Параклиничките испитувања кај сите испитувани подгрупи и контролната група вклучија земање примерок на плунка, крв и брис од лигавицата на оралниот кавитет за *candida albicans*.

Плунката беше следена преку плунковниот проток, рН на плунката и биохемиска анализа. Од биохемиските параметри беа одредувани уреа, уратна

киселина, креатинин и вкупни протеини во плунка и во серум кај сите испитувани групи.

Кај сите испитаници беше направена и комплетна крвна слика (одредување број на еритроцити, леукоцити, тромбоцити и хемоглобин) беа одредувани биохемиските анализи во крв: уреа изразена во mmol/L и креатинин изразен во  $\mu\text{mol/L}$ .

### **Одредување *Candida albicans***

Од секоја индивидуа со брис стапче и со ротациони движења од јазикот бше земен материјалот. Понатаму материјалот беше ставен во стерилна епрувета и дистрибуиран во рок од 2 часа до Институтот за микробиологија. Земениот материјал беше засадуван на Sabouraud подлога или на селективен агар. Засадениот материјал беше оставен 48-72 часа, па потоа беа читани резултатите. Кога беше користен селективен агар колониите на *Candida albicans* беа пигментирани.

### **Колекција на плунка**

Кај сите испитаници беше одредувано количеството на нестимулирана и стимулирана плунка. Примероците на нестимулирана и стимулирана плунка кај пациентите од првата и третата подгрупа беа собирани наутро пред појадок, а кај втората подгрупа пред започнувањето на дијализата, со методот на плукање.

На сите индивидуи вклучени во студијата им беше наложено да се воздржат од јадење, пиење, пушење и четкање на забите еден час пред колекционирањето на плунката. Колекцијата на плунката започнуваше со инструкција прво да се исплакне устата со вода. Во текот на колекционирањето испитаниците плукаа во специјални тест теглички на секои 30 секунди. Периодот на колекција траеше 5 минути.

Стимулираната плунка беше собирана во текот на петминутно цвакање мастика Орбит без шеќер. Во текот на колекционирањето на плунката, испитаниците цвакаа со сопствена природна брзина, а стимулираните примероци

на плунка беа земани на ист начин како и нестимулираните плунковни примероци.

Количеството на плунка беше одредувано гравиметриски претпоставувајќи дека 1 гт плунка = 1 ml плунка.

### **Одредување биохемиски анализи во плунка и серум**

Тоталното времетраење на колекција и подготовка на примероците на плунка изнесуваше околу 30 минути, при што тест тегличките беа чувани на мраз. рН вредноста на плунката беше одредувана 5 минути после колекцијата на плунка (Humalyte Plus 5 Human, Germany).

Плунката беше хомогенизирана со интензивно мешање со vigor мешалка една минута и центрифугирана (10 минути на 10 000 вртежи, на собна температура), за да се елиминира клеточниот дебрис. Супернатантот беше одделен и во истиот беа одредувани концентрациите на биохемиските параметри. Концентрацијата на биохемиските анализи беше детерминирана со стандардни биохемиски тестови.

Концентрацијата на уреа во плунката беше одредувана со Urea Liqui UV (Human, Germany) методот и истата беше изразена во mmol/L.

Концентрацијата на уратна киселина во плунката беше одредувана со Uricase PAP (Human) методот и беше изразена во  $\mu\text{mol/L}$ . Концентрацијата на креатинин во плунка беше одредувана со Jaffe методот без депротеинизација (Giesse,) и изразена во  $\mu\text{mol/L}$ . Концентрацијата на вкупни протеини во плунката беше одредувана со биуретски метод (Human) и беше изразена во g/L.

Концентрацијата на уреа и креатинин беше одредена и во серум, издвоен од венска крв на испитаниците, со примена на истите методи како и кај плунката.

## Одредување хематолошки наод

Хематолошкиот статус на испитаниците (крвна слика и диференцијална крвна слика) беше одреден во полна K<sub>3</sub>EDTA венска крв (хематолошки бројач ABX Micros 60).

## Статистичка обработка на резултатите

За опис на добиените резултати од клиничката и биохемиската ги користевме следните параметриски и непараметриски методи на дескриптивна статистика:

1. Аритметичка средина (средна вредност -mean)
2. Стандардна девијација (SD)
3. Фреквенции
4. Проенти
5. Вкрстување (Кростабулации - Crosstabs)

За тестирање на нултата хипотеза и донесување валидни заклучоци беа користени следните параметриски и непараметриски аналитички статистички тестови во зависност од обележјата на набљудување кои беа анализирани (нумерички со нормална дистрибуција на фреквенциите, нумерички кои не се однесуваат по нормална дистрибуција или атрибутивни обележја на набљудување):

1. Еднофакторска анализа на варијанса по Крускал-Валис (Kruskal- Wallis test);
2. Ман-Витниев У тест на инверзија ( Mann – Whitney U test of the inversion)
3. Непараметриска линеарна корелација на рангови по Спирман ( Spearman  $\rho$  correlations )
4. Wilcoxon-овиот тест на еквивалентни парови (Wilcoxon Signed Ranks Test)

5. Одредување на релативниот ризик на основните биохемиски параметри врз појавата на орална симптоматологија

Согласно меѓународните конвенции за био-медицински науки нивоата на веројатност на остварување на нултата хипотеза  $p$  беа 0,05 ; 0,01 и 0,001.

Севкупната статистичка анализа е направена со IBM 586 компатибилен персонален сметач со адекватен статистички софтвер од Институтот за социјална медицина, статистика и истражување во здравството на Медицинскиот Факултет во Белград.



## 5. РЕЗУЛТАТИ

На табелите и графиконите кои следат претставени се добиените вредности од спроведените истражувања:

### I. Клинички орални симптоми, знаци, промени и лезии кај сите испитувани групи

На табела 1 претставени се клиничките објективни орални симптоми и знаци кај пациенти со ХБИ без хемодијализа (група А), пациенти со ХБИ со хемодијализа (група Б) и пациенти со трансплантација на бубрег (група В).

Табела 1. Орални симптоми и знаци кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција

Орални симптоми и знаци	Група А		Група Б		Група В		p
	Случаеви	%	Случаеви	%	Случаеви	%	
Уремичен фетор	8	26,66	17	56,66	9	30	*
Непријатен вкус	8	26,66	10	33,33	9	30	NS
Жед	23	76,66	24	80	18	60	NS
Сувоот во уста	22	73,33	20	66,66	12	40	NS
Печење и жарење на јазикот	0	0	9	30	2	6,66	***
Вкупно симптоми и знаци	61	40,66	80	53,33	50	33,33	*

p < 0,05\*; p < 0,01\*\*; p < 0,001\*\*\*; NS= несигнификантност

**Графикон 1. Застапеност на уремичниот фетор кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



Табеларниот и графичкиот приказ (Табела 1, Графикон 1) укажуваат дека уремичниот фетор процентуално е најмногу застапен кај пациентите со ХБИ со хемодијализа (56,66% т.е 17 пациенти), а најмала процентуална застапеност има кај пациентите со ХБИ без хемодијализа (26,66% т.е 8 пациенти). За  $Z=2,337$  и  $p<0,05$  според Mann-Whitney U test разликата во дистрибуцијата на уремичниот фетор помеѓу наведените групи е со ниска статистичка сигнификантност.

Воочлива е несигнификантноста на разликата на застапеност на непријатниот вкус кај испитуваните групи ( $p>0,05$ ;  $p=0,851$ ), симтом присутен кај 8 пациенти од групата А, 9 пациенти од група В и 10 пациенти од група Б.

Од табеларниот приказ (Табела 1) може да се забележи дека како најчесто присутен орален симptom кај секоја од испитуваните групи се јавува жедта, меѓутоа поради приближно истата дистрибуција на овој симptom кај сите испитувани групи не постои статистичка сигнификантност помеѓу различните групи ( $X^2=2,680$ ;  $df=2$ ;  $r=0,262$ ). Статистички значајна разлика не е пронајдена и во однос на застапеноста на сувост во устата кај трите испитувани групи на хронично бубрежни болни ( $X^2=5,062$ ;  $df=2$ ;  $r=0,262$ ).

Присуството на субјективниот орален симптом печење и жарење на јазикот, не е детектирано кај ниту еден пациент од групата А, додека статистички сигнификантно е повеќе застапен во групата Б во споредба со група (30%vs 6,66%;  $r < 0,05$ ), (графикон 2).

**Графикон 2. Застапеност на симптомот печење и жарење кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



Процентуалната застапеност на оралните промени и лезии кај сите испитувани групи со бубрежна инсуфициенција се претставени на на следниот табеларен приказ т.е. табела 2.



**Табела 2. Орални промени и лезии кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**

Орални промени и лезии	Група А		Група Б		Група В		p
	Случаеви	%	Случаеви	%	Случаеви	%	
Бледа лигавица	16	53,33	25	83,33	23	76,66	*
Суви фисурирани усни	22	73,33	27	90	8	26,66	***
Обложен јазик	23	76,66	30	100	24	80	*
Кандидијаза	0	0	3	10	0	0	*
Петехии и ехимози	0	0	27	90	4	13,33	***
Уремичен стоматитис	0	0	4	13,33	4	13,33	*
Еритем	23	76,66	20	66,66	12	40	*
Ангуларен хеилитис	14	46,66	19	63,33	6	20	**
Гингивална хиперплазија	0	0	0	0	14	46,66	***
Вкупно орални промени и лезии	98	36,29	155	57,40	95	35,18	**

p < 0,05\*; p < 0,01\*\*; p < 0,001\*\*\*; NS= несигнификантност

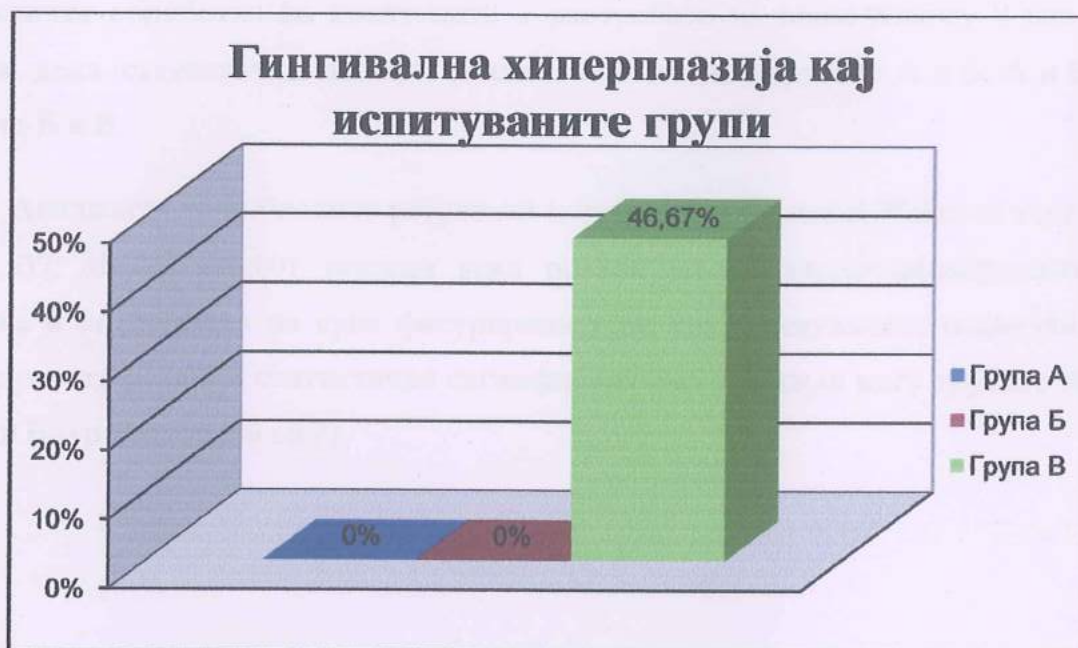
Од прикажаните податоци на табела 2 евидентен е фактот дека постои статистички значајна разлика во преваленцата на сите орални промени и лезии кај пациентите со ХБИ без хемодијализа, пациентите со ХБИ со хемодијализа и кај пациентите со бубрежна трансплантација.

**Графикон 3. Застапеност на орална кандидијаза кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



Од графиконот 3. воочливо е дека постои разлика во дистрибуцијата на орална кандидијаза меѓу испитуваните групи, која се јавува само кај 10% односно 3 пациенти од група Б ( $p < 0,05$ ).

**Графикон 4. Застапеност на гингивална хиперплазија кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



**Сл.1. Зголемени и бледи интердентални папили кај пациент со трансплантација на бубрег**





Клиничкиот орален наод на гингивална хиперплазија е присутен само кај 46,66% односно 14 пациенти од група В, што укажува на многу високо сигнификантна разлика во дистрибуцијата на оваа орална промена меѓу различните испитувани групи. (Графикон 4, Слика 1).

Многу високо-значајна статистичка разлика постои и во појавата на петехии и екхимози кај испитуваните групи ( $\chi^2=61,993$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ). Со деталната статистичка обработка на податоците и употребата на Mann-Whitney U test се утврди дека статистички значајна разлика постои меѓу групите А и Б, А и В и групите Б и В.

Анализата на добиените резултати користејќи го Kruskal-Wallis-ов тест за  $\chi^2=27,537$ ;  $df=2$  и  $p<0,001$  покажа дека постои многу високо-сигнификантна разлика и во појавата на суви фисурирани усни кај иследуваните пациенти, а меѓугрупните разлики статистичка сигнификантност покажаа меѓу групите А и В и Б и В (графикон 5 и сл.2).

**Графикон 5. Застапеност на суви фисурирани усни кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



**Сл.2. Суви испукани усни кај пациент со хронична бубрежна инсуфициенција на хемодијализа**



Објективниот орален наод на бледа лигавица во најголем процент е детектиран кај пациентите од група Б (90% т.е. 27 пациенти), меѓутоа разликата во однос со останатите испитувани групи за  $X^2=7,167$ ;  $df=2$ ;  $r=0,028$  ( $p<0,05$ ) покажа ниско ниво на сигнификантност.

Обложениот јазик е орална промена со најголема процентуална застапеност кај секоја од испитуваните групи и е присутен кај сите од вкупно 30 пациенти со ХБИ со хемодијализа од групата Б. Меѓутоа разликата во појавата на обложен јазик кај испитуваните групи е со ниска сигнификантност ( $p<0,05$ ;  $p=0,022$ ) а меѓугрупни разлики постојат меѓу групите А и Б и Б и В (слика 3).



**Сл.3 Обложен јазик кај пациент со хронична бубрежна инсуфициенција на дијализа**



Појавата на уремичен стоматитис е со еднаква процентуална застапеност од 13,33% кај пациентите од група Б и група В, додека кај пациентите од група А воопшто не е регистрирано присуство на оваа орална промена. За  $X^2=7,811$ ;  $df=2$  и ( $p<0,05$ ) постои ниско-сигнификантна разлика во појавата на уремичен стоматитис меѓу групите А и Б, А и В (графикон 5 и слика 4).

**Графикон 6. Застапеност на уремичниот стоматитис кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



**Сл.4. Уремичен стоматитис кај пациент со хронична бубрежна инсуфициенција:**

**А) на букална лигавица;**



**Б) на лабијална лигавица.**

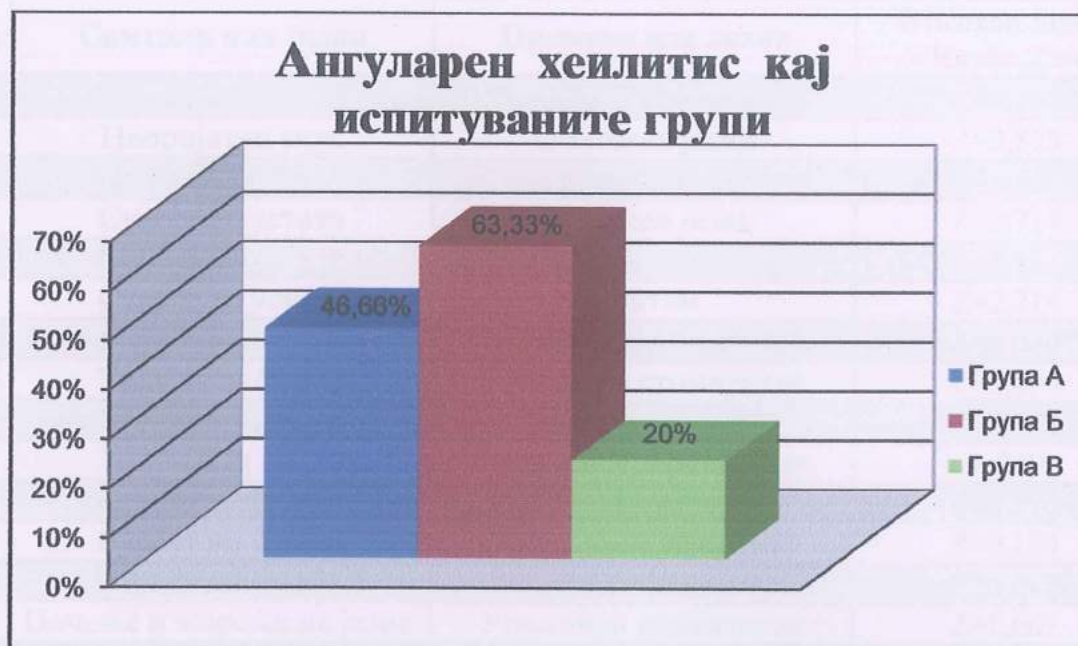


Од вкупно 30 пациенти во секоја испитувана група, присуство на еритем е евидентирано кај 23 пациенти од група А, 20 пациенти од група Б и кај 12 пациенти од група В. За  $\chi^2=8,969$ ;  $df=2$ ;  $r=0,011$  ( $p<0,05$ ) разликата меѓу групите е со ниска статистичка значајност, а интергрупна разлика постои меѓу групите А и В како и помеѓу група Б и В.

