

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" - СКОПЈЕ  
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

---

Сузана Божовиќ

**ДИЈАГНОСТИЧКА И ТЕРАПИСКА  
ЕВАЛУАЦИЈА НА ОБСТРУКТИВНИОТ СИЈАЛОАДЕНИТ НА  
СУБМАНДИБУЛАРНАТА ЖЛЕЗДА**

- магистерски труд -

---

Скопје, 2009

Ментор:

Проф. д-р Владимир Поповски

Клиника за максилофацијална хирургија - Скопје

Искрена благодарност им изразувам:

На мојот ментор, Проф. д-р Владимир Поповски, за поддршката, стручното насочување, советите и севкупната соработка, без кои изработката на овој магистерски труд ќе беше невозможна

На стручниот колегиум на Клиниката за максилофацијална хирургија за стручната соработка и помошта во собирањето на материјали

На Доц. Д-р Милка Здравковска за несебичната помош и статистичката обработка на податоците во овој труд

На Доц.д-р Даница Поповиќ Моневска и асс. д-р Антонио Кирков, за корисните совети и техничката изработка, кои ми помогнаа во изработката на овој труд

Особено на моите родители и мојата ќерка за поддршката, разбирањето и трпението кои безрезервно ми ги укажуваа во текот на ова истражување

## СОДРЖИНА

страна

---

Содржина	i
Апстракт Abstract	
1. Вовед	1
1.1 Анатомија и хистологија на субмандибуларната жлезда	2
1.2.Дијагностика и тераписка евалуација на субмандибуларниот обструктивен сијалоаденитис	5
2. Цели на трудот	14
3.Материјал и методи	15
3.1Клинички испитувања	17
3.2Параклинички испитувања	17
3.3Хируршки процедури	19
4 Резултати	21
5 Дискусија	54
6 Заклучок	66
7 Библиографија	67

---

# ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИСКА ЕВАЛУАЦИЈА НА ОБСТРУКТИВНИОТ СИЈАЛОАДЕНИТ НА СУБМАНДИБУЛАРНАТА ЖЛЕЗДА

---

## АПСТРАКТ

Мотивирани од досегашните сознанија за хетерогеноста на заболувањата на субмандибуларната жлезда, а особено од обструктивниот сијалоаденист како доминантен причинител за саливарната дисфункција, во овој труд се определивме за дијагностичката евалуација и терапевските модалитети на субмандибуларната сијалолитиаза.

Предмет на истражувањето беше додефинирање на развоен алгоритам за дијагностицирање на заболувањата на субмандибуларната жлезда. Потоа сијалолитиазата беше одвоена како посебен ентитет и корелацијата помеѓу дијагностичките методи и вредноста на терапевските модалитети за истата беше понатаму евалуирана.

За реализација на поставените цели беа обработени 480 пациенти, а дефинитивната дијагнозата беше базирана на анамнестички податоци, клинички испитувања, поткрепена со останати имиџинг методи: микробиолошки испитувања, ултрасонографија, Ртг методи (сијалографија, надгрисна графија) и КТ. Со цел да се визуелизираат и квантифицираат промените во интерстициумот и паренхимот на екстирпираните жлездата, беа направени патохистолошки испитувања на 103 екстирпирани жлезди, последица на сијалолитиаза.

Резултатите покажаа дека клиничката слика е полиморфна во зависност од големината, локализацијата, времетраењето и акутните егзацербации на воспалението, а имиџинг модалитети покажаа голема сензитивност во дијагностиката на субмандибуларната сијалолитиаза. Трансоралната екстирпација кај екстрагландуларните сијалолити е метода на избор во терапија на акутните обструктивни сијалоаденистите, а хронично променетите жлезди последица на сијалолитиазата, по нивната екстирпација, беа патохистолошки и анализирани. Степенот на фиброзни промени на екстирпираните жлездите, беше статистички анализиран и корелиран со клиничките варијабли и покажаа меѓусебна зависност со бројот на акутните егзацербации и исклучиво интрагландуларната локализација на сијалолитите, како важен параметар во процена на иреверзибилните промени на жлездата.

Студијата укажува на користа од комбинираната примена на дијагностичките модалитети во поставување на дијагнозата, како и од примената на патохистолошката анализа во процената на донесување на адекватна одлука за третманот на сијалолитиазата, со приоритет на презервацијата на субмандибуларната жлезда и сочувувањето на саливарната функција.

*Клучни зборови: субмандибуларна жлезда, сијалолитиаза, УС, сијалографија, надгрисна Ртг-графија, патохистолошка и имунохистохемиска анализа.*

---

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC EVALUATION OF OBSTRUCTIVE SIALADENITIS OF THE SUBMANDIBULAR GLAND

---

### ABSTRACT

Motivated by our acknowledge of the heterogenous submandibular disorders, expecially of obstructive sialadenitis as a dominant cause of salivary gland disfunction, in this work we determined for diagnostic evaluation and the value of therapeutic modalities of submandibular sialolithiasis.

The issue of this study, was to define an algorithm for diagnosis and classification of subamndibular disease, and to determinate correlation between diagnostic methods for sialolithiasis. Afterwards, the eficiacy of transoral extraction was determined, as a method of choise for therapy of submandibular extraglandular sialoliths, and intraglandular sialolithiasis, resulting in glandular disfunction, ending up with gland extirpation.