Појавата на ангуларен хеилитис покажа статистички високо значајно отстапување кај испитуваните групи, односно воочената меѓугрупна разлика е статистички значајна меѓу групите В и А (20% vs 46,66%;  $p<0,05$ ) и меѓу групите В и Б (20% vs 63,33%;  $p<0,001$ ), (графикон б)



**Графикон 7. Застапеност на ангуларниот хеилитис кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



**Табела 3. Интергрупна поврзаност помеѓу оралните симптоми и знаци со оралните промени и лезии кај сите испитувани групи**

Група А	Симптоми или знаци	Промени или лезии	Wilcoxon Signed Ranks Test	P
	Уремичен фетор	Уремичен стоматитис	Z=1,897	NS
	Непријатен вкус	Обложен јазик	Z=3,873	<0,001
	Жед	Суви фисурирани усни	Z=1,732	NS
	Сувоот во устата	Обложен јазик	Z=2,714	<0,01
	Сувоот во устата	Ангуларен хеилитис	Z=1,871	NS
	Сувоот во устата	Еритем	Z=2,714	<0,01
	Печење и жарење на јазик	Уремичен стоматитис	Z=0,000	NS
<b>Група Б</b>	Уремичен фетор	Уремичен стоматитис	Z=3,606	<0,001
	Непријатен вкус	Обложен јазик	Z=4,472	<0,001
	Жед	Суви фисурирани усни	Z=2,01	<0,05
	Сувоот во устата	Обложен јазик	Z=3,276	<0,001
	Сувоот во устата	Ангуларен хеилитис	Z=0,180	NS
	Сувоот во устата	Еритем	Z=0,047	NS
	Печење и жарење на јазик	Уремичен стоматитис	Z=1,667	NS
<b>Група В</b>	Уремичен фетор	Уремичен стоматитис	Z=2,828	<0,01
	Непријатен вкус	Обложен јазик	Z=3,128	<0,01
	Жед	Суви фисурирани усни	Z=2,500	<0,05
	Сувоот во устата	Обложен јазик	Z=2,558	<0,05
	Сувоот во устата	Ангуларен хеилитис	Z=2,449	<0,05
	Сувоот во устата	Еритем	Z=0,000	NS
	Печење и жарење на јазик	Уремичен стоматитис	Z=0,816	NS

На табела 3 се прикажани резултатите од извршената статистичка анализа со употреба на Wilcoxon-овиот тест на еквивалентни парови со цел да се добијат податоци за тоа дали постои поврзаност помеѓу оралните субјективни симптоми и објективните промени и лезии во секоја од испитуваните групи поединечно.

Во групата А, со изведениот Wilcoxon-ов тест не е пронајдена поврзаност помеѓу присуството на жед и оралниот наод суви фисурирани усни кај пациентите со ХБИ без хемодијализа. Исто така поврзаност не постои и помеѓу сувоот во устата и ангуларниот хеилитис, ниту помеѓу субјективното чувство на печење и жарење на јазикот и уремичниот стоматитис кај оваа група на испитаници. Присуство на поврзаност не постои и меѓу уремичниот фетор и уремичниот стоматитис за  $Z=1,897$  и  $p>0,05$ . За  $Z=3,873$  и  $p<0,001$  се докажа високиот степен на поврзаност помеѓу непријатниот вкус и обложениот јазик кај пациентите од група А. Исто така силна поврзаност е пронајдена помеѓу

субјективното чувство на сувост во устата со појавата на еритем и обложен јазик кај пациентите од група А.

Кај пациентите од група Б добиени се слични податоци како кај групата А во однос на поврзаноста меѓу оралните симптоми и оралните промени, со таа разлика што кај оваа група пациенти не постои поврзаност меѓу сувост во устата и еритем, а пронајдена е поврзаност меѓу симптомот жед и сувите фисурирани усни, што не беше случај кај пациентите од група А. За  $Z=3,606$  и  $p<0,001$  согласно Wilcoxon Signed Ranks Test може да се констатира дека постои висок степен на поврзаност меѓу уремичниот фетор и уремичниот стоматитис кај пациентите од група Б. Кај пациентите со ХБИ со хемодијализа исто како и кај пациентите со ХБИ без хемодијализа, е пронајден висок степен на поврзаност меѓу непријатниот вкус и обложениот јазик и помеѓу сувост во устата и обложен јазик. Поврзаност меѓу сувост во устата и ангуларен хеилитис, печење и жарење на јазикот и уремичниот стоматитис не е добиена и кај пациентите од група Б исто како и група А.

Кај пациентите од група В, за  $Z=2,828$  и  $p<0,001$  е пронајдена асоцијација помеѓу уремичниот фетор и уремичниот стоматитис. Со употребата на Wilcoxon-овиот тест на еквивалентни парови не е добиена асоцијација помеѓу сувост во устата и еритем, ни помеѓу чувството на печење и жарење на јазикот со уремичниот стоматитис. Кај пациентите со бубрежна трансплантација со помош на Wilcoxon-овиот тест се утврди дека постои висок степен на поврзаност меѓу непријатниот вкус и обложениот јазик, и низок степен на поврзаност меѓу субјективниот симптом сувост во устата со обложениот јазик и ангуларниот хеилитис. Низок степен на поврзаност кај пациентите од група В е пронајден и меѓу чувството на жед и оралниот наод суви фисурирани усни.

**Табела 4. Поврзаност помеѓу вкупниот број орални симптоми и знаци со орални промени или лезии кај хроничните бубрежни пациенти**

Симптоми или знаци	Промени или лезии	Spearman Rank Test	R
Уремичен фетор	Уремичен стоматитис	$r = 0,231$	$< 0,05$
Сувоот во устата	Суви фисурирани усни	$r = 0,550$	$< 0,001$
Сувоот во устата	Ангуларен хеилитис	$r = 0,300$	$< 0,01$
Сувоот во устата	Еритем	$r = 0,262$	$< 0,05$
Жед	Суви фисурирани усни	$r = 0,372$	$< 0,01$
Жед	Обложен јазик	$r = 0,251$	$< 0,05$
Жед	Еритем	$r = 0,496$	$< 0,001$
Жед	Ангуларен хеилитис	$r = 0,435$	$< 0,001$

Генерално гледано, постои скромна позитивна корелација помеѓу субјективниот симптом уремичен фетор и појавата на уремичен стоматитис кај сите хронични бубрежни пациенти (без хемодијализа, со хемодијализа и со бубрежна трансплантација).

Скромна позитивна корелација постои и меѓу сувоот во устата и појавата на еритематозни воспалителни површини во устата ( $r = 0,262$ ;  $r < 0,05$ ), како и помеѓу чувството на жед и обложениот јазик ( $r = 0,251$ ;  $r < 0,05$ ).

Многу силна позитивна корелација кај хронично бубрежните болни е пронајдена меѓу сувоот во устата и суви фисурирани усни ( $r = 0,550$ ;  $r < 0,001$ ), меѓу жед и еритем ( $r = 0,496$ ;  $r < 0,001$ ) како и меѓу симптомот жед и ангуларниот хеилитис ( $r = 0,435$ ;  $r < 0,001$ ).

Кај хронично бубрежните болни се покажа дека постои силна позитивна корелација меѓу сувоот во устата и ангуларен хеилитис ( $r = 0,300$ ;  $r < 0,01$ ) и помеѓу субјективното чувство на жед во устата и сувите фисурирани усни ( $r = 0,372$ ;  $r < 0,01$ ).

**II Лабораториски наоди (биохемиски и хематолошки) и саливарен проток кај испитуваните групи и контролата**

Табела 5. Хематолошки и биохемиски наоди во крв кај испитуваните групи и контролата

Лабораториски резултати	Контролна група	Испитувана група			p
		Група А	Група Б	Група В	
Хемоглобин g/L	125,00±12,11	121,43±27,30	100,27±23,77	124,3±719,04	**
Еритроцити	5,00±0,71	4,64±0,88	3,43±1,01	4,34±0,77	**
Леукоцити	7,82±1,19	7,61±1,36	9,48±2,95	8,51±1,89	*
Тромбоцити	278,00±141,00	158,03±52,39	223,47±98,88	203,72±50,16	NS
Уреа mmol/L	7,35±0,54	8,84±6,99	29,87±11,11	13,23±14,49	***
Креатинин $\mu$ mol/L	72,75±2,22	94,53±28,64	599,23±178,49	125,40±51,00	***

p < 0,05\*; p < 0,01\*\*; p < 0,001\*\*\*; NS= несигнификантност

Направената еднофакторска анализа на варијанса на рангови по Kruskal-Wallis покажа дека постои статистички високо-сигнификантна разлика во просечните вредности на хемоглобинот во крв кај сите испитувани групи и контролната група ( $X^2=16,141$ ;  $df=3$ ;  $p<0,01$ ).

За подетална статистичка анализа направена е серија од Mann-Whitney U-тестови на инверзија за меѓусебна споредба на две групи и е утвредено дека постои статистички значајна разлика меѓу групите А и Б, и помеѓу групите Б и В.

Со изведениот Kruskal-Wallis-ов тест за  $X^2=31,071$ ;  $df=3$ ;  $p<0,001$  се утврди дека постои статистички високо сигнификантна разлика во просечната вредност на бројот на еритроцити кај различните иследувани групи.

Деталната анализа со Mann-Whitney U test покажа дека постои статистички значајна разлика во просечната вредност на бројот на еритроцити во крв помеѓу група А и контролата, група А и Б, меѓу групите В и Б, како и меѓу група В и контролата.

Разликата во просечната вредност на леукоцити во крв кај иследуваните групи според Kruskal-Wallis-овиот тест за  $X^2=8,176$ ;  $df=3$ ;  $p<0,05$  се утврди дека е статистички ниско сигнификантна, а меѓугрупните разлики според Mann-Whitney U test се статистички значајни помеѓу групите А и Б, и А и В.

Статистичката анализа со Kruskal-Wallis-овиот тест за  $X^2 = 6,931$ ;  $df=3$ ;  $p > 0,05$  покажа дека воочената разлика во просечната вредност на тромбоцитите во крв кај сите испитувани групи не е статистички значајна.

Евидентирана е статистички многу високо-сигнификантна разлика во просечната вредност на нивото на уреа во серум кај испитуваната и контролната група ( $X^2 = 47,248$ ;  $df=3$ ;  $p < 0,001$ ). Просечната вредност на нивото на уреа во серум кај испитуваната група Б-пациентите со ХБИ со хемодијализа ( $29,87 \pm 11,11$  mmol/L) е сигнификантно повисока во споредба со просечната вредност на нивото на уреа во серум кај контролната група ( $7,35 \pm 0,54$  mmol/L); а исто така покажува сигнификантно повисока вредност во однос на нивото на уреа во серум кај испитуваната група А-пациентите со ХБИ без хемодијализа ( $8,84 \pm 6,99$  mmol/L) како и споредбено со испитуваната група В-пациентите со бубрежна трансплантација ( $13,23 \pm 14,49$  mmol/L). Меѓугрупната споредба со помош на Mann-Whitney U test покажа статистички значајна разлика и меѓу група А и група В (графикон 8).

**Графикон 8. Серумски вредности на уреа кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



Просечната вредност на нивото на креатинин во серум, за  $X^2 = 72,75$ ;  $df=3$  и  $p < 0,001$  покажа статистички многу високозначајна разлика кај испитуваните групи и контролната. Највисока просечна вредност на нивото на креатин во серум има кај пациентите со ХБИ со хемодијализа-група А, која е



сигнификантно повисока вредност во споредба со нивото на креатинин во серум кај контролната група ( $599,23 \pm 178,49 \mu\text{mol/L}$  vs  $72,75 \pm 2,22 \mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0,01$ ) и сигнификантно повисока во споредба со групите А и Б ( $599,23 \pm 178,49 \mu\text{mol/L}$  vs  $94,53 \pm 28,64 \mu\text{mol/L}$ ;  $599,23 \pm 178,49 \mu\text{mol/L}$  vs  $125,40 \pm 51,00 \mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0,01$ ). Високозначајна повисока вредност на креатинин има и кај испитуваната група В во споредба со контролата (графикон 9)

**Графикон 9. Серумски вредности на креатинин кај сите испитувани групи со хронична бубрежна инсуфициенција**



**Табела 6. Саливарен проток и биохемиски наод на нестимулирана плунка кај испитуваните групи и контролата**

Лабораториски резултати	Контролна група	Испитувана група			p
		Група А	Група Б	Група В	
Саливарен проток ml/min	$0,54 \pm 0,20$	$0,36 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,21$	$0,37 \pm 0,27$	*
pH на плунка	$7,34 \pm 0,05$	$7,37 \pm 0,19$	$7,26 \pm 0,35$	$7,32 \pm 0,47$	NS
Уреа mmol/L	$5,04 \pm 1,60$	$12,57 \pm 7,59$	$9,38 \pm 2,84$	$7,73 \pm 5,37$	**
Креатинин μmol/L	$29,86 \pm 11,97$	$22,58 \pm 14,56$	$101,65 \pm 114,96$	$27,56 \pm 43,18$	***
Уратна киселина μmol/L	$94,46 \pm 37,66$	$350,72 \pm 148,05$	$214,91 \pm 155,47$	$280,85 \pm 91,98$	***
Вкупни протеини g/L	$3,38 \pm 1,10$	$11,87 \pm 4,00$	$8,30 \pm 3,47$	$7,44 \pm 4,14$	***

$p < 0,05^*$ ;  $p < 0,01^{**}$ ;  $p < 0,001^{***}$ ; NS= несигнификантност

Согласно добиениот лабораториски наод на нестимулирана плунка кај испитуваните групи и контролата, најниска стапка на саливарен проток на нестимулирана плунка беше евидентиран кај пациентите со ХБИ со хемодијализа ( $0,31 \pm 0,21$  ml/min).

Извршената статистичка анализа на меѓугрупните разлики со примена на Mann-Whitney U test, покажа дека нестимулираниот плунковен проток е сигнификантно помал во групите А и Б, во споредба со контролната група ( $p < 0,001$ ). Со изведениот Kruskal-Wallis-ов тест за  $X^2 = 2,049$ ;  $df = 3$ ;  $p > 0,05$  се утврди дека не постои статистички значајна разлика во просечните рН вредности на нестимулираната плунка меѓу испитуваните групи и контролата. Од табеларниот приказ може да се види дека постои статистички високо значајно отстапување на просечните вредности на уреа, креатинин, уратна киселина и вкупни протеини во нестимулирана плунка кај сите испитаници. Пациентите од група А имаат највисоки вредности на уреа, уратна киселина и вкупни протеини во нестимулирана плунка; оттука тие се сигнификантно повисоки споредбено со останатите групи. ( $p < 0,001$ ). Статистички значајна разлика во концентрацијата на уреа во нестимулирана плунка постои и помеѓу група Б и контролната група ( $Z = 3,065$ ;  $p < 0,01$ ) и помеѓу група Б и В ( $Z = 2,189$ ;  $p < 0,05$ )

Меѓугрупните разлики на просечните вредности на уратна киселина во нестимулирана плунка статистичка сигнификантност покажаа и меѓу групите В и Б ( $Z = 2,188$ ;  $p < 0,05$ ) и група В и контролната група за  $Z = 3,206$  и  $p < 0,001$  (Графикон 11).

**Графикон 11. Саливарни вредности на уратна киселина во нестимулирана плунка кај сите испитувани групи и контролата**

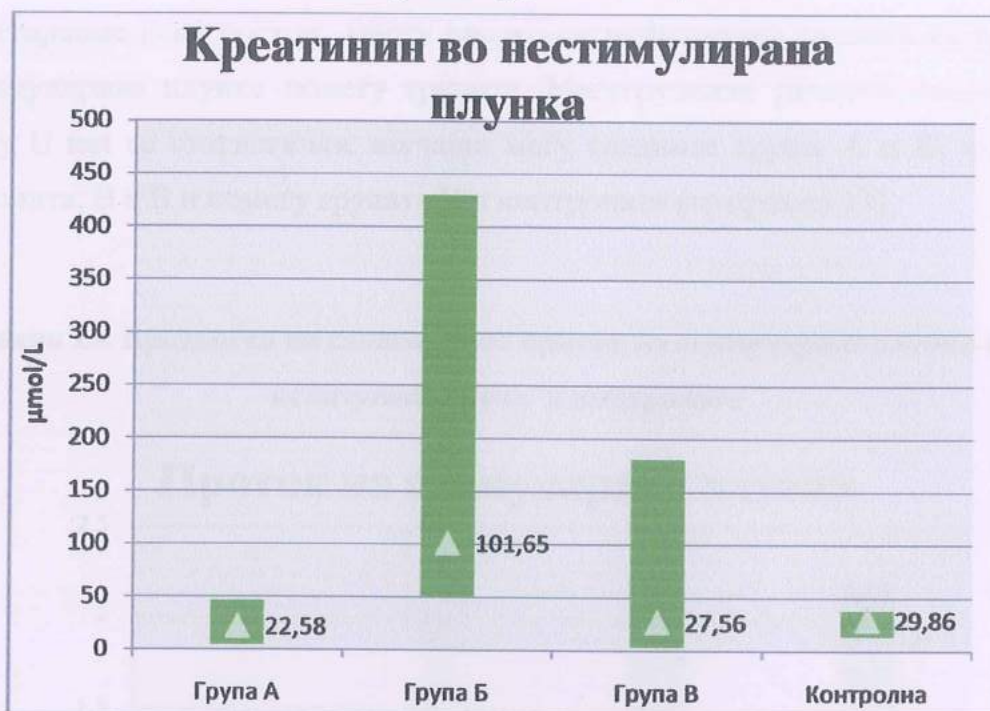


Просечната концентрација на вкупни протеини во нестимулирана плунка статистички сигнификантно се разликува и меѓу група Б и контролата ( $Z=2,617$ ;  $p<0,01$ ), како и помеѓу група В и контролата ( $Z= 2,028$ ;  $p<0,05$ ).

Пациентите од група Б имаат највисока просечна вредност на нивото на креатинин во нестимулирана плунка ; вредност која е многу сигнификантно повисока во однос на вредноста на креатинин во нестимулирана плунка кај испитуваните групи А и В и контролната група. (Графикон 12).