For realisation of assigned aims, 480 patients were treated and in all cases the final diagnosis was based on anamnesis, clinic investigations, supported by other imaging modalities: microbiological findings, US, X-ray methodes (occlusal Rtg, sialography and CT). In order to visualize and quantify the changes in the interstitium, a series of histochemical and immunohistochemical stainings have been done on 103 extirpated glands, as a consequence of sialolithiasis.

The results show that the clinical picture is polymorphous, depending from size, localisation, duration and number of acute exacerbation of the infflamation. Other paraclinical investigations show high accuracy in diagnosis of sialolithiasis. Transoral extirpation in extraglandular sialolithiasis is a method of choise in therapy of obstructive sialoadenitis, but in chronic damaged glands, after their extirpation, the dominant morphological changes were pathohystological examined. The pathohystological staging have been statistically analyzed and correlated with the clinical data and have shown correlation only among egzacerbations and intraglandular location of the sialoliths, as an important parameters in evaluation of irreversible changes in the submandibular gland.

This study denotes the benefit of combined use of diagnostic modalities in defining the diagnosis, as well as the aplience of pathohistological analysis, in making adequate decision for the treatment of the sialolithiasis, with priority of submandibular gland preservation and minimal functional morbidity of adjustent tissues. Preservation of salivary function is of great importance, because of its digestive, secretory, chormonal, lubricant and antiinflammatory protective function of the oral mucosa and the teeth.

**KEY WORD** : submandibular gland, sialolithiasis, ultrasound, sialography, occlusal X-ray and CT, pathohystological and immunohistochemical findings.

---

## 1. ВОВЕД

---

Постојат повеќе причини поради кои се определивме за испитување на обструктивните сијалоаденити на субмандибуларната жлезда, последица на сијалолитијазата.

1. Бројот на заболувањата на субмандибуларната жлезда е многу голем, а обструктивниот сијалоаденит има централно место во патологијата на саливарната дисфункција

2. Повеќето пациенти, по појава на симптомите не се јавуваат веднаш во соодветна специјализирана установа, каде навремено и соодветно ќе се згрижи воспалението. Причини за тоа се: превид на лекарите и несоодветна терапија, поради недоволна информираност; второ, отсуство или недоволна изразеност на симптомите на воспалението во првиот период, се додека не настани комплетна дуктална обструкција. Тогаш пациентите се јавуваат на нашата клиника со изразена клиничка слика, јаки болки а доста често и по неколку акутни егзацербации, со веќе хронично иреверзибилно променета жлезда.

3. Поставувањето на егзактна дијагноза врз база на прецизни клинички параметри и алгоритмот за дијагностика, води до донесување на адекватна одлука за третманот на сијалолитијазата, што е круцијален момент во сочувување на субмандибуларната жлезда или оправдана нејзина екстирпација.

4. Со оглед на досегашните сознанија за стадиумот на фиброзни промени кои се користи за детерминација на прогресија на заболувањето, се определивме за испитување на квантитативните патоморфолошки промени на екстирпираниите жлезди, со цел во иднина релативно објективно да се проценат дегенеративните промените на жлездата последица на сијалолитијазата. Со оваа процена, во одреден број случаи би се одбегнала екстирпацијата на жлездата, со приоритет за сочувување на glandуларната функција и минимален функционален морбидитет на ткивата.

## 1.1 АНАТОМИЈА И ХИСТОЛОГИЈА НА СУБМАНДИБУЛАРНАТА ЖЛЕЗДА

Субмандибуларната жлезда е парна жлезда, втора по големина во групата на големите плунковни жлезди. Таа има бадемаст облик, со надворешна конвексна и внатрешна рамна страна, должина 3-4,5 cm.; широчина 1,5-2 cm. и тежина од 7-16 gr. Сместена е во подвиличниот простор (*trigonum submandibulare*), во кој покрај субмандибуларната жлезда се сместени и v. и a. *facialis*, n. *lingualis*, n. *hypoglossus* и n. *marginalis mandibulae* (Bailey<sup>5</sup>, 2001).

Оваа жлезда има своја капсула која е надхиоиден дел на површната фасција на вратот, а бидејќи нема септи кои пенетрираат длабоко во нејзиниот паренхим, лесно е мобилна. Таа е значајна поради суперфицијалната поставеноста на rr. *marginales* n. *facialis* над фасцијата.

На субмандибуларната жлезда се разликуваат надворешна и внатрешна страна и преден и заден крај.

Надворешната страна, со долниот раб на мандибулата е поделена на два дела; горниот дел е сместен во *fovea submandibularis* од мандибулата, а долниот поголем дал е достапен за палпација и е одвоен од кожата со платизма и фасција.

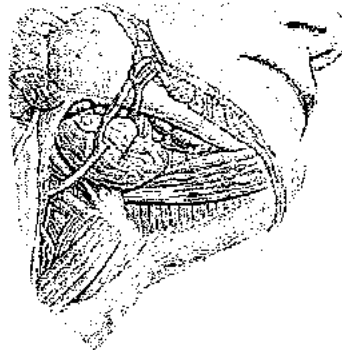
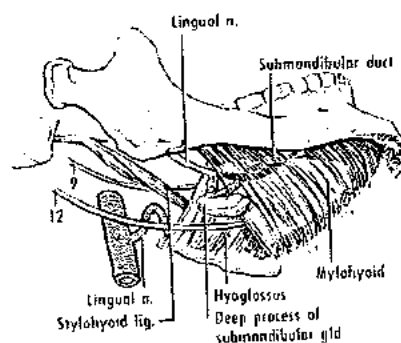
Нејзината внатрешна (длабока) страна лежи на надворешната страна на хиоглосниот мускул и ја преминува суперфицијалната страна на задниот мев на дијагастричниот мускул, а n. *lingualis* лежи на длабоката горна страна на жлездата. Инфериорно од жлездата, помеѓу жлездата и m. *hyoglossus*, лежи n. *hypoglossus*.

Со задниот крај субмандибуларната жлезда е тесно врзана за долниот раб на паротидната жлезда, од која е одвоена со стиломандибуларниот лигамент.

Предниот дел на жлездата лежи на постерио-латералниот дел на m. *mylohyoideus*, а предниот крај формира свој преден или подјазичен продолжеток (*processus incinatus*), кој делумно го следи Вартоновиот канал.

Субмандибуларниот канал (*ductus Warthoni*) е долг 4-6cm., широк 2-3 mm се одвојува од жлездата на средниот дел на нејзината длабока страна и се протега према напред под m. *mylohyoideus*, помеѓу внатрешната површина на мандибулата и латералната страна на m. *hyoglossus* и *genioglossus*. Во средниот дел на дното на усната шуплина преку дуктусот поминуваат 2-3 вени под самата слезница кои при интраорална интервенција треба да се лигираат и пресечат (Mayers<sup>46</sup>, 2005). Лингвалниот нерв и артеријата во таа проекција лежат подлабоко од дуктусот. Во терминалниот дел на својот пат, субмандибуларниот дуктус е во непосреден контакт со сублингвалната жлезда, лежејќи во почетокот пред, а потоа медијално од неа. На предниот крај на оваа жлезда, главниот сублингвален канал понекогаш се спојува со субмандибуларниот канал, кој во својот терминален дел лежи непосредно под слезницата, каде се отвара латерално од *frenulum linguae* и формира папила (*caruncula sublingualis*).





Сл.1. Топографска поставеност на субмандибуларната жлезда со анатомски структури во субмандибуларната регија

Најголем број на лимфни јазли во оваа регија се на горниот површен раб на жлездата, помеѓу жлездата и фасцијата, додека останатите лимфни јазли лежат антериорно и постериорно од жлездата. Лимфните јазли од оваа регија се дренираат во постеро-инфериорната (југуло-омохиоидната) и антеро-супериорната (југуло-дигастрична) група на длабоките цервикални јазли.

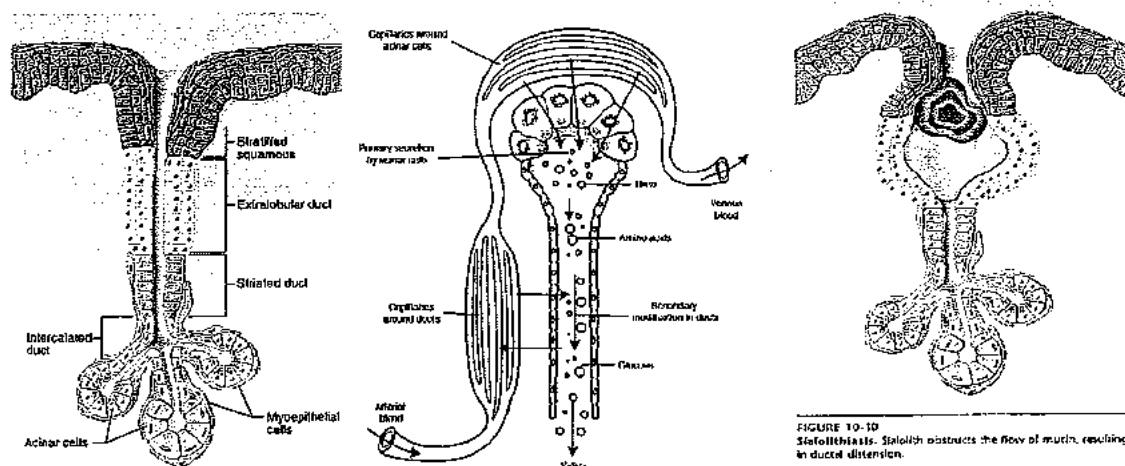
Хистолошки саливарните жлезди, се со епително потекло и се составени од паранхим (секреторни единици-ацинуси и изводни канали) и строма (околно сврзно ткиво кое пенетрира и ја дели жлездата на лобуси).

Интерстициумот е екстраваскуларен простор на паренхимот во чија градба учествуваат клеточни елементи и екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ) и е ограден од сите страни со базалните мембрани на крвните и лимфните садови, и ацинусите и каналите. Клетките на интерстициумот се класифицирани во 3 основни типови: фибробласти (продуцираат ЕЦМ), макрофаги (имаат улога на фагоцити), дендридични клетки (улога во имуниот систем). ЕЦМ е граден од колагени влакна и интерстицијална течност, која му дава желатинозен карактер.

Интерстициумот не е само пасивен простор кој овозможува структурна поддршка на функционалните саливарни единици, туку со своите градбени единици учествува и во посредување и регулирање на сите процеси на размена. Сите патолошки процеси на жлездите, се развива како резултат на пореметување на балансот помеѓу синтезата и дегенерација на екстрацелуларниот матрикс (Тeymoortash<sup>63</sup> и соp.,2004).