**Графикон 12. Саливарни вредности на креатинин во нестимулирана плунка кај сите испитувани групи и контролата**



**Табела 7. Саливарен проток и биохемиски наод на стимулирана плунка кај испитуваните групи и контролата**

Лабораториски резултати	Контролна група	Испитувана група			p
		Група А	Група Б	Група В	
Саливарен проток ml/min	1,90±0,42	0,95±0,31	0,59±0,35	1,02±0,55	***
pH на плунка	6,78±0,32	6,88±0,16	6,91± 0,35	6,72±0,38	NS
Уреа mmol/L	4,50±0,70	9,95±5,25	7,12±2,45	6,87±4,83	*
Креатинин $\mu\text{mol/L}$	17,55±9,54	13,54±6,91	54,67±33,19	25,83±48,21	***
Уратна киселина $\mu\text{mol/L}$	113,50±27,58	206,25±52,99	216,33±229,61	216,13±100,68	NS
Вкупни протеини g/L	4,45±3,18	4,67±1,80	4,72±2,82	4,38± 2,62	NS

p < 0,05\*; p < 0,01\*\*; p < 0,001\*\*\*; NS= несигнификантност

Податоците добиени од лабораторискиот наод на стимулирана плунка кај испитуваните групи и контролата укажуваат дека најниска стапка на проток на

стимулирана плунка има кај пациентите со ХБИ со хемодијализа, а со направениот Kruskal-Wallis-ов тест за  $X^2=22,439$ ;  $df=3$  и  $p<0,01(p=0,000)$  констатиравме дека постои многу високо-сигнификантна разлика на протокот на стимулирана плунка помеѓу групите. Меѓугрупните разлики според Mann-Whitney U test се статистички значајни меѓу следните групи: А и Б, група А и контролата, В и Б и помеѓу групата В и контролата (графикон 13).

**Графикон 13. Вредности на саливарниот проток на стимулирана плунка кај сите испитувани групи и контролата**



Со статистичката обработка на податоците за рН вредностите на стимулирана плунка кај сите групи се утврди дека разликата меѓу групите не е статистички значајна ( $X^2=5,361$ ;  $df=3$  и  $p>0,05$ ).

Статистичка несигнификантност е пронајдена и меѓу различните вредности на уратна киселина и вкупни протеини во стимулирана плунка кај испитуваните групи и контролата.

Статистички ниска сигнификантност ( $p<0,05$ ) кај вредностите на уреа во стимулирана плунка во сите испитувани групи, а интергрупна сигнификантна разлика е утврдена меѓу групите: А и В и група А и контролната група.



Од оваа табела уочливо е дека најголема вредност на кретинин во стимулирана плунка има кај пациентите со ХБИ со хемодијализа - група Б, а според Mann-Whitney U test високо-значајна разлика постои помеѓу група Б и В, како и помеѓу испитаниците од група Б и група А.

### III Поврзаност помеѓу клиничкиот, биохемискиот, хематолошкиот наод и саливарниот проток со симптомите, знаците, промените и лезиите кај сите испитувани групи

На следните табели и графикони ќе биде претставена поврзаноста на клиничките и лабораториските наоди кај сите испитувани групи.

**Табела 8. Поврзаност помеѓу саливарниот проток, хематолошкиот наод и оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција без хемодијализа (Група А)**

Симптоми, знаци, промени и лезии	Саливарен проток и крвна слика	Spearman Rank Test	p
Уремичен фетор	Нестимулирана плунка	$r = -0,686$	<0,001
Непријатен вкус	Нестимулирана плунка	$r = -0,686$	<0,001
Жед	Нестимулирана плунка	$r = -0,718$	<0,001
Сувоот во устата	Стимулирана плунка	$r = -0,533$	<0,01
Сувоот во устата	Нестимулирана плунка	$r = -0,092$	NS
Печење и жарења на јазик	Нестимулирана плунка	$r = 0,046$	NS
Суви fissурирани усни	Нестимулирана плунка	$r = -0,087$	NS
Обложен јазик	Нестимулирана плунка	$r = -0,224$	NS
Апдуларен хеилитис	Нестимулирана плунка	$r = -0,759$	<0,001
Бледа лигавица	Еритроцити	$r = -0,726$	<0,001
Петехи и екхимози	Тромбоцити	$r = 0,247$	NS

Табела 9. Поврзаност помеѓу саливарниот проток, хематолошкиот наод и оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција со хемодијализа (Група Б)

Симптоми, знаци, промени и лезии	Саливарен проток и крвна слика	Spearman Rank Test	p
Уремичен фетор	Нестимулирана плунка	$r = -0,352$	NS
Непријатен вкус	Нестимулирана плунка	$r = -0,70$	NS
Жед	Нестимулирана плунка	$r = 0,617$	<0,001
Сувоот во устата	Стимулирана плунка	$r = 0,008$	NS
Сувоот во устата	Нестимулирана плунка	$r = -0,512$	<0,01
Печење и жарења на јазик	Нестимулирана плунка	$r = -0,639$	<0,001
Суви фиксираны усни	Нестимулирана плунка	$r = 0,014$	NS
Обложен јазик	Нестимулирана плунка	$r = 0,215$	NS
Ангуларен хеплитис	Нестимулирана плунка	$r = -0,165$	NS
Бледа лигавица	Еритроцити	$r = -0,405$	<0,05
Петехи и екхимози	Тромбоцити	$r = 0,058$	NS

Табела 10. Поврзаност помеѓу саливарниот проток, хематолошкиот наод и оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај пациенти со бубрежна трансплантација (Група В)

Симптоми, знаци, промени и лезии	Саливарен проток и крвна слика	Spearman Rank Test	p
Уремичен фетор	Нестимулирана плунка	$r = 0,184$	NS
Непријатен вкус	Нестимулирана плунка	$r = 0,084$	NS
Жед	Нестимулирана плунка	$r = -0,075$	NS
Сувоот во устата	Стимулирана плунка	$r = -0,157$	NS
Сувоот во устата	Нестимулирана плунка	$r = 0,283$	NS
Печење и жарења на јазик	Нестимулирана плунка	$r = 0,046$	NS
Суви фиксираны усни	Нестимулирана плунка	$r = -0,309$	NS
Обложен јазик	Нестимулирана плунка	$r = -0,010$	NS
Ангуларен хеплитис	Нестимулирана плунка	$r = -0,313$	NS
Бледа лигавица	Еритроцити	$r = 0,128$	NS
Петехи и екхимози	Тромбоцити	$r = 0,170$	NS

На табелите 8, 9 и 10 даден е приказ на резултатите добиени од извршената статистичка анализа со употреба на Spearman-овиот коефициент на непараметриска линеарна корелација по рангови со цел да се добијат податоци за тоа дали постои корелација помеѓу оралните симптоми или промени со

промените во саливарниот проток и оралните промени со хематолошкиот наод кај пациентите од секоја испитувана група поединечно.

Кај пациентите со бубрежна трансплантација (група В) со помош на Spearman-овиот коефициент на корелација на рангови се покажа дека не постои корелација помеѓу ниту еден од оралните симптоми и промени и промените во саливарниот проток и крвната слика.

Кај пациентите со ХБИ без хемодијализа (група А) е пронајдена силна инверзна корелација помеѓу уремичниот фетор и протокот на нестимулирана плунка ( $r=-0,686$ ;  $p<0,001$ ), што значи дека со намалување на протокот на нестимулирана плунка се зголемува присуството на уремичен фетор кај овие пациенти. Корелацијата помеѓу уремичниот фетор и протокот на нестимулирана плунка не се докажа кај пациентите со ХБИ со хемодијализа - група Б ( $r=-0,352$ ;  $p>0,05$ ). Кај пациентите од група А силна инверзна корелација е пронајдена и помеѓу непријатниот вкус и протокот на нестимулирана плунка ( $r=0,686$ ;  $p<0,001$ ); корелација која изостанува кај пациентите од група Б. Силна негативна корелација постои помеѓу симптомот жед и протокот на нестимулирана плунка кај пациентите и од група А и Б, што укажува на тоа дека кај овие пациенти како се намалува протокот на нестимулирана плунка така се зголемува чувството на жед. Кај пациентите во група А постои негативна корелација помеѓу сувост во устата и протокот на стимулирана плунка ( $r=-0,533$ ;  $p<0,01$ ), а корелација помеѓу сувост во устата и проток на нестимулирана плунка не е пронајдена ( $r=0,092$ ;  $p>0,05$ ).

Кај пациентите во група Б не постои корелација помеѓу сувост во устата и протокот на стимулирана плунка ( $r=0,008$ ;  $p>0,05$ ), а е пронајдена корелација помеѓу сувост во устата и проток на нестимулирана плунка ( $r=-0,512$ ;  $p<0,01$ ).

Корелацијата помеѓу печење и жарење на јазикот и протокот на нестимулирана плунка кај пациентите од група А, не постигна ниво на статистичка сигнификантност ( $r=0,046$ ;  $p>0,05$ ); додека кај пациентите од група Б постои силна негативна корелација помеѓу печење и жарење на јазикот и протокот на нестимулирана плунка ( $r=-0,639$ ;  $p<0,001$ ).



Корелација помеѓу протокот на нестимулирана плунка и обложен јазик, и помеѓу протокот на нестимулирана плунка и суви фисурирани усни, пресметана со Spearman-овиот коефициент не е евидентирана кај пациентите со ХБИ без хемодијализа, ниту пак кај пациентите со ХБИ со хемодијализа. Корелација помеѓу протокот на нестимулирана плунка и ангуларниот хеилитис од трите испитувани групи е пронајдена само кај група А ( $r = -0,759$ ;  $p < 0,001$ ), што значи дека со намалениот проток на нестимулирана плунка се зголемува можноста за појава на ангуларен хеилитис.

Корелацијата помеѓу бројот на еритроцити и бледата лигавица кај група А ( $r = -0,759$ ;  $p < 0,001$ ) и група Б ( $r = -0,759$ ;  $p < 0,001$ ) се покажа дека е негативна, односно со намалување на бројот на еритроцити во крв се почеста е појавата на бледа лигавица кај овие пациенти.

Spearman-овиот коефициент на непараметриска линеарна корелација по рангови не покажа дека постои корелација помеѓу бројот на тромбоцити и појавата на петехии и екхимози, во ниту една од испитуваните групи.

Табела 11. Поврзаност помеѓу биохемиските анализи на плунката и оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај сите испитувани групи

<b>ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА БЕЗ ХЕМОДИЈАЛИЗА (ГРУПА А)</b>			
Симптоми, знаци, промени и лезии	Биохемиски наод во плунка; Хематолошки наод	Spearman Rank Test	p
Уремичен фетор	Уратна киселина во нестимулирана плунка	$r=0,706$	$<0,001$
Непријатен вкус	pH на нестимулирана плунка	$r=0,567$	$<0,001$
Непријатен вкус	Уратна киселина во нестимулирана плунка	$r=0,706$	$<0,001$
<b>ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА СО ХЕМОДИЈАЛИЗА (ГРУПА Б)</b>			
Симптоми, знаци, промени и лезии	Биохемиски наод во плунка; Хематолошки наод	Spearman Rank Test	p
Суви фисурирани усни	pH на нестимулирана плунка	$r=0,438$	$<0,05$
Суви фисурирани усни	Протеини во нестимулирана плунка	$r=0,443$	$<0,01$
Суви фисурирани усни	Уреа во нестимулирана плунка	$r=0,520$	$<0,01$
Суви фисурирани усни	Уратна киселина во нестимулирана плунка	$r=0,520$	$<0,01$
Суви фисурирани усни	Креатинин во нестимулирана плунка	$r=0,405$	$<0,05$
Уремичен стоматитис	Креатинин во нестимулирана плунка	$r=0,459$	$<0,01$
Печење и жарење на јазик	pH на нестимулирана плунка	$r=0,492$	$<0,01$
Печење и жарење на јазик	Креатинин во нестимулирана плунка	$r=0,584$	$<0,001$
Непријатен вкус	pH на нестимулирана плунка	$r=0,376$	$<0,05$
Непријатен вкус	Протеини во нестимулирана плунка	$r=0,485$	$<0,01$
Непријатен вкус	Креатинин во нестимулирана плунка	$r=0,526$	$<0,01$
<b>ПАЦИЕНТИ СО БУБРЕЖНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА (ГРУПА В)</b>			
Симптоми, знаци, промени и лезии	Биохемиски наод во плунка; Хематолошки наод	Spearman Rank Test	p
Обложен јазик	Креатинин во нестимулирана плунка	$r=0,404$	$<0,05$

Поврзаноста помеѓу оралните симптоми, знаци, промени и лезии со биохемискиот наод во плунка кај секоја од испитуваните групи, претставена е на табела 11.

Од серијата изведени тестови на непараметриска корелација на рангови по Spearman, во табеларниот приказ се прикажани само оние резултати кај кои е утврдено дека постои корелација помеѓу оралните симптоми и промени со биохемискиот наод во плунка.

Кај пациентите со ХБИ без хемодијализа (група А) позитивна корелација е пронајдена помеѓу уремичниот фетор и уратната киселина во нестимулирана

плунка, што значи дека со зголемување на концентрацијата на уратна киселина во нестимулирана плунка се зголемува можноста за појава на уремичен фетор.

Кај оваа група пациенти силна корелација е добиена и меѓу непријатниот вкус со рН вредноста на нестимулирана плунка и помеѓу непријатниот вкус со уратната киселина во нестимулирана плунка, односно со зголемени саливарни рН вредности и уратна киселина во нестимулираната плунка се зголемува чувството на непријатен вкус во устата. Скромна позитивна корелација на сувите фисурирани усни со рН вредноста во нестимулирана плунка, ( $r = 0,438$ ;  $p < 0,05$ ) како и со концентрацијата на вкупни протеини ( $r = 0,443$ ;  $p < 0,05$ ) и концентрацијата на креатинин во нестимулирана плунка ( $r = 0,443$ ;  $p < 0,405$ ), е пронајдена кај пациентите со ХБИ со хемодијализа. Добисните резултати укажуваат на тоа дека при зголемени вредности на горе наведените биохемиски анализи се почеста е појавата на суви фисурирани усни кај хемодијалитичните пациенти.

Појавата на суви фисурирани усни кај оваа група на пациенти позитивно корелира и со концентрацијата на уреа и уратна киселина во нестимулирана плунка ( $r = 0,520$ ;  $p < 0,01$ ).

Според Spearman-овиот коефициент на ранг-корелација, постои силна позитивна корелација на креатининот во нестимулирана плунка со појавата на уремичен стоматитис ( $r = 0,459$ ;  $p < 0,01$ ) и со чувството на печење и жарење на јазикот ( $r = 0,584$ ;  $p < 0,01$ ).

Субјективното чувство на печење и жарење на јазикот кај пациентите на хемодијализа позитивно корелира и со рН на нестимулираната плунка ( $r = 0,492$ ;  $p < 0,01$ ).

Скромна позитивна корелација е пронајдена помеѓу рН на нестимулираната плунка и непријатниот вкус ( $r = 0,376$ ;  $p < 0,05$ ) кај пациентите на хемодијализа.

Субјективното чувство на непријатен вкус во устата силно позитивно корелира со концентрацијата на вкупни протеини во нестимулирана плунка

( $r=0,485$ ;  $p<0,01$ ) и со нивото на креатинин во нестимулирана плунка ( $r=0,485$ ;  $p<0,01$ ).

Кај пациентите со бубрежна трансплантација (Група В) од сите изведени тестови на непараметриска корелација на рангови по Spearman, позитивна корелација се утврди дека постои единствено помеѓу појавата на обложен јазик и концентрацијата на креатинин во нестимулирана плунка ( $r=0,404$ ;  $p<0,01$ ).

Извршено е понатамошно продлабочување на статистичкото истражување со цел да ја евалуираме евентуалната поврзаност меѓу вкупниот број на субјективни и објективни симптоми и промени кај пациентите од сите три испитувани групи, како и поврзаноста на саливарниот проток и лабораторискиот наод во плунка и во крв со оралниот клинички објективен наод, генерално земено кај сите иследувани хронични бубрежни болни. За таа намена беа изведени уште серии на Spearman-ов коефициент на ранг-корелација, како би се утврдила поврзаноста помеѓу варијаблите со непараметриски податоци.

Резултатите од статистичка анализа на вкупниот број податоци од сите испитувани пациенти се прикажани на табелите со реден број 12 и 13.

**Табела 12. Поврзаност помеѓу биохемиските анализи во серум и хематолошките параметри со симптомите, знаците, промените и лезиите кај хроничните бубрежни пациенти**

Хематолошки наод	Симптоми, знаци, промени и лезии	Spearman Rank Test	r
Уреа во серум	Уремичен стоматитис	$r = 0,231$	$<0,05$
Уреа во серум	Бледа лигавица	$r = 0,294$	$<0,01$
Уреа во серум	Петехии и екхимози	$r = 0,596$	$<0,001$
Уреа во серум	Ангуларен хеилитис	$r = 0,323$	$<0,01$
Уреа во серум	Обложен јазик	$r = 0,273$	$<0,01$
Уреа во серум	Суви фисурирани усни	$r = 0,283$	$<0,01$
Уреа во серум	Печење и жарење на јазикот	$r = 0,272$	$<0,01$
Креатинин во серум	Ангуларен хеилитис	$r = 0,318$	$<0,01$
Креатинин во серум	Печење и жарење на јазикот	$r = 0,299$	$<0,01$
Креатинин во серум	Суви фисурирани усни	$r = 0,312$	$<0,01$
Креатинин во серум	Петехии и екхимози	$r = 0,735$	$<0,001$
Хемоглобин	Петехии и екхимози	$r = -0,343$	$<0,001$
Хемоглобин	Бледа лигавица	$r = -0,363$	$<0,001$
Хемоглобин	Уремичен стоматитис	$r = -0,232$	$<0,05$
Еритроцити	Петехии и екхимози	$r = -0,463$	$<0,001$
Еритроцити	Бледа лигавица	$r = -0,514$	$<0,001$
Еритроцити	Уремичен стоматитис	$r = 0,274$	$<0,01$
Леукоцити	Печење и жарење на јазикот	$r = 0,276$	$<0,01$

Од табеларниот приказ 12 може да се види дека појавата на уремичен стоматитис кај хронично бубрежните болни позитивно корелира со нивото на уреа во серум ( $r=0,231$ ;  $r <0,05$ ), додека меѓу појавата на уремичен стоматитис и бројот на еритроцити во крв како и просечната вредност на хемоглобинот во крв постои инверзна корелација.