Саливата е телесна течност, која се создава од крвната плазма со дифузија и осмоза помеѓу капиларите и ацинусните клетки, преку базалната мембрана и интерстицијалниот простор. Содржината произведена во ацинусните клетки се одведува преку каналите во усната шуплина каде ја обавува својата функција.

Вкупната продукција на салива во тек на 24ч. изнесува 1000-1500мл. Од вкупната салива околу 60% е од паротидната жлезда, 30% од субамндидуларната, 5% од сублингвалната и преостанатите 5% од другите мали плунковни жлезди. Плунката се состои претежно од вода (99,42%), нејзини главни соли се калциум фосфат и карбонат (0,22%).



Сл.2. Функционална хистологија и електролитна секреција на салива од ацинус и дуктуси

Дилатација на канал предизвикана од сијалолит

За разлика од паротидната, која е чисто серозна жлезда, субмандибуларната жлезда е мешовита и е составена од серозни и мукозни клетки.

Мукозната салива од субмандибуларната жлезда има поголема бактериостатска улога отколку серозната на паротидната жлезда. Нејзината дигестивна, секреторна, хормонална, лубрикантна, антиинфламаторна, протективна и регулаторна функција има централна улога во заштита на забите и оралната мукоза, како и за нормална функција на гастроинтестиналниот тракт. Поради важноста на нејзината функција, во актуелните студии успешно се користи трансплантација и испитување на потенцијалот на стем клетките во реставрирање на саливарната продукција и враќање на саливарната дефициенција на релевантно нормално ниво (Lombaert<sup>33</sup>, 2008). Саливата се користи и како медиум за тумор маркери и во дијагностика на многу други заболувања.

Сијалоендоскопијата е нова минимално инвазивна техника, која датира од 1990 год. Благодарение на развојот на оптичката технологија, денес е овозможено комплетно проследување на каналниот систем во дијагностиката и терапијата на обструктивните заболувања, со приоритет на сочувување на glandularната функција и минимален морбидитет на ткивата (Papadaki<sup>54</sup>, 2008; Nahlieli<sup>47</sup>, 2003; 7, 2008; Marchal<sup>39</sup>, 2003).

## 1.2 ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИСКА ЕВАЛУАЦИЈА НА СУБМАНДИБУЛАРНИОТ ОБСТРУКТИВЕН СИЈАЛОАДЕНИТИС

---

Заболувањата на субмандибуларната жлезда се делат на:

### ФУНКЦИОНАЛНИ ЗАБОЛУВАЊА:

- sialorrhea (кај психози, ретардација, рабиес, токсикемии, невролошки заболувања);
- xerostomia (Lupus, Sjogren sy., MUMPS, sarcoidosis).

### ОБСТРУКТИВНИ ЗАБОЛУВАЊА:

Sialolithiasis, Sialocelae

### НЕТУМОРСКИ ЗАБОЛУВАЊА:

- инфламаторни : sialoadenitis, грануломатозни, сијалоаденози, бенигни лимфоепителиелни лезии( M. Sjogren)
- Синдром на имунодефицит: AIDS

### САЛИВАРНИ НЕОПЛАЗМИ:

Бенигни и малигни тумори

Заболувањата на субмандибуларната жлезда, вклучуваат голем број хетерогени пореметувања, кои ја афектираат самата жлезда или околните структури присутни во самата регија. Овие заболувања се рангираат од воспалителни промени, грануломатозни, или аутоимуни па се до обструктивни, развојни или идиопатски пореметувања, често придружени со други системски заболувања. Отекувањата во оваа регија може да потекнуваат и од зголемување на субмандибуларните лимфонодули или присуство на тумори во непосредна близина на жлездата. Субмандибуларната лимфаденопатија е најчесто метастатска од планоцелуларен карцином, лимфом, грануломатози или воспаленија (Malhotra<sup>34</sup>, 2005).

Целокупна историја и физикални испитувања се потребни за препознавање и диференцијација на сите овие состојби, бидејќи сите имаат слична клиничка експресија но различен клинички тек.

Кај сите нив доминантен симптом е отекување ( сијаломегалија) и обструкција, како последица на евидентно намалена функција на субмандибуларната жлезда и стаза; било примарно од обструкцијата на каналикуларниот систем или како последица на зголемен интерстицијален притисок врз екскреторните дуктуси.

Иако BLL се резервирани за паротидната жлезда, сепак се проследени и кај субамндибуларната жлезда. Нивната дијагностика е од голема важност, поради спроведување на егзактен третман и избегнување на хируршки интервенции, кои во овие случаи имаат исклучиво естетско-козметски ефект (Niemela<sup>49</sup> 2004; Klark<sup>30</sup>, 2001).

Ни појавата на грануломатозите (ТВС, актиномикоза и саркоидоза) во оваа регија не е занемарлива поради нивната дистингција и правилна дијагностичка евалуација. Третманот вклучува антибиотска или кортикостероидна терапија за саркоидозите, кај дел и хируршка екстирпација за потврдување на дијагнозата.

Сијалоаденозите, се не воспалителни, не туморски заболувања на паренхимот на саливарните жлезди и често се обострани. Се јавуваат во склоп на други системски заболувања: трансплатација на бубрег, ендокрини, дистрофични, неурогени и медикаментозни заболувања. Клинички се манифестираат како рецидивантни, безболни, билатерални отекувања, со хипо или асијалија. Дијагноза се поставува на база на ендокрин или метаболен статус, US и сијалографија (Ellies<sup>18</sup>, 2002).