Клиничкиот објективен орален наод на бледа лигавица кај бубрежните болни е во силна позитивна корелација со нивото на уреа во серум ( $r=0,294$ ;  $r <0,01$ ), а силно негативно корелира со бројот на еритроцити во крв ( $r=-0,514$ ;  $r <0,001$ ) и со хемоглобинот ( $r = -0,363$ ;  $r <0,001$ ).

Појавата на петехии и екхимози кај бубрежните болни многу силно позитивно корелира со нивото на уреа во серум ( $r=0,596$ ;  $r <0,001$ ) и со нивото на креатинин во серум ( $r = 0,735$ ;  $r <0,001$ ) а многу силна негативна корелација постои

со бројот на еритроцити во крв ( $r=-0,463$ ;  $r<0,001$ ) и со хемоглобинот ( $r=-0,343$ ;  $r<0,001$ ).

Нивото на уреа и нивото на креатинин во серум кај хроничните бубрежни пациенти се силно позитивно корелационо поврзани со клиничкиот наод на ангуларен хеилитис (за  $r=0,323$  и  $r=0,318$ ;  $r<0,01$ ).

Силна позитивна корелација е добиена и меѓу нивото на уреа во серум и присуството на обложен јазик кај хронично бубрежните болни ( $r=0,273$ ;  $r<0,01$ ).

Нивото на уреа и нивото на креатинин во серум кај хроничните бубрежни пациенти се силно позитивно корелационо поврзани со појавата на суви фисурирани усни (за  $r=0,283$  и  $r=0,312$ ;  $r<0,01$ ).

Субјективното чувство печење и жарење на јазикот кај бубрежните болни, евидентно силно позитивно корелира со нивото на креатинин и уреа во серум (за  $r=0,299$  и  $r=0,272$ ;  $r<0,01$ ) како и со бројот на леукоцити во крв ( $r=0,276$ ;  $r<0,01$ ).

**Табела 13. Поврзаност помеѓу саливарниот проток, биохемискиот наод во плунка и оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај хроничните бубрежни пациенти**

Саливарен проток ; Биохемиски наод	Симптоми, знаци, промени и лезии	Spearman Rank Test	R
Нестимулирана плунка	Ангуларен хеилитис	$r = -0,339$	$<0,001$
Нестимулирана плунка	Непријатен вкус	$r = -0,318$	$<0,001$
Нестимулирана плунка	Печење и жарење на јазикот	$r = -0,347$	$<0,001$
Нестимулирана плунка	Сувост во устата	$r = -0,319$	$<0,01$
Стимулирана плунка	Суви фисурирани усни	$r = -0,255$	$<0,05$
Стимулирана плунка	Сувост во устата	$r = -0,228$	$<0,05$
Уреа во стимулирана плунка	Уремичен фетор	$r = 0,286$	$<0,01$
Уреа во нестимулирана плунка	Ангуларен хеилитис	$r = 0,323$	$<0,01$
Креатинин во нестимулирана плунка	Ангуларен хеилитис	$r = 0,363$	$<0,001$
Креатинин во стимулирана плунка	Ангуларен хеилитис	$r = 0,278$	$<0,01$
Креатинин во нестимулирана плунка	Суви фисурирани усни	$r = 0,334$	$<0,001$
Креатинин во стимулирана плунка	Суви фисурирани усни	$r = 0,357$	$<0,001$
Креатинин во нестимулирана плунка	Обложен јазик	$r = 0,352$	$<0,001$
Креатинин во стимулирана плунка	Обложен јазик	$r = 0,229$	$<0,05$
Креатинин во нестимулирана плунка	Уремичен стоматитис	$r = 0,259$	$<0,05$
Уратна к-на во нестимулирана плунка	Еритем	$r = 0,258$	$<0,05$
pH на стимулирана плунка	Еритем	$r = 0,237$	$<0,05$
Протеини во стимулирана плунка	Непријатен вкус	$r = 0,235$	$<0,05$
Протеини во стимулирана плунка	Обложен јазик	$r = 0,217$	$<0,05$

Од приказот на податоци на табела 13, се гледа дека постои многу силна негативна корелација помеѓу протокот на нестимулирана плунка и присуството на ангуларен хеилитис, непријатен вкус и печење и жарење на јазикот, што укажува на фактот дека како се намалува протокот на нестимулирана плунка така се зголемува присуството на горе наведените симптоми и промени кај хронично бубрежните болни.

Субјективното чувство на сувост во устата е во силна инверзна релација со протокот на нестимулирана плунка ( $r = -0,319$ ;  $r < 0,001$ ) и во скромна инверзна релација со протокот на стимулирана плунка ( $r = -0,228$ ;  $r < 0,05$ ) кај хронично бубрежните болни.

Протокот на стимулирана плунка негативно корелира со појавата на суви фисурирани усни ( $r = -0,255$ ;  $r < 0,05$ ) кај хроничните бубрежни пациенти.

Концентрацијата на уреа во стимулирана плунка е во позитивна корелација со појавата на уремичен фетор кај пациентите со ХБИ ( $r=0,286$ ;  $r<0,01$ ).

Концентрацијата на уреа во нестимулирана плунка позитивно корелира со појавата на ангуларен хеилитис ( $r=0,323$ ;  $r<0,01$ ) кај хронично бубрежните болни.

Слични резултати се добиени и за концентрацијата на креатинин во нестимулирана и во стимулирана плунка која позитивно корелира со појавата на ангуларен хеилитис.

Помеѓу концентрацијата на креатинин во стимулирана и концентрацијата на креатинин во нестимулирана плунка со клиничкиот наод на суви фисурирани усни пронајдена е силна позитивна корелација (за  $r=0,357$  и  $r=0,334$ ;  $r < 0,001$ ).

Креатининот во нестимулирана и стимулирана плунка, позитивно корелира со присуството на обложен јазик кај бубрежните болни.

Скромна позитивна корелација е пронајдена помеѓу креатининот во нестимулирана плунка со појавата на уремичен стоматитис ( $r=0,259$ ;  $r < 0,05$ ) кај бубрежно болните пациенти.

Појавата на еритематозни воспалителни површини кај овие пациенти е во скромна позитивна корелација со концентрацијата на уратна киселина во нестимулирана плунка ( $r=0,258$ ;  $r < 0,05$ ) и со вредноста на рН на стимулираната плунка ( $r=0,237$ ;  $r<0,05$ ).

Вкупните протеини во стимулирана плунка позитивно корелираат со непријатниот вкус ( $r=-0,235$ ;  $r<0,05$ ) кај хроничните бубрежни пациенти.

Концентрацијата на вкупни протеини во стимулирана плунка покажа скромна позитивна корелација со обложениот јазик ( $r=0,217$ ;  $r<0,05$ ) кај хроничните бубрежни пациенти.

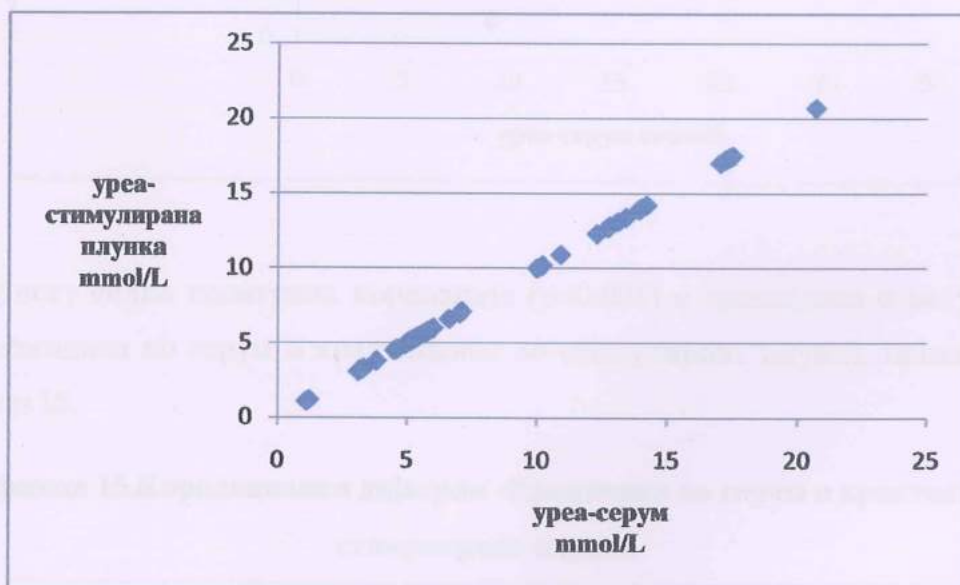
За подобар увид и подобро толкување на добиените податоци за присуството на корелации помеѓу биохемиските анализи во серум и во плунка со оралните симптоми и промени, статистичкото истражување го насочивме во правец на утврдување на присуството на корелација и меѓу концентрациите на



уреа и креатинин во серум како основни параметри на хроничната бубрежната болест со нивните концентрации во стимулирана и нестимулирана плунка.

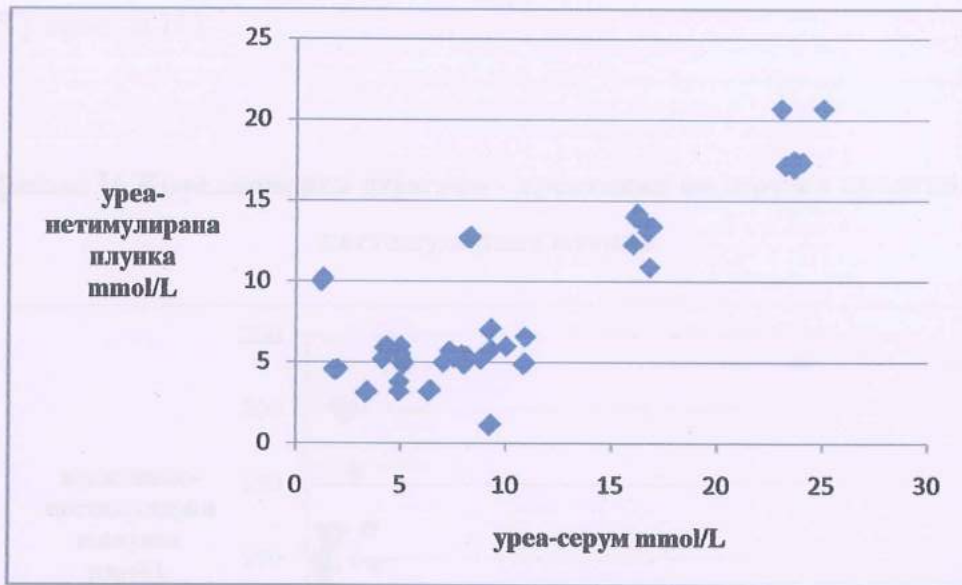
Добиените резултати според Spearman-овиот коефициент ( $r=0,227$ ;  $p<0,05$ ) покажаа дека постои скромна позитивна корелација помеѓу концентрацијата на уреа во серум и концентрацијата на уреа во стимулирана плунка (Графикон 13)

**Графикон 13. Корелационен дијаграм - уреа во серум и уреа во стимулирана плунка**



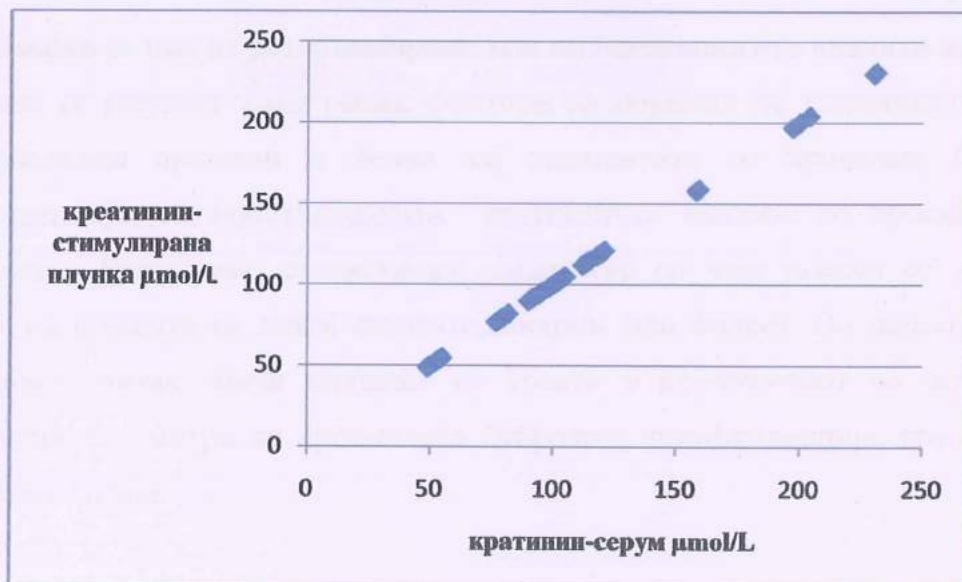
Концентрацијата на уреа во серум за  $r=0,324$  и  $p<0,01$  силно позитивно корелира и со концентрацијата на уреа во нестимулирана плунка (Графикон 14)

**Графикон14. Корелационен дијаграм - Уреа во серум и уреа во нестимулирана плунка**



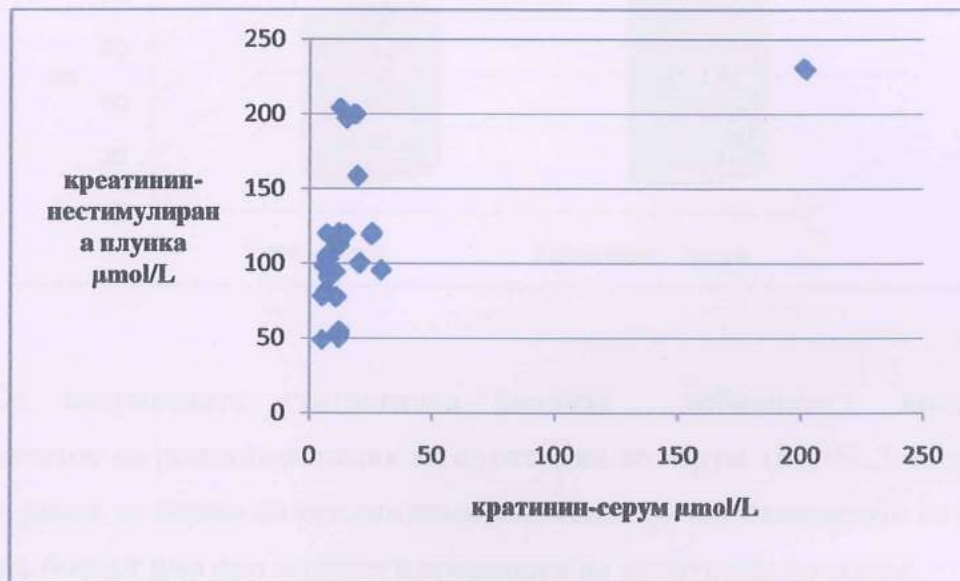
Многу силна позитивна корелација ( $p < 0,001$ ) е пронајдена и меѓу нивото на креатининот во серум и креатининот во стимулирана плунка, прикажана на графикон 15.

**Графикон 15. Корелационен дијаграм - Креатинин во серум и креатинин во стимулирана плунка**



За  $r=0,687$  и  $p < 0,001$  се утврди и присуство на многу силна позитивна корелација помеѓу креатининот во серум и креатининот во нестимулирана плунка (Графикон 16).

**Графикон 16. Корелационен дијаграм - креатинин во серум и креатинин во нестимулирана плунка**



Имајќи за цел да детерминираме кои од биохемиските анализи во серум и во плунка се јавуваат како ризик фактори за појавата на клиничките орални симптоми, знаци промени и лезии кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција, во понатамошната статистичка анализа го пресметавме и Релативниот Ризик, како статистички параметар со чија помош се дефинира ризикот од појавата на некој симптом, синдром или болест. Во нашата студија релативниот ризик значи влијание на уреата и креатининот во серум како доминантни параметри на хроничната бубрежна инсуфициенција, врз оралната симптоматологија.



**Графикон 17. Влијанието на уреа и креатинин во серум врз појавата на орална симптоматологија кај пациентите со ХБИ**



Од направената статистичка анализа добиената вредност за коефициентот на релативен ризик на креатинин во серум ( $RR=81,2$ ) покажа дека поголем ризик за појава на орална симптоматологија кај пациентите со хронична бубрежна болест има при повисоки вредности на креатинин во серум.

Добиената вредност за  $RR=55,5$  на уреата во серум, покажува дека и зголемените вредности на уреата во серум имаат улога во појавата на оралните симптоми и промени кај бубрежните болни, меѓутоа со помала веројатност од серумскиот креатинин. (Графикон 17).

**Графикон 18. Влијанието на уреа, креатинин и уратна киселина во нестимулирана плунка врз појавата на оралната симптоматологија кај пациентите со ХБИ**



Добиените вредности пак за релативниот ризик на уреата во нестимулирана плунка ( $RR=11$ ), релативниот ризик на креатининот во нестимулирана плунка ( $RR=14$ ) и релативниот ризик на уратна киселина во нестимулирана плунка ( $RR=7$ ) укажуваат на тоа дека и зголемените вредности на уреа, уратна киселина и креатинин во нестимулирана плунка претставуваат ризик фактори за појава на орални промени и лезии кај бубрежните болни (Графикон 18). Сепак најголем удел како релативен ризик за појава на оралната симптоматологија кај пациентите со ХБИ, има зголемената концентрација на креатининот во нестимулирана плунка.

## 6. ДИСКУСИЈА

---

Хроничната бубрежна инсуфициенција е заболување кое најчесто се појавува кај возрасната популација во помладиот период, како последица на оштетување на бубрежните тубули, предизвикани со токсични агенси или присуство на тешки некротизирачки заболувања на гломерулите. Индивидуите заболени од ХБИ не се многу погодни за рутинско стоматолошко лекување, а кај некои е потребно и лекување со дијализа кое се спроведува во институциите. Кај тие болни рутинското стоматолошко лекување потребно е да се одложи до потполно опоравување на бубрежната функција. Кај оваа категорија болни здравјето во усната празнина е многу лошо. Резултатите од едно истражување, кое ја проценувало потребата од стоматолошка интервенција, покажале дека кај 64% од бубрежните болни требало да биде спроведено лекување, но повеќето од нив не биле нималку свесни за можните компликации кои можеле да настанат поради запуштен орален статус, за време додека ја примаат дијализата <sup>(78)</sup>.

Но, при состојба на хронична бубрежна инсуфициенција се појавува симптоматологија од системски и локален карактер. Системската симптоматологија е богата, но со различна експресија која зависи од повеќе фактори. Компликациите кои се поврзани со бубрежна инсуфициенција може да бидат кардиоваскуларни (хипертензија, конгестивна срцева слабост и перикардит), хематолошки (анемија), невромускулни и гастроинтестинални (анорексија, гадење, повраќање, гастроентеритис, пептичен улцер, стоматит и кандидијаза) <sup>(77)</sup>. Поради тоа, пациентите со бубрежна болест често имаат сложена медицинска историја. Статистички гледано, скоро 75% од пациентите имаат хипертензија, 65% имаат дијабет, 34% се евидентирани со конгестивна срцева инсуфициенција, а 25% имаат исхемични срцеви заболувања во времето на дијагностицирање <sup>(117)</sup>.

Досегашните студии докажаа дека оштетената бубрежна функција, намалената гломеруларна филтрација и насобирање и задржување различни производи од инсуфициентните бубрези се одразуваат врз функцијата на одредени органи и системи. Така кај овие болни се појавуваат одредени



хематопоеетски нарушувања, кардиоваскуларни, хипертензивни отстапувања, и инхибиција на клеточниот имунитет<sup>(79)</sup>. Во овие услови уремичните пациенти се подложени на поголем ризик од инфекции<sup>(79)</sup>. Како болеста напредува од азотемија до уремија на оралната лигавица се забележуваат различни симптоми, знаци и лезии.<sup>(16)</sup>

Но, кои од системските компликации и промени ќе се појават кај пациентите со хронична бубрежна болест зависи не само од етиолошките причинители, туку и од видот на терапија која ја примаат.

Едно од основните случувања кај пациентите со ХБИ, е нарушена ацидо-базна рамнотежа, која предизвикува ретенција на отпадните метаболни продукти и појава на уремичен синдром со зголемени концентрации на уреа и креатинин. Во овие услови, усната празнина не останува заобиколена. Оралните манифестации кои поттекнуваат од меките, тврдите структури и слунковните жлезди се многу чести.

Честотата на болеста и поврзаноста со усната празнина беше предизвик за многу научни истражувачи да ги откријат оралните промени кај различни степени на бубрежна инсуфициенција.

Всушност хроничната бубрежна инсуфициенција (ХБИ) се дефинира како прогресивен и неповратен пад на стапката на гломеруларна филтрација, што доведува до зголемување на серумскиот креатинин и нивоата на азотни продукти во крвта<sup>(38,73)</sup>.

Нејзината природа е прогресивна и иреверзибилна. Кога гломеруларната филтрација се движи од 5-10%, се појавува високо ниво на уремија<sup>(11)</sup>. Нарушената гломеруларна филтрација и присутната уремија се последица на физиолошките и биохемиските отстапувања кај ХБИ.

При овие состојби кај пациентите со ХБИ се забележуваат системски отстапувања како анемија, нарушување на крвните плочки, нарушување во коагулационите фактори<sup>(43)</sup>. Во поедини случаи евидентирани се орални симптоми и знаци<sup>(98)</sup>. Оралните симптомите се почести или поретки патолошки состојби присутни на оралната мукоза. Mossanen,<sup>(73,109)</sup>

Namid <sup>(43)</sup> како најчесто присутни орални манифестации ги посочува следните: сува уста, стоматитис, пародонтална афекција и максиларни радиографски промени.

Врз основа на добиените наоди од оваа студија како што и очекувавме највисока преваленца на орални симптоми се евидентирани кај пациенти со ХБИ со хемодијализа т.е. испитаниците од група Б имаат сигнификантно поголем број на орални симптоми и знаци во споредба со група А и В. Овие наши наоди се совпаѓаат со резултатите од студијата на Dirschabel<sup>(28)</sup>.

Gavalda <sup>(37)</sup> кај 37% од испитаниците со ХБИ евидентирал неколку мукозни лезии, уремичен стоматитис и кандида инфекции.

Исто така регистрирани се промени на оралната лигавица, забите, коската, јазикот и плунковните жлезди кај пациенти со ХБИ на дијализа. Бледилото на оралната е последица од присутната анемија, а петехиите и екхимозите од нарушување на хемостазата.

Хроничната бубрежна инсуфициенција може да доведе до широк спектар на орални манифестации на меките орални ткива или промени на тврдите структури <sup>(92)</sup>. Симптомите и лезиите во устата се последица на реналната бубрежна инсуфициенција или се поврзани со примена на имunosупресивната терапија после бубрежна трансплантација <sup>(28)</sup>.

Општо земено во нашето истражување најприсутен орален симптом кај сите 90 испитаници независно во која група припаѓаат беше чувството на жед, симптом присутен кај 65 (72,22%) пациенти. После жедта следуваат сувост во устата и уремичниот фетор, што е во согласност со наодите на други студии (24,28,50,54,68,76).

Но, што се однесува до анализа на секој поединечен симптом, знак, промена или лезија во усната празнина состојбата е различна за секоја поединечна група. Поради приближно иста процентуална застапеност на симптомот жед поединечно кај секоја од испитуваните групи, не постои сигнификантна разлика во дистрибуцијата на овој симптом. Сметаме дека чувството на жед кај пациентите на хемодијализа се јавува како резултат на

рестрикција на консумација на течности кај овие пациенти. Тој диетарен режим се спроведува со цел да се превенира хиперволемија меѓу дијализа сеансите, бидејќи во текот на дијализа се отстранува вишокот на течности, како би се спречила можната хипертензија. Причината за жед кај пациентите без и со хемодијализа сметаме дека е последица на намалениот проток на нестимулирана плунка, што е во прилог и со пронајдената многу силна негативна корелација на жедта со протокот на нестимулирана плунка кај групите А и Б ( $r=-0,718$ ;  $r<0,001$  и  $r=-0,617$ ;  $r<0,001$ ). Тоа значи дека со намалувањето на протокот на нестимулирана плунка кај пациентите без и со хемодијализа се зголемува чувството на жед. Кај пациентите со бубрежна трансплантација иако има приближно исти вредности на протокот на нестимулирана плунка кај пациентите со ХБИ без хемодијализа ( $0,37\pm 0,27$  ml/min vs  $0,36$  ml/min) не е пронајдена статистички сигнификантна поврзаност меѓу жедта кај овие пациенти со протокот на нестимулирана плунка ( $p=0,695$ ;  $p>0,05$ ). Овој наш резултат е во спротивност со резултатите од студијата на групата автори <sup>(10)</sup> кои испитувајќи го саливарниот проток и чувството на жед кај пациенти со трансплантација на бубрег во текот на две години, доаѓаат до заклучок дека по изминатиот период со зголемувањето на протокот на нестимулирана плунка сигнификантно се намалува чувството на жед кај трансплантираните пациенти. Сметаме дека причината за жед кај трансплантираните пациенти во нашата студија има комплексна природа. Имено, покрај утврдената хипосаливација, главен удел во овој доминантно застапен симптом имаат несаканите ефекти од имunosупресивната и кортикостероидната терапија која овие пациенти ја примаат доживотно. Како predisponирачки фактори за чувството на жед кај пациентите со ХБИ во литературата <sup>(1,72,86)</sup> се спомнуваат и високото ниво на натриум во серум, нивото на ангиотензин II, рапиден пораст на нивото на уреа во серум како и психолошки фактори.

Секако дека и ние се согласуваме со ова објаснување за присутниот симптом на жед, особено ако оваа претпоставка ја потврдиме со високи вредности на уреа кај испитуваните пациенти, но и присутната посебна психолошка состојба кај оваа категорија болни.

После жедта, како второзастапен орален симптом кај сите 90 (54%) хронично бубрежни болни се јавува сувост во устата. Нешто повисока застапеност евидентирал Junne-Ming-Sung<sup>(50)</sup> во неговата студија каде ксеростомијата била присутна кај 68,9% од вкупно 90 пациенти на хемодијализа.

Според Hamid<sup>(43)</sup> сува уста е симтом кој често ги следи пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција. Висока преваленца на одредени орални лезии како сува уста и обложен јазик е пронајдена и кај пациенти пред трансплантација и со трансплантација на бубрег<sup>(28)</sup>. Во нашето истражување во групата А чувство на орална сувост, од вкупно 30 се јавува кај 22 пациенти (73,33%) во групата Б е присутна кај 20 пациенти (66,66%), а најмал број на случаи беа евидентирани кај пациентите од група В (12 пациенти т.е 40%).

Земајќи го предвид фактот дека постои силна негативна корелација меѓу протокот на нестимулирана и протокот на стимулирана плунка со појавата на сувост во устата воопшто кај сите хронични бубрежни пациенти сметаме дека сувоста е последица на редуцираниот плунковен проток. Со темелна статистичка анализа поединечно кај секоја група регистриравме исто така негативна корелација помеѓу протокот на стимулирана плунка и сувост во устата кај пациентите од групата А и Б. Евидентираната негативна корелација се однесува на протокот на нестимулирана плунка со сувоста во устата. Што се однесува до група В претпоставуваме дека корелација на овој симптом со протокот на стимулирана или нестимулирана плунка, не е пронајдена поради малиот истражувачки примерок.

Сувост во устата кај пациентите со ХБИ може да се објасни и како нус појава на медикаментозната терапија која ја примаат пациентите со ХБИ. Пациентите вклучени во ова истражување покрај основната терапија како медикаментозно дополние примаат антихипертензивни како АСЕ - инхибитори, како и примена на антидепресиви и седативи. Оваа дополнителна терапија ја влошува веќе настанатата состојба, па сметаме дека тие се најмногу одговорни за присутната сувост во устата како несакаан ефект.

Како причина за сува уста некои автори<sup>(24,92,98)</sup> го посочуваат и дишењето на уста како секундарна последица од респираторните нарушувања кај

пациентите со ХБИ. Во нашата студија пронајдовме асоцијација меѓу појавата на сувост во устата со појавата на суви фисурирани усни, ангуларен хеилитис и еритем кај сите хронични бубрежни пациенти.

На некој начин сува устата е дополнителна причина за лошиот и непријатен мирис и вкус што превалентно е позастапен во групата А и Б. Postorino <sup>(90)</sup> регистрирал сува уста која била асоцирана со метален вкус кај пациенти со терминален стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција кои имаат дијабетес.

Поврзаноста на оралните симптоми со оралните промени и лезии по групи утврди присуство на асоцијација меѓу сувост во устата со обложен јазик ( $Z=2,714$ ;  $p<0,01$ ) и со еритем ( $Z=2,714$ ;  $p<0,01$ ) кај пациентите од група А, асоцијација меѓу сувост во устата со обложен јазик ( $Z=3,276$ ;  $p<0,001$ ) кај пациентите од група Б и асоцијативна врска меѓу сувост во устата со обложен јазик ( $Z=2,558$ ;  $p<0,05$ ) и ангуларен хеилитис ( $Z=2,449$ ;  $p<0,05$ ) кај пациентите од група В. Овие асоцијации донекаде за нас беа и очекувани, бидејќи ангуларниот хеилитис се јавува кај лица со присутна сувост во устата, лица под имуносупресивна терапија, или кај дехидрирани пациенти.

Уремичниот фетор е трет најзастапен симптом кај хроничните бубрежни пациенти, присутен во најголем број кај пациентите од група Б (17 пациенти т.е 56,66%) а со најмала инцидентност кај пациентите со ХБИ без хемодијализа-група А (8 пациенти т.е 26,66%). Процентуалната застапеност на уремичниот фетор од 56,66% кај пациентите на хемодијализа, е слична со 50% застапеност на уремичен фетор кај пациентите на дијализа во студијата на Као <sup>(51)</sup> и 48% застапеност на уремичниот фетор во студијата на Estela De La Rosa Garsia <sup>(24)</sup>. Уремичниот фетор кај пациентите со хронична бубрежна болест се смета дека се јавува како последица на висока концентрација на уреа во плунката и нејзината разградба до амонијак. Нашите резултати одат во прилог на позитивна корелација помеѓу уреата во стимулирана плунка и појавата на уремичен фетор кај сите хронични бубрежни пациенти, што значи дека како што се зголемува концентрацијата на уреа во стимулирана плунка така се зголемува и присуството на уремичен фетор кај пациентите од сите три испитувани групи.



Epstein<sup>(32)</sup> вели дека концентрацијата на уреа во плунката и разградбата до амонијак е причина за присутниот карактеристичен фетор кој е типичен за секој уремичен пациент.

Нашите добиени наоди се согласуваат со наодите на Epstein<sup>(32)</sup> и Estela De La Rosa Garsia<sup>(24)</sup>.

Од добиените резултати за поврзаноста помеѓу биохемиските анализи во плунката и оралните симптоми, знаци, промени и лезии во однос на испитуваните групи поединечно, само кај пациентите без хемодијализа - група А, добивме позитивна корелација на уремичниот фетор со уратната киселина во нестимулирана плунка ( $r = 0,706$ ;  $p < 0,001$ ). Тоа значи дека кај пациентите од група А зголемена појава на уремичен фетор има не само при зголемена концентрација на уреа, туку и при зголемена концентрација на уратна киселина во нестимулирана плунка, што е разбирливо ако се земе предвид фактот дека највисока концентрација на уратна киселина во нестимулирана плунка има токму кај пациентите без хемодијализа ( $350,72 \pm 148,05 \mu\text{mol/L}$ ).

Кај пациентите без хемодијализа - група А, многу силна негативна корелација ( $r = -0,686$ ;  $p < 0,001$ ) е пронајдена и меѓу уремичниот фетор и протокот на нестимулирана плунка, односно со редукација на протокот на нестимулирана плунка се зголемува присуството на карактеристичниот уремичен фетор кај ова група на пациенти .

Оваа корелација може да се објасни со наодите на Mason<sup>(69)</sup>. Тој во својата студија испитувајќи го влијанието на плунковниот проток врз концентрацијата на уратна киселина, докажал дека со намалување на протокот на нестимулирана плунка расте концентрацијата на уратна киселина. Значи кај пациентите со намалување на протокот на нестимулирана плунка, последователно се зголемува концентрацијата на уратна киселина а сето тоа предизвикува зголемено присуство на уремичен фетор.

Општо земено, од интергрупната поврзаност на оралните симптоми со оралните промени добивме поврзаност на уремичниот фетор со појавата на уремичниот стоматитис кај сите хронични бубрежни пациенти. Додека поединечно по групи интергрупната поврзаност на симптомите со оралните

промени покажа дека постои силна поврзаност на уремичниот фетор со уремичниот стоматитис кај пациентите со хемодијализа и кај трансплантираните пациенти -група В. Таква асоцијативна врска логично не е пронајдена кај пациентите од група А, бидејќи уремичниот стоматитис не е детектиран кај ниту еден испитаник од ова група.

Непријатниот метален вкус во устата присутен кај 8 пациенти без хемодијализа, 10 пациенти со хемодијализа и 9 трансплантирани пациенти, не покажа статистички сигнификантна разлика во однос на застапеност по групи. Добиената приближно иста дистрибуција на непријатниот вкус кај сите три групи, е сосема очекувана и го подржува мислењето дека кај сите уремични пациенти без разлика дали се на хемодијализа или друг вид терапија, доаѓа до нарушување на вкусовата перцепција.

Литературните истражувањата докажуваат дека острината на вкусовата перцепција е оштетена за сите четири основни вкусови перцепции кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција. Вкусовата перцепција е нарушена кај сите уремични пациенти независно дали се подложени на хемо или перитонеална дијализа <sup>(35)</sup>.

Сметаме дека причина за непријатниот вкус кај бубрежните пациенти е присутната ксеростомија, но дека може да биде и последица на терапијата со антихипертензивни лекови на кои се подложени овие пациенти. Лошиот орално хигиенски статус, акумулацијата на дентален плак кои произлегуваат од демотивираноста на пациентите кои се наоѓаат во оваа состојба се дополнителни фактори кои го влошуваат веќе евидентираниот клинички наод.

*In vitro* студиите <sup>(91)</sup> покажаа дека и зголеменото ниво на уреа и нитратните крајни метаболни продукти, како и ниското ниво на цинк, може да се јават како имплицирачки фактори.

Во нашето истражување утврдивме дека во групата А исто како уремичниот фетор и непријатниот вкус силно негативно корелира со протокот на нестимулираната плунка и силно позитивно корелира со нивото на уратна киселина во нестимулирана плунка кај пациентите од група А. Тоа значи дека кај пациентите без хемодијализа со редукција на протокот на нестимулирана

пљунка и зголемени вредности на уратна киселина доаѓа до зголемено присуство на метален непријатен вкус во устата, како и зголемено присуство на уремичен фетор. Добиените исти корелации на непријатниот вкус и уремичниот фетор со биохемиските анализи и саливарниот проток ги подржуваат мислењата на други автори кои тврдат дека постои тесна асоцијативна поврзаност на овие два симптоми кај бубрежните болни <sup>(24,49)</sup>. Испитувајќи ја поврзаноста на оралните симптоми, знаци, промени и лезии со биохемиските анализи во пљунка, добивме силна позитивна корелација на непријатниот вкус со рН вредноста на нестимулирана пљунка кај пациентите без и со хемодијализа. Кај пациентите со хемодијализа силна позитивна корелација пронајдена е и помеѓу непријатниот вкус со вкупните протеини и со креатининот во нестимулирана пљунка. Добиените корелации укажуваат дека со раст на рН на нестимулирана пљунка и зголемена концентрација на вкупните протеини, како и зголемена концентрација на креатинин во нестимулирана пљунка, се изразено е чувството на непријатен вкус кај пациентите со хемодијализа. Резултатите од нашето истражување одат во прилог со истражувањата на другите автори <sup>(18,51,104)</sup> кои како можни причини за непријатниот метален вкус кај бубрежните болни ги наведуваат зголемената концентрација на протеини како и промените во вредностите на рН на пљунката.