Цистите на субмандибуларната жлезда (sialocella), претставуваат фокални флукуирачки лезии, кои се јавуваат поради акумулација и екстравазација на мукус во околно ткиво. Појавата на мултицентрични цисти билатерално е суспектна за HIV- стекнат синдром на имунодефицит.

Саливарните неоплазми во оваа регија се манифестираат како тврдо, лобулирани безболни маси, а асоцираноста со болка кај овие пациенти сугерира на малигнитет. Во најголем број се застатени бенигните тумори, иако не ретко се присутни и малигните неоплазми (Florian<sup>20</sup>, 2007). Третманот за бенигните тумори е исклучиво хируршки со екстирпација на туморот заедно со жлездата, со презервација на васкуларните и невролошките структури: n.marginalis mandibulae, n.lingualis и n.hypoglossus, а кај малигните неоплазми придружена и со дисекција на вратот, бидејќи нивната прогноза е со пролонгиран тек. Во третманот на саливарните неоплазми од круцијално значење е првиот хируршки третман со особено внимание на хируршката техника и адекватниот приказ на структурите со што се редуцира појавата на локални рецидиви и локални и далечни метастази (Scott<sup>59</sup>, 2007).

Акутниот супуративен сијалоаденитис како најчеста патологија е бактериски, најчесто причинет од од аеробни бактерии (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae и Escherichia coli); потоа анаероби (како Bacteroides, грам- негативни бацили Prevotella, Porphyromonas spp. и Fusobacterium spp.) како и Peptostreptococcus spp". (цит. по Brook<sup>10</sup>, 2002).

Стазата на салива предизвикана од нејзината смалена продукција и обструкцијата на изводните канали (како последица на дехидратација или сиалолитиаза), претставува главна компонента во патогенезата на акутниот сијалоаденит.

Во клиничката слика е изразена болка, која се појачува при јадење - "meal time syndrom" и оток. Кожата над промената е зацрвенета, а papilla salivaria на Вартоновиот канал е хиперемична и отечена. На експресија на жлездата, се добива пус или заматена салива од орефициумот на каналот (Grases<sup>22</sup>, 2003).

Дијагнозата се поставува на основа на детално добиена анамнезата, клиничка слика, микробиолошки испитувања, US, крвна слика, а доколку воспалението е во склоп на други системски пореметувања, утврдување на основното заболување (Andretta<sup>3</sup>, 2005). Ултрасонографијата ни покажува дали инфекцијата се развива во правец на формирање на абсцес и дали постои

сијалолитиаза. Сијалографија е контраиндицирана во оваа фаза, поради опасност од пропагирање на инфекцијата.

Третманот на акутните воспаленија е конзервативен со примена на антибиотици, топли облози, стимулирање на саливација со: масажа и сиалогоги и дилатација на каналот. Доколку не се подобри состојбата (во следните 24-48 часа) и се појави флукуација тогаш е индицирана хируршка инцизија и дренажа. Кај системските заболувања покрај антибиотскиот третман во акутната фаза, третманот е насочен и кон лекување на основното заболување.

Значително доминантен етиопатогенетски фактор за појава на акутните воспаленија е обструкцијата на каналите на жлездата со сијалолити (калкулуси)<sup>1,3,8,16</sup>. Тие може да се локализираат во каналот на жлездата (екстрагландуларни) и во хилусот или паренхимот на жлездата (интрагландуларни).

Првите записи за сијалолитиазата датираат од 16 век кај старите Грци. Во 17 век, за прв пат била опишана анатомијата на субмандибуларната жлезда и нејзиниот изведен канал, а првата интервенција, екстирпација на сијалолитиазата, е изведена во 1650 год. Потоа Bertrandi во 1802 година, ја извел првата операција, екстирпација на субмандибуларната жлезда, но со екстензивен пристап и со голема морбидитет на околните структури.