Според Dirschnabel<sup>(28)</sup> одредени лезии превалентно се присутни кај поедини групи бубрежни заболувања, така кај пациенти на дијализа поприсутен е металниот вкус, а кај оние со трансплантација на бубрег превалира гингивалното зголемување.

Во нашата студија добивме поврзаност и меѓу непријатниот вкус со појавата на обложен јазик кај секоја од испитуваните групи.

Субјективното чувство на печење и жарење на јазикот не е забележано кај ниту еден од пациентите со ХБИ без хемодијализа, додека кај пациентите со ХБИ со хемодијализа овој симптом е присутен кај 9 од вкупно 30 пациенти т.е. статистички сигнификантно повеќе од група В, каде присуството на овој симптом е детектирано само кај 2 од вкупно 30 трансплантирани пациенти ( $p < 0,001$ ). Не пронајдовме асоцијација на симптомот печење и жарење со ниту една од останатите орални манифестации, што е во согласност и со наодите во студијата на Estela De la Rosa Garsia<sup>(24)</sup>. Главен концепт кој преовладува во

причините за печење и жарење на јазик е дехидрирана орална мукоза, ксеростомија со најразлична етиологија, присуство на кандидијаза, пролонгиран клиренс на медикаменти како и витамински дефицит. Аналогно на овој концепт во нашето истражување добивме силна негативна корелација помеѓу наведениот симптом и протоколот на нестимулирана плунка кај пациентите со хемодијализа. Тоа укажува на фактот дека кај оваа група пациенти како се намалува протоколот на нестимулирана плунка, со што последователно доаѓа до појава на ксеростомија, така се интензивира чувството на печење и жарење на јазикот. Добиените пак позитивни корелации на чувството на печење и жарење на јазикот со вредностите на рН и креатинин во нестимулирана плунка како и силната позитивна корелација со нивото на уреа во серум не наведуваат на размислување дека симптомот печење и жарење на јазикот е една од типичните орални манифестации како последица на уремичниот синдром кај хроничните бубрежни пациенти. Во прилог на тоа говори и фактот дека овој симптом најмногу е застапен кај пациентите со хемодијализа, кај кои и се пронајдени највисоки вредности на уреа и креатинин во серум и нестимулирана плунка.

Сосема очекувано, според добиените резултати преваленцата на орални промени и лезии кај пациентите со ХБИ со хемодијализа е сигнификантно повисока во споредба со пациентите во преддијализна фаза и пациентите со бубрежна трансплантација кои имаат речиси еднаква процентулана застапеност. Обложениот јазик се вбројува меѓу почестите орални промени кај хроничната бубрежна инсуфициенција. До такви наоди дошле и други автори во претходно спроведени истражувања <sup>(24,28,54)</sup>.

Обложениот јазик во нашата студија е присутен кај сите испитаници од група Б, 23 од група А и 24 пациенти од група В. Извршената анализа на меѓугрупните разлики покажа ниско ниво на статистичка сигнификантност во однос на дистрибуцијата на обложениот јазик меѓу групите Б и А, и Б и В. Ретенција на остатоци од храна, десквамирани епителни клетки како и бактериска акумулација поради присуство на хипертофија на филиформните папили на јазикот, отежнато одржување на орална хигиена и намалено количество на плунка се главните причини за појавата на овој многу често застапен симптом <sup>(122)</sup>. Со ова се објаснува и 100% застапеност на обложениот

јазик кај пациентите со хемодијализа-група Б, кај кои и е евидентирана најниска стапка на плунковен проток.

De la Rossa <sup>(25)</sup> регистрирал кај 22,2% пациенти со трансплантиран бубрег присуство на обложен јазик.

Во тој контекст ќе напоменеме дека во нашето истражување добивме силна позитивна корелација меѓу обложениот јазик и сувост во устата кај секоја од испитуваните групи поединечно, а од генерален аспект кај сите пациенти со ХБИ добивме позитивна корелација меѓу обложениот јазик и субјективното чувство на жед.

Испитувајќи ја поврзаноста на оралните промени и лезии со хематолошкиот и биохемискиот наод во плунка кај сите 90 пациенти со ХБИ, пронајдена е силна позитивна корелација и помеѓу обложениот јазик со нивото на уреа во серум, нивото на креатинин во стимулирана и во нестимулирана плунка и со концентрацијата на вкупни протеин во стимулирана плунка. Со извршената детална анализа по групи позитивна корелација е пронајдена на обложениот јазик со нивото на креатинин во нестимулирана плунка и кај трансплантираните пациенти-група В. Од сето ова може да се заклучи дека со зголемување на вредностите на уреа во серум, креатинин во стимулирана и нестимулирана плунка, вкупни протеини во стимулирана плунка како и со зголемениот степен на ксеростомија и чувство на жед се зголемува ризикот од појава на обложен јазик кај сите хронични бубрежни пациенти.

Втора по застапеност орална промена кај сите пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција е бледата лигавица, чие присуство е детектирано кај 64 од вкупно 90 хронично бубрежни болни. Клиничкиот орален наод на бледа лигавица во најголем процент е присутен кај пациентите од група Б(90%), меѓутоа разликата во застапеноста на оваа промена во однос со останатите две групи се утврди дека е со ниско ниво на сигнификантност. Сметаме дека главна причина за појавата на бледа лигавица кај пациентите со ХБИ е присутната анемија која како компликација на хроничната бубрежна болест се јавува уште во раниот стадиум и прогредира со натамошниот губиток на реналната функција. Како причини за анемија, а последователно и на присутната бледа орална



лигавица кај хроничните бубрежни пациенти, во литературата<sup>(18,80,104)</sup> се наведуваат: редукција на синтеза на хормонот еритропоетин, дефицит на фолна киселина, намален животен век на еритроцитите, хемолита поради акумулација на уремични токсини како и компликации при третманот со хемодијализа. Во прилог на овие сознанија се и нашите резултати за најголем процент на присуство бледа лигавица кај пациентите од група Б кај кои компаративно со другите групи се добиени најниски вредности на еритроцитите и хемоглобинот во крв, кои се пониски и од нормалните референтни вредности. Во согласност со наведените причини за анемичност и бледило на оралната мукоза, се и добиените силно инверзни релации меѓу појавата на бледа лигавица со еритроцити и хемоглобин во крв, како и силната позитивна корелација меѓу бледата лигавица и нивото на уреа во серум кај сите 90 хронични бубрежни пациенти. Според добиените корелации може да се констатира дека со намалените вредности на хемоглобинот и еритроцитите во крв, но и со зголемените вредности на уреа во серум се зголемува појавата на бледило на оралната мукоза кај хронично бубрежните болни.

Понатаму во нашето испитување регистриравме висока застапеност на суви фисурирани усни. Суви фисурирани усни беа евидентирани кај 27 пациенти т.е 90% од група Б, 22 од група А и само кај 8 од група В. Статистички е докажано постоење статистички високо-сигнификантна разлика во дистрибуцијата на оваа орална промена кај различните испитувани групи.

De la Rosa<sup>(24)</sup> во својата студија известува за присуство на суви фисурирани усни кај 28,3 % пациенти со терминална бубрежна болест и отсуство на било каква асоцијација на сувите фисурирани усни со останатите орални симптоми и промени. Спротивно од наодите на De la Rosa<sup>(24)</sup> во нашата студија е добиена силна поврзаност на сувите фисурирани усни со субјективните симптоми жед и сувост во устата кај сите 90 хронични бубрежни пациенти. Додека анализата на интергрупната поврзаност на оралните симптоми и знаци со оралните промени, покажа присуство на силна поврзаноста на појавата на суви усни со чувството на жед кај пациентите со хемодијализа и кај трансплантираните пациенти. Намалениот саливарен проток, сувост на устата и присутната ксеростомија која

веројатно донекаде е последица на намалена функција на плунковните жлезди, дехидратација и дишење на уста се причини за појава на суви фисурирани усни.

Добиената силна позитивна корелација на наодот на суви фисурирани усни со нивото на уреа и креатинин во серум, не наведува на мислењето дека со зголемување на вредностите на уреа и креатинин во серум се зголемува и ризикот од појава на суви испукани усни кај пациентите со ХБИ. Кај пациентите пак со ХБИ со хемодијализа, кај кои и сувите фисурирани усни се најзастапени, пронајдена е силна позитивна корелација со вредностите на рН на плунка, протеини, уреа, уратна киселина и креатинин во нестимулирана плунка.

Ангуларниот хеилитис е присутен кај 14 пациенти (46,66%) од група А и 19 пациенти од група Б (63,33%). Помеѓу нив постои статистички сигнификантна разлика. За разлика од нив од група В, ангуларниот хеилитис е присутен кај 6 пациенти т.е 20%.

За жал во литературата не наидовме на податоци кои ќе ни укажат на застапеноста на ангуларниот хеилитис кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција со кои би можеле да направиме конфронтација на нашите добиени наоди со наодите од литературата. Единствено во овој поглед до нас беше достапна студијата на Klassen и Krasko<sup>(57)</sup> кои известуваат за 4% застапеност на ангуларниот хеилитис кај пациентите на хемодијализа. Но од литературата ги исцрпивме податоците со кои беше потврдена асоцијација на ангуларниот хеилитис со анемија и кандидијазна инфекција<sup>(47,85)</sup>. Спротивно од наодите на споменатите студии, во нашата студија добиена е асоцијативна поврзаност на ангуларниот хеилитис со субјективните симптоми жед и сувост во устата кај сите хронични бубрежни пациенти. Пронајдена е силна негативна корелација на ангуларниот хеилитис со протокот на нестимулирана плунка кај сите 90 испитаници, што не наведува на мислата дека со редукција на протокот на нестимулирана плунка се почеста е појавата на ангуларен хеилитис. Сметаме дека со намаленото количество плунка се намалува и локалната одбрамбена моќ на оралните и периоралните ткива. Редуцираниот проток на плунка е во корелација со сувост во устата и наодот на суви фисурирани усни. Претпоставуваме дека губитокот на влажноста на епителот од оралната лигавица резултира во лесно совладлива бариера за сите туѓи материи.

Намалениот саливарен проток, намалената кератинизација и нарушениот локален имунитет создава идеална подлога за развој на бактериска или микотична инфекција на аглите на усните кај нашата истражувачка група-имунокомпромитирани и хронични бубрежни болни.

Како можна причина за присуството на ангуларен хеилитис и суви усни кај хроничните бубрежни пациенти некои автори <sup>(64)</sup> го посочуваат дефицитот на цинк кој е се повеќе изразен при хроничната бубрежна болест. Со оглед на тоа дека овој микроелемент во оваа студја не го одредувавме не би можеле да го коментираме.

Според добиената силна позитивна корелација на ангуларниот хеилитис со уреата и креатининот во серум и уреата во нестимулирана плунка, како и со креатининот во нестимулирана и стимулирана плунка заклучивме дека со зголемување на серумската и саливарната концентрација на уреата и креатининот ја зголемува појавата на ангуларен хеилитис.

И покрај тоа што кандидијазата е претставена како честа орална манифестација кај пациентите со бубрежна трансплантација, според добиените резултати во нашето истражување од микробиолошката анализа на брисевите од јазик земено од сите испитаници од сите три групи само кај тројца пациенти т.е 10% од група Б е утврден позитивен наод на *Candida Albicans*. Овој резултат укажува на нискозначајна разлика во застапеноста на кандидијазната инфекција кај испитуваните група.

Според податоците во литературата <sup>(37,122)</sup> преваленцата на орална кандидијаза кај пациентите со ХБИ кои се на третман со хемодијализа се движи од 5,7% до 37%. Сметаме дека пациентите на хемодијализа се имунокомпромитирани поради супресија на клеточно-индуцираниот имунитет и дисфункција на гранулоцитите предизвикани од присутната уремија <sup>(79,98)</sup> што ја прави оваа група пациенти високоприемлива за орални инфекции. Притоа не треба да изненадува присуството на инфекција со *Candida Albicans* која се јавува како составен дел на нормалната орална микрофлора, а во конкретниот случај станува збор за ендоефекција.

Како предиспонирачки фактори за појава на орална кандидијаза кај дијализните пациенти, покрај имунодефицијата, сметаме дека се јавуваат и лошата орална хигиена, ксеростомијата, најниската стапка на плунковен проток споредбено со останатите групи, возраста како и дијабетисот како најчест етиолошки фактор за појавата на ХБИ.

Фунгалните инфекции кај трансплантираните пациенти обично се јавуваат во првите неколку месеци од пост-трансплантациониот период, а како ризик фактори се сметаат возраста и слабата функција на трансплантантот. Во однос на добиените резултати, отсуството на орална кандидијаза кај трансплантираните пациенти може да го објасниме со фактот дека поголем дел од оваа група ја сочинуваа релативно млади пациенти кај кои оралната хигиена беше на оптимално ниво, а останатиот дел од пациентите беа во поодмината возраст со повеќекратна извршена бубрежна трансплантација кај кои беа добиени анамнестички податоци за присуство на кандидијазна инфекција во минатото.

Што се однесува до следеното гингивално зголемување, единствено кај 14 (46,66%) од група В беше детектирано присуството на гингивална хиперплазија, со што утврдивме дека постои многу високо статистички сигнификантна разлика во однос на присуството на гингивалната хиперплазија кај преостанатите две испитувани групи.

Гингивалната хиперплазија е една од најчестите и најпрепознатливите орални манифестации кај трансплантираните пациенти чија преваленца според податоците од различни студии<sup>(55,115)</sup> се движи од 22% до 81%.

Спроведените статистички анализи не пронајдоа корелација на гингивалната хиперплазија со саливарниот проток, хематолошкиот или биохемискиот наод. Оттука сметаме дека цврстата анемична и фиброзно хиперплазирана гингива не се должи на промените во биохемиските анализи во плунка или серум, хематолошкиот наод или промени во плунковниот проток. Знаејќи дека циклоспорините предизвикуваат стимулативно множење на колагените влакна, претоставуваме дека гингивалното зголемување најмногу се должи на нивното дејство. Ако ова се надополни со фактот дека повеќе од

пациентите се подложени на антихипертензивни лекови тогаш синергестичкиот ефект на имуносупресивната со антихипертензивната терапија најверојатно се одразува со силни хиперпластични и хипертрофични гингивални промени кај оваа група пациенти. Неоспорен е фактот дека циклоспоринот доведува до вакви промени, но се поставува прашањето дали дозата на циклоспорините или времетраењето на циклоспоринската терапија има поголем удел во развојот на гингивалното зголемување. По ова прашање ставовите се многу контроверзни (20,45,52,83,102)

Сепак генерално е прифатен фактот дека патогенезата на циклоспорин-индуцираната гингивална хиперплазија претставува мултикомплексен механизам кој вклучува голем број целуларни, херeditарни и локални фактори.

Во оваа студија, при преглед на гингивата кај испитаниците од третата група беше евидентирано гингивално зголемување. Маргиналната гингива и најпериферните делови на прикремената гингива беа лесно инфламирани, анемични, задебелени, цврсти и слабо крвареа на провокација. Интерденталните папили имаа топчеста форма и излегуваа од интерденталниот простор. Присутните џепови беа длабоки и делумно се должеа на гингивалното зголемување, а делумно на губитокот на атачментот. Овој клинички наод го поврзуваме директно со медикаментозното влијание на циклоспоринот кој е дел од терапијата кај пациенти со трансплантација на бубрег. Всушност плакот и гингивалната инфламација корелира со циклоспоринското зголемување на гингивата <sup>(12)</sup>. Циклоспоринот влијае врз колагените влакна и сврзната строма предизвикува хипертрофија и хиперплазија што директно се отчитува со гингивално зголемување кој всушност е клинички наод кај испитуваната група со трансплантација на бубрег. Идентични наоди се добиени и во истражувањето на Dirschnabel <sup>(28)</sup>.

Теодосијевиќ <sup>(113)</sup> и Seymour <sup>(102)</sup> кај циклоспорински третирани пациенти по 3 и 6 месечен посттрансплантациски период забележале сигнификантно зголемување на гингивата со длабочина на пародонталните џепови >3mm.

Наодот се должи делумно на зголемената гингивална фиброматозна хиперплазија медикаментозно условена, а делумно и на максималната



акумулација на плак продуктите во длабоките пародонтални делови кои тешко се елиминираат заради нивната длабока позиционираност и достапност. Ramon<sup>(94)</sup> демонстрира задебелување на епителните слоеви кај нифедицин-индуцираното гингивално зголемување кое е поголемо за околу 5-10 пати во однос на здрави контролни пациенти.

Од спроведените истражувања евидентираваме поврзаност на гингивалната хиперплазија со уремичниот стоматитис ( $r=0,419$ ;  $p<0,01$ ) односно кај 4 од вкупно 14 трансплантирани пациенти со гингивална хиперплазија симултано беше забележано присуство на уремичен стоматитис. Уремичен стоматитис беше присутен и кај 4 пациенти подложени на третман со хемодијализа, додека кај пациентите со ХБИ без хемодијализа не беше евидентиран ниту еден случај со уремичен стоматитис.

Кај трансплантираните и дијализните пациенти, уремичниот стоматитис беше дијагностициран како болно осетлива пултацеозна еритематозна површина на букалната и лабијалната мукоза прекриена со сивкаст ексудат.

Во литературата се опишани 4 типови на уремичен стоматитис: еритемо-пултацеозен, улцеративен, хеморагичен и кератотичен.

Уремичниот стоматитис претставува орална компликација кај пациентите со бубрежна инсуфициенција, чија етиологија се уште не е доволно разјаснета. Како главен етиолошки фактор се наведува ранидно зголемената концентрација на уреа во серум<sup>(5)</sup>.

Причина за да се манифестира уремичен стоматитис може да биде и хеморагичната дијатеза која е присутна при уремија со што се намалува отпорноста, а се зголемува вулнерабилноста на оралната мукоза за бактериски инфекции. Сето тоа придонесува за локална иритација на оралните ткива од крајните продукти од разградбата на саливарната уреа од страна на бактериските уреазы<sup>(59,99)</sup>.

Уремичниот стоматитис кој беше претставен со бели плаки површно поставени на еритемна површина беше локализиран на дорзалната површина на јазикот, лабијалната и букалната орална лигавица. До исти сознанија дошле и

Leão i Ross <sup>(59,99)</sup> ,кашестото црвенило во облик на пултацеозен еритем со бели плакозни линеарни формации бил забележан кај повеќето испитаници.

Клиничкиот наод донекаде се должи и на влијанието на кристалите на уратната киселина кои остануваат на површината од епителот откако водената компонента ќе испари или откако ќе се намали плунковниот проток што е чест случај кај оваа категорија болни.

Највероватно евидентираните наод на уремичен стоматитис кај трансплантираните и дијализните пациенти се должи на добиените сигнификантно повисоки просечни вредности на уреа во серум во споредба со пациентите во пред-дијализна фаза и контролата. Кај сите пациенти кај кои беше дијагностициран уремичниот стоматитис вредностите на уреа во серум беа повеќекратно зголемени, а кај некои пациенти вредностите на уреа во серум беа и до 10 пати поголеми од нормалните референтни вредности.

Нашите резултати од изведената статистичка анализа ни укажуваат на поврзаноста на уремичниот стоматитис со уремичниот фетор што е сосема очекувано со оглед на нивниот заеднички етиолошки причинител, односно разградбата на саливарната уреа. Од добиените позитивни корелации на уремичниот стоматитис со уреата во серум и креатининот во нестимулирана плунка, дојдовме до заклучок дека со зголемените вредности на уреа во серум кај сите хронични бубрежни пациенти, како и со зголемените вредности на креатинин во нестимулирана плунка кај пациентите со хемодијализа се зголемува можноста за појава на уремичен стоматитис.

Нашите наоди се совпаѓаат со оние на Antoniadis, Leao, Ross <sup>(5,59,99)</sup> .

Според Antoniadis<sup>(5)</sup> уремичниот стоматитис се манифестира кај напредната фаза на хронична бубрежна инсуфициенција што се совпаѓа со нашите добиени наоди.

Еритематозни површини на оралната мукоза најмогу се присутни кај испитаниците од група А.

Испитувајќи ја поврзаноста на оралните промени и лезии со субјективните симптоми и знаци откривме дека постои силна поврзаност на еритематозните

површини со чувството на жед и сувост во устата. Исто така евидентирана е скромна позитивна корелација на еритемот со уратната киселина и рН на нестимулираната плунка, што ни укажува дека со зголемени вредности на рН и зголемена концентрација на уратна киселина во нестимулираната плунка се почеста ќе биде и појавата на еритематозни орални површини. Со ова ни се потврди толкувањето дека клиничкиот орален наод на еритем потекнува од кристалите на уратната киселина кои остануваат на површината на оралниот епител после испарување или редукција на плунковниот проток<sup>(38)</sup>. Во прилог на оваа теза оди и нашиот добиен резултат за најголема просечна вредност на концентрацијата на уратна киселина токму кај пациентите од група А, каде има и најголема процентуална застапеност на овој клинички наод.

Релативно чест клинички орален наод кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција претставува појавата на петехијални крварења на оралната мукоза. Во нашата студија овој клинички орален наод беше детектиран кај 27 пациенти (90%) од група Б, кај 4 пациенти (13,33%) од група В, и ниту еден пациент од група А. Добиените резултати укажуваат на многу високо сигнификантна разлика во дистрибуцијата на овој клинички наод меѓу групите А и Б, и А и В.

Спротивно на нашето истражување Кло<sup>(54)</sup> известува за 12,2% а De la Rosa<sup>(24)</sup> за 15,2 % процентуална застапеност на петехии и/или екхимози кај пациентите на хемодијализа.

Сметаме дека кај пациентите со ХБИ кои се на третман со хемодијализа и кај трансплантираните пациенти, дека вредностите на бројот на тромбоцити е во граница на нормалните референтни вредности. Добиените наоди укажуваат на фактот дека бројот на тромбоцитите не е причина за присутните петехијални крварења. Претпоставуваме дека овој клинички наод се должи на нарушената агрегација на тромбоцитите како последица на уремичниот синдром и акумулација на инхибиторни фактори во крвта кои не можат да бидат отстранети со процесот на дијализа. На ова се надополнуваат и примената на хепарин и други антикоагулантни средства. Петехии и екхимози кај трансплантираните пациенти се јавуваат и како секундарна последица од несаканите ефекти на имunosупресивната терапија<sup>(121)</sup>.

Според добиените резултати во нашето истражување со зголемување на концентрациите на уреа и креатинин во серум, се зголемува и можноста за појава на петехии и екхимози на оралната мукоза. Добиената пак силна негативна корелација меѓу петехии и/или екхимози со вредноста на хемоглобинот и бројот на еритроцити во крв укажува на фактот дека при намалени вредности на хемоглобинот и намалениот број еритроцити кај хроничните бубрежни пациенти се почеста е појавата на петехии и екхимози. Добиените корелации на овој клинички наод со хематолошкиот наод се сосема очекувани, бидејќи при зголемени вредности на уреата и креатининот во серум се интензивира степенот на уремија која како лабораториски и клинички синдром има негативно влијание врз функцијата на тромбоцитите. Исто така и негативната корелација на петехиите и екхимозите со еритроцитите и хемоглобинот во крв е сосема логична, бидејќи со самиот процес на крварење прогредира степенот на анемија.

Добиените резултати од лабораторискиот наод во крв и серум кај сите испитувани групи и контролната група, покажаа дека пациентите на хемодијализа имаат најниски вредности на хемоглобин и најмал број еритроцити во крв во компарација со останатите групи, вредности кои се пониски и од нормалните референтни вредности. Просечните вредности на хемоглобинот и бројот на еритроцити кај трансплантираните пациенти и пациентите без хемодијализа се пониски од контролата, меѓутоа иако се блиску до долната граница сепак спаѓаат во рамките на нормалните референтни вредности. Кај пациентите кои се подложени на хемодијализа претпоставуваме дека за намалените вредности на хемоглобинот може да придонесе и хроничниот губиток на крв предизвикан од често изведуваните флеботомии за лабораториски анализи како и губитокот на крв во дијализаторот после секоја дијализа-сеанса <sup>(80)</sup>.

Просечната вредност на бројот на леукоцитите во крв кај сите испитувани групи и контролната група беше во рамките на нормалните референтни вредности, со тоа што бројот на леукоцити во крв кај пациентите со трансплантација и пациентите со хемодијализа е сигнификантно повисок од бројот на леукоцити во крв кај пациентите без хемодијализа ( $p < 0,05$ ). Зголемениот број леукоцити кај трансплантираните пациенти, а посебно кај

пациентите со хемодијализа кај кои има и најголем број на леукоцити во крв, сметаме дека го рефлектира присуството на уремичен стоматитис и кандидијазна инфекција кај оваа група пациенти.

Просечната вредност на бројот на тромбоцити кај сите испитувани групи и контролната група беше во рамките на нормалните референтни вредности, и притоа не е пронајдена статистички сигнификантна разлика помеѓу испитуваните групи и контролата. Со оглед на тоа дека не е пронајдена корелација помеѓу бројот на тромбоцити и појавата на петехии и екхимози на оралната лигавица сметаме дека квантитативните промени на тромбоцитите не играат улога во појава на клиничката манифестација на болеста. Но, во врска со ова претпоставуваме дека можеби улога игра нарушената адхезивност на тромбоцитите или други квалитативни промени во коагулативните фактори. Секако дека за оваа теорија потребна е поткрепа која наметнува потреба за дополнителни и продолжени истражувања на овој план. Со овие наши претопставки се согласува Bottomley<sup>(11)</sup> кој тврди дека проблемите со хемостазата се вообичаени и чести компликации кај хроничните бубрежни болни. Нарушената адхезија и агрегација на тромбоцити (Von Willebrand factor defect), намалување на тромбоцитниот фактор III и алтерација во протромбинскиот метаболизам ги посочува како влијателни фактори во појавата на петехии и екхимози на оралната лигавица.

Добиената просечната вредност на уреа во серум кај пациентите со ХБИ со хемодијализа ( $29,87 \pm 11,11$  mmol/L) е сигнификантно повисока во споредба со нивото на уреа во серум кај пациентите без хемодијализа ( $8,84 \pm 6,99$  mmol/L) и трансплантираните пациенти ( $13,23 \pm 14,49$  mmol/L), иако кај пациентите со бубрежна трансплантација дијапазонот на вредностите на уреа во серум е многу поголем со максимална вредност од 80 mmol/L. Овие наши наоди се совпаѓаат со резултатите на Thorpan<sup>(112)</sup> кој известува за добиена просечна вредност на уреа во серум од 21,7 mmol/L кај пациентите на дијализен третман.

Во нашата студија добивме позитивна корелација меѓу концентрацијата на уреа во серум и уремичниот стоматитис кај сите хронични бубрежни пациенти ( $r=0,231$  ;  $p<0,05$ ).



Кај пациентите со ХБИ со хемодијализа и добиената просечна вредност на креатининот во серум од 599  $\mu\text{mol/L}$  евидентирана е сигнификантно повисоки вредности во споредба со просечните вредности на креатинин кај останатите испитувани групи и контролата.

Thorman<sup>(112)</sup> и Estela de la Rosa<sup>(24)</sup> во своите студии добиваат слични резултати од 730  $\mu\text{mol/L}$  и 716  $\mu\text{mol/L}$  за просечната вредност на концентрацијата на креатинин во серум кај пациентите со хемодијализа.

Во нашата студија испитувајќи го саливарниот проток кај хроничните бубрежни пациенти, утврдивме дека плунковниот проток на нестимулирана и стимулирана плунка кај бубрежните болни иако е понизок од контролната група сепак е во границите на нормалните референтни вредности. Притоа кај 11 пациенти од група Б и 4 пациенти од група В утврдивме дека постои хипосаливација односно стапката на нестимулиран плунковен проток кај овие пациенти беше помала од 0,150 ml/min. Нашите добиени резултати за сигнификантно помалиот саливарен проток на нестимулирана и стимулирана плунка кај пациентите на хемодијализа во споредба со контролната група се во согласност со резултатите од голем број студии (7,13,37,50,51,54,70,90). Тие сметаат дека причини кои доведуваат до овие промени може да бидат промени во крвниот притисок во текот на дијализата, мултиплина медикаментозна терапија како и директна инволвираност на плунковните жлезди од уремичниот синдром, што се манифестира со атрофија и фиброза на саливарното ткиво.

Иако во нормални физиолошки услови се смета дека рН на нестимулираната плунка е ацидна (<6,4) и се зголемува рапидно со зголемувањето на плунковниот проток (21,95) во нашето истражување добиените вредности на рН на стимулирана плунка се пониски од просечните вредности на рН на нестимулираната плунка. Добиените повисоки вредности за рН на нестимулирана плунка во споредба со стимулираната плунка сметаме дека се последица на поголемата концентрација на уреа во нестимулираната плунка, што е во согласност со наодите и на други истражувања (3,8,54,78,89).

Разликата во плунковниот проток на нестимулирана и стимулирана плунка кај хроничните бубрежни пациенти резултираше и со промени во

концентрацијата на биохемиските анализи во двата видови на плунка, стимулирана и нестимулирана. Добиени се повисоки просечни вредности на концентрации на вкупни протеини, уратна киселина, уреа и креатинин во нестимулираната плунка во компарација со нивните концентрации во стимулирана плунка, кај сите испитувани групи и контролата. Само кај контролната група просечните вредности на концентрациите на вкупни протеини и уратна киселина беа повисоки во стимулираната плунка, споредбено со нивните концентрации во нестимулирана плунка. Кај пациентите со ХБИ со хемодијализа добиена е сигнификантно повисока концентрација на креатинин во нестимулирана плунка во споредба со останатите испитувани групи и контролата. Кај пациентите пак со ХБИ без хемодијализа добиена е највисока вредност на концентрацијата на уреа, уратна киселина како и вкупни протеини во нестимулирана плунка. Во согласност со нашите резултати и Tom $\square$ s<sup>(114)</sup> известува за зголемени саливарни вредности на уреа и креатинин кај хроничните бубрежни пациенти во споредба со здравата контролна група.

Во однос на концентрацијата на уреа во стимулирана и нестимулирана плунка, во нашето истражување утврдивме дека истата се зголемува напоредно со растот на концентрацијата на уреа во серум кај сите испитувани групи и контролата. Нашите резултати се во согласност со Hench<sup>(46)</sup>, Schmitz<sup>(101)</sup>, Morris<sup>(74)</sup>, Blicharz<sup>(9)</sup> и Nandan<sup>(76)</sup>, кои ја потврдуваат тезата дека постои корелација помеѓу нивото на уреа во серум и саливарната уреа.

Зголемените серумски и саливарни вредности на уреа резултираат со богата клиничка симптоматологија кај нашите испитаници. Имено, позитивна корелација кај истражувачкиот примерок на овие биохемиски анализи е пронајдена со уремичниот фетор и уремичниот стоматитис. Овие наоди не наведуваат на мислење дека серумските и саливарните вредности на уреа се ризик фактори за појава на оваа клиничка манифестација. Варијациите од пониски кон повисоки вредности се одразуваат врз оралната манифестација на уремичниот стоматитис и уремичниот фетор.

Во нашето истражување, истотака позитивна корелација е регистрирана и помеѓу серумската концентрација на креатининот и концентрацијата на креатинин во стимулирана и нестимулирана плунка.

Добиените позитивни корелации ни укажуваат на серумско потекло на уреата и креатининот во плунката. Зголемената концентрација на креатининот во серум претставува еден од главните индикатори за присуство на намалена гломеруларна филтарација, а со тоа и на бубрежна инсуфициенција, додека причината за зголемената концентрација на уреата во серум покрај падот на гломеруларната филтрација може да биде и тубуларна реабсорпција на уреата. Во тој контекст, во нашето истражување зголемената концентрација на креатинин во серум и во нестимулирана плунка како главен дијагностички параметар на ХБИ, претставува и главен ризик фактор за појава на оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај хроничните бубрежни пациенти. Односно, според резултатите од нашето истражување утврдивме дека зголемените вредности на креатининот во серум и во плунка се силно поврзани со појавата на ангуларен хеилитис, суви фисурирани усни, обложен јазик, печење и жарење на јазикот, уремичен стоматитис и петехии и екхимози кај хронично бубрежните болни. Овие наоди ни сугерираат дека серумските вредности на креатининот се одразуваат врз појавата на оралните симптоми, знаци, промени и лезии кај нашите испитаници. Зголемената саливарна и серумска концентрација на уреа како главен причинител на уремичниот синдром иста така претставува релативен ризик за појавата на ангуларен хеилитис, суви фисурирани усни, уремичен фетор, уремичен стоматитис, петехии и екхимози меѓутоа со помал степен на ризик за појава на оралната симптоматологија во споредба со серумските и саливарните вредности на креатининот во плунка. Како дополнителен фактор за дразба претпоставуваме дека се кристалите на уратна киселина. Толкувањето на овој наод го оправдуваме со фактот дека уремичните лезии се поприсутни во групите Б и В.

Што се однесува до вредностите на уратна киселина во плунка, во нашата студија утврдивме дека зголемената вредност на уратната киселина во нестимулирана плунка е асоцирана со појавата на уремичен фетор, непријатен вкус во устата и суви фисурирани усни кај хроничните бубрежни пациенти. Земајќи го во предвид фактот дека уратната киселина се смета како најзначаен антиоксиданс во плунката која сочинува 70% од тоталниот антиоксидантен капацитет на плунката <sup>(9)</sup>, сосема очекуван е добиениот низок степен на

релативен ризик на зголемената саливарна концентрација на уратната киселина  
врз појавата на оралната симптоматологија кај хроничните бубрежни пациенти.

## 7. ЗАКЛУЧОЦИ

---

Врз основа на добиените податоци од клиничкиот, биохемискиот и хематолошкиот наод, нивната статистичка обработка и анализа на добиените резултати, можеме да ги изнесеме следните заклучоци:

1. Пациентите со ХБИ кои беа на третман со хемодијализа имаа сигнификантно повисока преваленца на орални симптоми, знаци, промени и лезии, во споредба со пациентите со ХБИ во пред-дијализна фаза и пациентите со бубрежна трансплантација.
2. Обложениот јазик, жедта, бледата орална мукоза и сувите фисурирани усни беа најфреквентните орални симптоми и промени кај сите хронично бубрежни болни независно во која група припаѓаат.
3. Гингивалната хиперплазија беше евидентирана само кај групата со трансплантација, а петехијалните крварења во усната празнина беа присутни во сигнификантно најголем процент кај пациентите со ХБИ на хемодијализа.
4. Уремичниот стоматитис беше подеднакво застапен кај пациентите со ХБИ на хемодијализа и пациентите со бубрежна трансплантација, без ниту еден евидентиран случај со ваков клинички наод кај пациентите со ХБИ без хемодијализа.
5. Негативна корелција на протокот на нестимулирана и стимулирана плунка со одредени орални симптоми и промени, укажува дека со редукција на плунковниот проток се зголемуваат шансите за појава на сувост во устата, непријатен вкус, уремичен фетор, печење и жарење на јазикот, суви фисурирани усни и ангуларен хеилитис кај хроничните бубрежни пациенти најмногу присутни кај пациентите со ХБИ на хемодијализа, кај кои беше и регистрирана најмала стапка на плунковен проток.
6. Зголемени вредности на рН и уратната киселина во плунка асоцира со присуство на еритематозни површини, додека зголемената концентрација на вкупните протеини се јавува како можна причина за присуството на обложен јазик и непријатен вкус кај хроничните бубрежни пациенти.