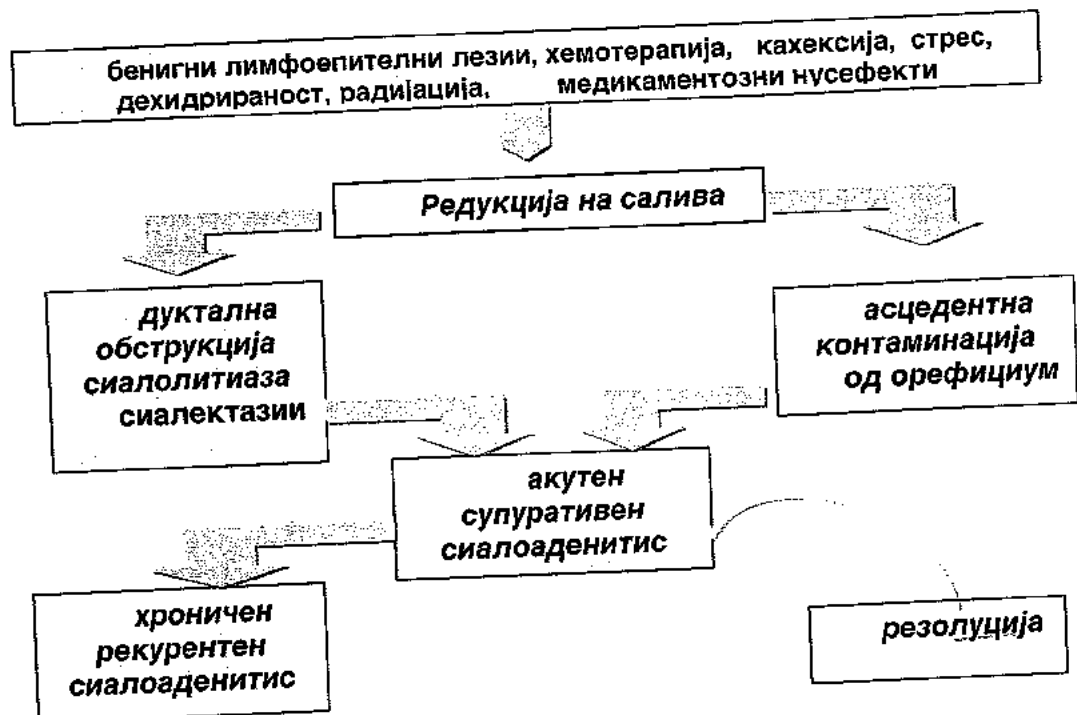
Клиничката симптоматологија која е карактеристична за обструкциите (интермитентни отекувања за време на оброк), сугерира на сијалолитиаза, која понатаму дијагностички се проследува. Доколку се утврди дека сијалолитот е локализиран во каналот (екстрагландуларно), се спроведува негова екстирпација, со трансорален пристап. Неадекватниот пристап во оваа фаза, со ненавремена екстирпација на сијалолитот, резултира со компликации: појава на егзацербации и хронично воспаление на жлездата (Iro<sup>26</sup>,2002).

Хроничниот обструктивен сијалоаденитис како најчеста патологија (85% случаи) на субмандибуларната жлезда, е воспаление кое се јавува како последица на обструкција на саливарниот дуктус со (сијалолити) конкременти, стриктури на каналниот систем, општи и метаболни промени во организмот или како последица на неадекватно третирани акутни воспаленија на субмандибуларната жлезда (Tiemann<sup>67</sup>,2002). Хронично променетиот жлезден паренхим, поради дисфункција и други можни компликации завршуваат со хируршко отстранување на нефункционалната жлезда.

Клинички, хроничните сијалоаденити се карактеризираат со еднострано интермитентно отекување за време на јадење и умерена болка. Отокот може да перзистира и за време на интервалите кои се без воспаление. Зафатената жлезда е зголемена, индурирана но подвижна према околината. Со експресија на жлездата се добива оскудна количина на млечно бела или жолчкаста салива, со зголемен вискозитет и солен вкус.

Бенигни лимфоцителни лезии, хемотерапија, кахексија, стрес, медикаментозни нусефекти, сиалоза, дехидратација, радијација и др. се причина за евидентно намалена функција на субмандибуларната жлезда, редукција на салива и стаза. Тоа води примарно до обструкцијата на каналикуларниот систем или до зголемување на интерстицијален притисок врз екскреторните дуктуси

што резултира со појава на сијалолитијаза и сијалектазии (Popovski<sup>55</sup>, 2005 ; Teymoortash<sup>62</sup>, 2003 ; Nicholas<sup>48</sup>, 2000).



Слика. 3. Шематски приказ на механизмот на настанување на акутниот и хроничен сиалoadенитис

Сијалолитијазата како доминантен причинител за појава на саливарна дисфункција, претставува формирање (преципитација) на калциумови соли-сиалолити во дукталниот систем на саливарните жлезди (Grases<sup>22</sup>, 2003).

Процесот на формирање на сиалолитот не е сеуште целосно разјаснет, меѓутоа е докажано дека субмандибуларната жлезда, во однос на другите саливарни жлезди е најповолен медиум за формирање на сиалолити (Malhotra<sup>34</sup>, 2005). Предиспонирачки фактори кои ја фаворизираат стагнацијата на саливата и формирање на калкулус се; најзината анатомска поставеност, стриктурите (стенози) и кривините на каналот, како и составот и физиологијата на самата субмандибуларната салива.

Нивната ултраструктурна анализа според некои автори покажува присуство на органски матрикс и неорганска компонента, додека други докажале дека главната структура на субмандибуларните сиалолити се хидроксиапатитните кристали, без централно поставена органска компонента. Според овие резултати субмандибуларната сиалолитијаза настанува секундарно од сиалoadенитис, а не од органски нидус кој служи како матрикс за негово формирање (Teymoortash<sup>63</sup>, 2003).

Сијалолитите (калкулуси) може да се формираат во екстрагландуларните и интрагландуларните изводни канали и може да се солитарни или мултипли, а не е исклучена и нивна билатерална појава. Оние кои се развиваат во ductus Warthoni обично се мазни, меки, елонгирани, и во главно ја пратат конфигурацијата на дуктусот. За разлика од нив, калкулусите кои настануваат интрагландуларно се ирегуларни и груби, со назабени остри ивици, со тенденција на раст, така да се поголеми од истите во Вартоновиот канал. Според некои автори нивниот раст во тек на една година е 1мм. (Myers<sup>46</sup>, 2005).