7. Зголемени вредности на серумските и саливарните концентрации на креатинин и уреа се главни ризик фактори кај хроничните бубрежни пациенти.
8. Обложениот јазик, печење и жарење на јазикот, сувите фисурирани усни, ангуларниот хеилитис и петехијалните крварења се манифестираат како евентуални последици од зголемените вредности на креатинин и уреа, во серум и во плунка.
9. Присуството на уремичен стоматитис кај бубрежно болните е во директна корелација со зголемените серумски вредности на уреа.
10. Тежината на бубрежното заболување влијае и врз тежината на клиничкиот орален наод.
11. Следење на пациентите со ХБИ, локален третман од превентивен и куративен аспект, се дел од мерките за заштита и подобрување на оралното здравје кои треба да ги превземе стоматологот.

## 8. ЛІТЕРАТУРА

---

1. Abuleo JG. Large interdialytic weight gains. Causes, consequences and corrective measures. *Semin Dial* 11: 25-32,1998.
2. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1):218-26.
3. Al Nowaiser A, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:39-45. [ Medline ]
4. Al-Wahadni A, Al-Olmari MA (2003). Dental diseases in a Jordanian population on renal dialysis. *Quintessence Int* 34:343-347.
5. Antoniadis DZ, Markopoulos AK, Andreadis D, Balaskas I, Patrikalou E, Grekas D. Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 May;101(5): 608-13.
6. Anthony SF, Eugene Braunwald, Dennis L. K. Hauser, Stephen L. Longo, Dan L. Harrison's principles of internal medicine, 17<sup>th</sup> ed. 2005. MC Graw Hill. Ch.45
7. Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Yildiz A, Ark E. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2004; 62: 380-383.
8. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I et al. Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. *Perit Dial Int* 2009; 29(4):472-9.
9. Blicharz TM, Rissin DM, Bowden M, Hayman RB, DiCesare C, Bhatia JS et al. Use of colorimetric test strips for monitoring the effect of hemodialysis on salivary nitrite and uric acid in patients with end – stage renal disease : a proof of principle. *Clin Chem* 2008; 54: 1473 – 80.
10. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, Van Amerongen BM, Veerman EC et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral. Dis*. 2006; 12(2): 176-80.
11. Bottomley WK, Cioffi RF, Martin AJ. Dental management of the patient treated by renal transplantation: preoperative and postoperative considerations. *J Am Dent Assoc* 1972; 85: 1330-1335.
12. Buduneli N, Buduneli E, Cinar S, Lappin D, Kinane DF. Immunohistochemical evaluation of Ki-67 expression and apoptosis in cyclosporine A -induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2007;78(2):282-9.

13. Casper P, Bots, Brand HS, Veerman ECI, Valentijn-Benz M et al. Acute effects of hemodialysis on salivary flow rate and composition. *Vrije Universiteit and Universiteit van Amsterdam; Clinical nephrology* 2007; 67(1):25-31.
14. Castillo A, Mesa F, Liebana J et al. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing hemodialysis a cross-sectional study. *Oral diseases* 2007; 13: 198 – 205.
15. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 815-822.
16. Cheryl T. The roles of inflammation and oral care in the overall wellness of the patients living with chronic kidney disease. *Academy of Dental Therapeutics and Stomatology, a division of PennWell*. July 2008
17. Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 689 – 695.
18. Cohen SG, *Entermedades renales* En: Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS eds. *Medicina bucal de 'Burket*. Mexico: McGraw - Hill. Interamericana Editores; 1996.492-514.
19. Craig RG, Spittle MA, Levin NW. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif* 2002; 20:113–19.
20. Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine therapy: its significance to the periodontist. *J Periodontol* 1984; 55: 708-12.
21. Daves C. Factors influencing salivary flow rate and composition. In: Edgar WM, O'Mullane DM, eds. *Saliva and oral health*. *British Dental Journal* 1996; 27-41.
22. Davidovich E, Davidovitch M, Eidelman et al. Pathophysiology, Therapy and Oral Implications of Renal Failure in Children and Adolescents: An Update. *Pediatric Dentistry* 2005; 27(2):98-106.
23. Davidovich E, Shwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontal* 2005; 32 (10): 1076 -82.
24. De la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Aranda-Romo S, Bustamante-Ramírez MA. Oral mucosa symptoms, signs and lesions, in end stage renal disease and non-end stage renal disease diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:467-73.
25. De la Rosa- García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyea-Camacho ME, , Bustamante-Ramírez MA. Oral lessions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10 (3): 196 – 204.

26. Dencheva M, A. Krasteva, Tzv Gueorgieva, A. Kisselova. Oral findings in patients with replaced renal function-pilot study. *Journal of IMAB-Annual Proceeding 2010*;16 book 4.
27. Dias CR, Sa TC, Pereira AI, Alves CM. Evaluation of oral condition of patients with chronic renal failure submitted to hemodialysis. *Rev Assoc Med Bras 2007*; 53(6):510-4.
28. Dirschnabel Aj, Martins Ade S, Dantas SA et al. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. *Quintessence Int 2011*; 42(2):127-33.
29. Djemileva, T. Zaboljavanija na parodonta. ACER", Sofija, 1999: 3.
30. Duran I, Erdemir EO. Periodontal treatment needs of patients with renal disease receiving hemodialysis. *Int Dent J 2004*; 54: 274-278.
31. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol 2004*; 31:126-131.
32. Eltas A, Tozoglu U, Keles M, Canakci V. Assessment of oral health in peritoneal dialysis patients with and without diabetes mellitus. *Perit Dial Int 2011*; PMID: 21632442.
32. Epstein SR, Mandel I, Scopp IW. Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol 1980*; 51:336 -8.
33. Evans Marie. Prognosis and Progression in Chronic Kidney Disease. (Doctorial Thesis). Karolinska Institutet Stockholm, 2010; 978-91-7457-016-8.
34. Ferguson CA, Whyman RA. Dental management of people with renal disease and renal transplants. *N Z Dent J 1998*; 94:125-130.
35. Fernström A, Hylander B, Rössner S. Taste acuity in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol 1996*; 45(3):169-74.
36. Frankenthal S, Nakhoul F, Machtei EE, Green J, Ardekian L, Laufer D, Peled M. The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar bone and periodontium. *J Clin Periodontol 2002*; 29:479-483.
37. Galvada C, Bagan J, Scully C et al. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis 1999*; 5:299-302.
38. Greenberg M, Glick M, Ship J. *Burket's Oral Medicine 11<sup>th</sup> ed.* BC Decker INC, Hamilton USA 2008. 363-83.
39. Greenwood M, Meechan JG, Bryant DG. General medicine and surgery for dental practitioners Part 7. *Br Dent J Braz Dent J 2006*; 17(2):170.
40. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW et al. Assessment of risk for periodontal disease. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol 1994*; 65: 260-267.
41. Gudapati A, Ahmed P, Rada R. Dental management of patients with renal failure. *Gen Dent 2002*; 50 (6):508-10.

42. Guzeldemir E, Toygar HU, Tasdelen B, Torun D. Oral health-related quality of life and periodontal health status in patients undergoing hemodialysis. *J Am Dent Assoc* 2009;140 (10): 1283-93.
43. Hamid MJAA, Dummer CD, Pinto LS. Systemic conditions, oral findings and dental management of chronic renal failure patients: General considerations and case report. *Braz Dent J* 2006; 17: 166-170.
44. Harun A, Gulcan CA, Juan JC, Stenvinkel P. Systemic Consequences of Poor Oral Health in Chronic Kidney Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010.
45. Hefti AF, Eshenaur AE, Hassel TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 774-749.
46. Hench PS, Aldrich M. *J. Am. Med Assn.* 1922; 29(1):1409.
47. Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:57-9.
48. Johnson DW, Usherwood T. Chronic kidney disease – management update. *Aust Fam Physician.* 2005; 34(11):915–23.
49. Jover CA, Bagan JV, Jimenez SY, Poveda RR. Dental management in renal failure: patients on dialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(7):419-26.
50. Junne MS, Shin CK, How RG, Shu FC, Szu YL and Jeng JH. Decreased salivary flow rate as a disopgenic factor in hemodialysis patients: Evidence from an observational study and a pilocarpine clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 16: 3418-3429, 2005.
51. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Chuang HR. Decreased salivary function in patients with end stage renal disease requiring hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1110–14
52. Karpinia KA, Matt M, Fennel RS, Hefti AF. Factors affecting cyclosporine - induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Dentistry* 1996; 18(7): 450-455.
53. Kerr AR. Update on renal Disease for the Dental Practioner. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 2001; 92(1): 9-16.
54. Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 316-319.
55. King GN, Fulliafaw R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DMA, Weisenteld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine A and calcium antagonists. *J Clin Perodontol* 1993; 20: 286–93.
56. King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JTC, Williams DM, Leigh IM, Thornhill MH. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous



- candidiasis and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 718 – 26.
57. Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(1): 34-8.
58. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S et al. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4): 650–7.
59. Leão JC, Gueiros LAM, Segundo AVL, Carvalho AT, Barret W, Porter SR. Uremic stomatitis in chronic renal failure. *Clinics* 2005; 60: 259-62.
60. Lee MM, Chu Ey, Ei-Abadi MM, Foster BL, Tompkins KA, Giachelli CM, Somerman MJ. Characterization of mandibular bone in a mouse model of chronic kidney disease. *J Periodontol* 2010; 81(2):300-9.
61. Locker D. Dental status, xerostomia and the oral health-related quality of life of an elderly institutionalized population. *Spec Care Dentist* 2003; 23:86-93.
62. Lopez -Pintor RM, Hernandez G, de Arriba L, de Andres A. Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncol* 2011; 4 (1):68–71.
63. Looney L, Alberth M, Mauks G. Dental management of chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1986; 18: 211-13.
64. Mahajan SK, Abraham J, Migdal SD, Abu - Hamdan DK, McDonald FD. Effect of renal transplantation on zinc metabolism and taste acuity in uremia. A prospective study. *Transplantation* 1984; 38: 599-602.
65. Mandayam S, Mitch WF. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(1):53–7.
66. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 1989; 119: 298-304.
67. Marakoglu IK, Gursoy KD, Demirer S, Sezer H. Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med J* 2003;44: 648–652.
68. Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist* 2006; 26:205 -8 .
69. Mason KD, Boyle JA, Harden RM, Duncan AM, Greig WR. The influence of flow rate on the concentration of uric acid in human parotid and submandibular saliva. *J Dent Res* 1966 45:1439.
70. Meryem K, Tevfik F, Çermik, Üstun F, Şen S, Berkarda Ş. Salivary function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Annals of Nuclear Medicine* 2002;16(2): 117-120.

71. Meucci E, Littarru C, Deli G et al. Antioxidant status and dialysis: plasma and saliva antioxidant activity in patients with fluctuating urate levels. *Free Radic Res* 1998; 29:367-376.
72. Mistiaen P. Thirst, interdialytic weight gain, and thirst-intervention in hemodialysis patients: A literature review. *Nephrol Nurs J* 2001; 28:601-615.
73. Mosannen MP, Amirchaghmaghi M, Mortazavi H. Oral manifestation of renal patients before and after transplantation: A review of literature. *Dental Journal of Hamadan University of Medical Sciences* 2009; 1(1):1-6.
74. Morris JL, Way CT. *J. Biol. Chem* 1924; 1 (9): 26-32.
75. Nakhjavani YB, Bayramy A. The dental and oral status of children with chronic renal failure. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25(1):7-9.
76. Nandan RK, Sivapathasundharam B, Sivakumar G. Oral manifestations and analysis of salivary and blood urea levels of patients undergoing haemo dialysis and kidney transplant.
77. National Kidney Foundation : Newsroom 2007. National Kidney Foundation. Available at [http:// www.kidney. Org/news/newsroom/newsitem.cfm?id=415](http://www.kidney.Org/news/newsroom/newsitem.cfm?id=415). Accessed December 8,2007.
78. Nangle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R. The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol* 1998; 3:197 -205.
79. Naylor GD, Fredericks MR. Pharmacologic considerations in dental management of the patient with disorders of the renal system. *Dent Clin North Amer* 1996; 40: 665-683.
80. Neeta Bahal, O' Mara , Pharm D, BCPS. Anemia in patients with CKD. *Diabetes Spectrum* 2008; 21(1): 12-19.
81. Nieuw AAV, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004; 38: 247-253.
82. Nunn JH, Sharp J, Lambert HJ, Plant ND, Coulthard MG. Oral health in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 997-1001.
83. Nurmenniemi PK, Pernu HE, Knuutila LE. Mitotic activity of keratinocytes in nifedipine and immunosuppressive medication -induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001; 72: 167-173.
84. Obry F, Belcourt AB, Frank RM, Geisert J, Fiischbach M. Biochemical study of whole saliva from children with chronic renal failure. *ASDC J Dent Child* 1987; 54(6): 429-32.
85. Oksala E. Factors predisposing to oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:71-4.
86. Oldenburg B, Mac Donald GJ, Shelley S. Controlled trial of enalapril in patients with chronic fluid overload undergoing dialysis. *BMJ* 1998 296:1089-1091.

87. Pearce EIF. Salivary inorganic and physical factors in the etiology of dental caries, and their role in prediction. In: Johnson NW, ed. Risk Markers for Oral Diseases, Dental Caries. Cambridge: Cambridge University Press 1991; 358-81.
88. Pernu HEL, Pernu M, Huttunen KR, Nieminen PA, Knuutila M. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992; 63:548-53.
89. Peterson S, Woodhead J, Crall J. Caries resistance in children with chronic renal failure: plaque pH, salivary pH, and salivary composition. *Pediatr Res* 1985;19:796-9.
90. Postorino M, Catalano C, Martorano C, Cutrupi S, Marino C, Cozzupoli P, et al. Salivary and lacrimal secretion is reduced in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:722-8.
91. Preus HR, Morland B, Invitro studies of monocyte function in two siblings with Papillon-Lefevre syndrome. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 59-64.
92. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 2005; 84:199-208.
93. Rahmati MA, Craig RG, Homel Pet et al. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *J Am Kidney Dis* 2002;40: 983-9.
94. Ramon Y, Behar S, Kishon YE. Gingival hyperplasia caused by nifedipine-a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984; 5:195-204.
95. Rehak NN, Cecco SA, Csako G. Biochemical composition and electrolyte balance of "unstimulated" whole human saliva. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(4): 335-43.
96. Roberson TM, Lundeen TF. Cariology: the lesion, etiology, prevention and control. In: Roberson TM, Heymann HO, Swift J, eds. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry* St. Louis: Mosby; 2002: 63-130.
97. Robin Patel and Carlos V. Paya. Clinical microbiology reviews. *American Society of Microbiology Infections in Solid - Organ Transplant Recipients* 1997; (10)1:86-124.
98. Rossi SS, Glick M. Dental Considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Amer Dent Assoc* 1996;19:127-211.
99. Ross WF, Salisbury PL. Uremic stomatitis associated with undiagnosed renal failure. *Gen Dent* 1994; 9: 410-2.
100. Saini R, Sugandha, Saini S. The importance of oral health in kidney diseases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010; 21(6):1151-2.
101. Schmitz HWJ. *Lab. and Clin. Med.* 8(78):1922-23, viii, 78.
102. Seymour RA, Thomason JM, Elis JS. The pathogenesis of drug - induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996; 23:165-175.

103. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end – stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (2):306 – 11.
104. Skorecki K, Green J, Brenner BM, Chronic renal failure, EN Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* New York: Mc Graw-Hill 2005;1653-63.
105. Snyder S, Rendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005; 1; 72 (9):1723-32.
106. Sobrado MJS, Carmona TI, Loureiro A et al.Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure.*Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(4):305-10.
107. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporine- induced gingival overgrowth in transplant patients.A longitudinal study.*J Periodontol* 1994; 65:71- 675.
- 108..Souza CM, Braosi AP, Luczyszyn SM et al.Oral health in Brazilian patients with chronic renal disease.*Rev Med Chil.*2008;36(6):741-6.
109. Summers SAA, Tilakaratne WMB, Fortune FB, Ashman NA. Renal disease and the mouth. *Am J Med* 2007;120:568-573.
110. Taylor, B. A.Management of drug– induced gingival enlargement.*Australien Prescriber*, 2003; 26:11-3.
111. Thomason JM, Seymour RA, Rice N.The prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine induced gingival overgrowth.*J Clin Periodontol* 1993; 20:37–40.
112. Thorman Royne. Oral health in patients with chronic kidney disease (Doctorial Thesis). Karolinska Institutet Stockholm, 2009; 978-91.
- 113.Теодосијевич М. Оропародонтологија. Патогенеза(имунологијска основа). Научна књига, Београд, 1990:134-138.
114. Tomas I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araujo L, Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch .Oral Biol* 2008;53(6): 528–32.
115. TyldesleyWR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin - A. *Br Dent J* 1984; 157:305-9.
116. University of Louisville School of Dentistry. Chronic renal failure, dialysis, and dental management. Accessed July 24, 2007.
117. Verrelli M.Medicine.com.June 7 2006. Chronic Renal Failure.Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic374.htm>: Accessed December 6,2007.
118. Vesterinen M, Ruokonen H, Furuholm J, Honkanen E, Meurman JH.Clinical questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis

chronic kidney disease patients. Clin Oral Investig. 2011 Mar 21.PMID: 21427071

119. Wikner S, Soder PO. Factors associated with salivary buffering capacity in young adults in Stockholm, Sweden. Scand J Dent Res 1994;102:50-3.

120. Wilson TG, Kornman KS. Fundamentals of periodontics. 2<sup>nd</sup> ed. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 2003.

121. Wynn RL, Mellier TF, Crossley HL. Drug information. Handbook for Dentistry. 12<sup>th</sup> edition. Hudson OH: Lexi-Comp Inc. 2006; 168-169.

122. Ziccardi VB, Saini J, Demas PN, Braun TW. Management of the oral and maxilla facial surgery patient with end-stage renal disease. J Oral Maxillofac Surg 1992; 50: 1207-12.