Симптомите на сијалолитијазата варираат во зависност од положбата и големината на сијалолитот во изводните канали и нејзиното присуство има различни манифестации: од асимптоматски, "meal time syndrom"; акутен сијалоаденитис; па се до хроничен рекурентен сијалоаденит. Најчесто калкулот е локализиран во близина на орефициумот на Вартоновиот канал, потоа во хилусот (кривината каде што каналот поминува позади m. mylohyoideus), како и интрапаренхиматозно во самата жлезда (Mc Gurc<sup>42</sup>, 2004). Понекогаш сијалолитијазата не дава никаква симптоматологија и се открива случајно при рутински радиолошки прегледи. Екстрагландуларните калкулози (во ductus Warthoni) имаат побурна клиничка симптоматологија од интрагландуларните (Salerno<sup>58</sup> со сор., 2002). Доколку сијалолитот не го обструирал целосно каналот се јавува сијаломегалија на зафатената жлезда и симптоматологија на акутен сијалоаденит. Во оваа фаза болката е потенцирана за време на саливарната стимулација и се интензивира за време на оброци, т.н. "meal time syndrome". Акумулацијата на салива во жлездата предизвикува отекување, жлездата се зголемува и станува тврда и достапна за палпација. При екстраорален притисок со мануелна масажа, интраорално од орефициумот на Вартоновиот канал се појавува заматена салива со присуство на гнојова секреција (David<sup>15</sup>, 2000).

При првото појавување на отокот т.е. поставување на дијагнозата акутен сијалоаденит, се спроведува антибиотски третман, базиран на микробиолошка анализа на земениот брис од дуктусниот орефициум. Пристапот во оваа фаза е од круцијално значење за понатамошниот развој на болеста. Доколку се верифицира сијалолит во ductus Warthoni како причинител за појава на акутен сијалоаденит, антибиотскиот третман, придружен со навремена ектирпација на сијалолитот со трансорален пристап обично води до ремисија на симптомите и комплетен опоравок на зафатената жлезда (Zenk<sup>71</sup>, 2001). Доколку не се спроведе оваа егзактна тераписка постапка, секоја следна инкарцерација на калкулусот во каналот, доведува до појава на акутни егзацербации и појава на хронични дегенеративни промени на жлездата и нејзино хириршко отстранување (Makdissi<sup>35</sup> со сор., 2004).

Хистопатолошки, обструктивниот сијалоаденит се карактеризира со перидуктална лимфоцитарна инфилтрација, ацинарна атрофија и прогресивна перидуктална фиброза на гландуларниот паренхим. Перзистирачката обструкција води до дифузна лимфоцитарна инфилтрација и екстендирана перидуктална и интралобуларна фиброза со деструкција на лобуларната архитектоника и

склероза на целата жлезда во касниот стадиум на болеста ( Marchal<sup>39</sup>, 2001). Степенот на фиброзни промени, според хистопатолошките карактеристики е спектрум кој еволвира низ следните 4 стадиуми :

Степенот на фиброзни промени Seifert stageing system:

1. фокална перидуктална лимфоцитна инфилтрација, мало намаување на дуктален дијаметар
2. зголемена перидуктална лимфоцитна инфилтрација, формирање на лимфни фоликули, фокална метаплазија, пролиферација на дуктален епител, интерстицијална фиброза, бенигна атрофија на ацинуси
3. интензивна дифузна лимфоцитна инфилтрација, перидуктална и интралобуларно формирање на лимфни фоликули, перидуктална хијалинизација и склероза, назначена метаплазија на дуктален епител, паренхимална атрофија
4. фиброцитна деструкција на лобуларна архитектоника, назначена загуба на паренхим и склероза.

Seifert stageing system ( Monica<sup>45</sup>, 2005 ; Teymoortash<sup>63</sup>, 2004), го определува стадиумот на фиброзни промени и се користи за детерминација на прогресија на заболувањето, а точниот механизам на настанување на инфламаторниот процес фиброза, кај хроничниот обструктивен сијалоденитис е се уште непознат. Испитувањата покажале дека степенот на саливарната дисфункција силно позитивно корелира со промените во интерстициумот, кои се најдени кај сите видови на саливарната патологија ( Lee<sup>31</sup>, 2005). Истите вклучуваат промени во дукталниот епител, интерстицијалниот мононуклеарен инфламаторен инфилтра и интерстицијална фиброза. Патогенетските механизми за настанувањето на овие промени и нивната реперкусија врз саливарната функција, се сложени и вклучуваат бројни медијатори кои ги модулираат физиолошките интеракции. Connective tissue growth factor (CTGF) и transformer growth factor beta (TGF $\beta$ ), се докажало дека се значително покачени, кај хроничните сијалоденити и се клучни во патогенезата на сите други фиброгени процеси. Овие фактори се есенцијални за регулација на екстрацелуларниот матрикс и развојот на ткивната фиброза ( Teymoortash<sup>64</sup>, 2004). Еден од феномените кои се случуваат во вакво опкружување е епително- мезенхималната транзиција, односно промената на фенотипот на епителните клетки во мезенхимален.

Патохистолошкиот наод на лимфоцитна инфилтрација, формирање на лимфни фоликули, деструкција на саливарните дуктуси и повремениот појав на миоепителни клетки, сугерираат дека патогенезата на хронична инфламација е резултат на одговор на имуниот систем ( Tiemann<sup>67</sup>, 2002).

Само адекватната дијагностика и евалуација на сијаломегалиите води до точната дијагноза и терапијата на овие хетерогени заболувања.

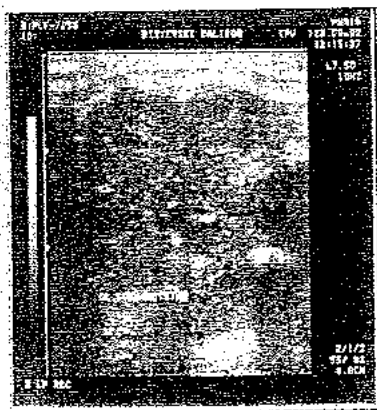
Со цел диференцијално да се дијагностицира хроничниот обструктивен сијалоденитис и појавата на сијалолитиаза потребни се голем број на дијагностички методи (Rabinov<sup>57</sup>, 2007). Во сите случаи дефинитивната дијагнозата е базирана на внимателно земање на анамнеза, клинички испитувања, поткрепена со останатите имиџинг методи.



Ултрасонографијата, како неинвазивна метода, овозможува идентификација на инфламаторните заболувања, абсцесни формации, хронични промени во жлездата, тумори, како и диференцијација на солидни од цистични лезии (David<sup>15</sup>,2000). Формата на здрава субманибуларната жлезда во лонгитудинален и трансверзален пресек е триаглеста, со добро инкапсулирана структура со униформен ехоген паренхим кој е поехоген од околните мускули. Вартоновиот канал, генерално не се визуелизира на УС, освен кај слаби индивидуи и во случаи на дилатација, предизвикана од сијалолитиаза.

УС е со голема прецизност (90-95%) во детекција на радиолуцентните (невидливи) и радиоопаките (видливи) сијалолити, како и на нивна локализација екста и интраглануларно - освен при нивна проксимална локализација. Исклучок се сијалолитите помали од 2 мм., кои не може да се идентифицираат поради одсуство на нивната дистална сенка. Сијалолитите, на УС, се гледаат како силно хиперехогени линии или точки со дистална акустична сенка.

Како прва метода на избор таа служи за дистингција на промените дали се наоѓаат во жлездата или промените се надвор од неа во структурите на субмандибуларната регија. Кога постои сомневање за сијалолитиаза, тогаш УС со голема вредност ја детектира неговата локализацијата, што е од есенцијално значење во изборот на методата на третман. (Ching<sup>14</sup>,2001).



Сл.4. Детекција на сијалолитите на УС, загризна и сијалографија.

Ултрасонографијата на акутните инфламации се карактеризира со зголемување и хипоехогеност на жлездата, а може да биде и нехомогена, со многу мали хипоехогени зони. Абсцесите (ликвифакција) се хипоехогени или анехогени лезии со постериорно акустично засилување и нејасни граници, а може да е ограничен со хиперехогено "хало" (Ewa<sup>19</sup>,2006).

Кај хроничните сијалоаденити, жлездите се лесно зголемени, со нормална големина или намалени и најчесто хетерогенски хипоехогени или хипоехогени со хиперехогени овални лезии низ жлездениот паренхим, при што диференцијално дијагностички треба да се исклучат грануломатозни заболувања или саркоидоза дисеминиран лимфом, метастази и Сјогрен синдром.

Сијалоаденозите на УС се прикажува како билатерално хиперехогени зголемени жлезди, со отежната визуелизација на длабокиот лобус, но без фокални лезии.

Прогресијата на ултрасонографските промени, го рефлектираат стадиумот на Sjogren Sy., со голема прецизност. Во почетниот стадиум жлездата, може да е нормална, потоа дифузно зголемена нехомогена, со хетероехогени лезии и на крај со сијалектазии ( Klark<sup>30</sup>, 2001).

Грануломатози се презентираат како солитарни или мултипли хипоехогени зони кои може да имаат централни анехогени кавитарни некрози. Жлездата е зголемена и со нехомогена паренхимска основа

Цисти се детектираат како анехогени јасно ограничени овални или округли лезии.

Ултрасонографски туморите се појавуваат како циркумскрипти, округли, ограничени, хипоехогени зони, со лобулирани ивици во хетероехогена структура за бенигните тумори ( Ewa<sup>19</sup>, 2006). Неругуларните инфилтративни ивици на хипоехогените лезии со екстракапсуларното ширење во регионалните лимфонодули, сугерира на малигнитет.

Оклузалната (загризна) Ртг графика е ренген метода која се користи како едноставна метода за визуелизирање на екстрагландуларните калкулуси, во ductus Warthoni. Со оваа техника не се демонстрираат стриктурите на каналот, ниту пак радиолуцентни сијалолити (со намалена преципитација на калциум). Околу 80-85% од сијалолитите се детектираат со оваа метода, но сите овие се достапни за палпација што е услов за успешна интервенција ( Mc Gure<sup>44</sup>, 2007).

Ортопантомографијата (panoramix), се користи само кога не се достапни други дијагностички методи, за детекција на интрагландуларните сијалолити, бидејќи со неа не се визуелизираат малите калкулуси.

Сијалографијата е уште една метода за детекција на субмандибуларната сијалолитиаза. Прв ја извел Arcelin во 1913 год. Таа ни дава комплетна визуелизација на дукталниот систем на субмандибуларната жлезда (Sarraccio<sup>12</sup>, 2007). Се користи за утврдување на дефицитно полнење на каналите на местото на лежиштето на сијалолитот, со голема прецизност помага и во дијагностицирање на сијалектазиите и стенозите на каналниот систем на жлездата ( Brown<sup>11</sup>, 2006).

Во зависност од промените на каналите на сијалограмите се разликуваат 3 типа дилатации:

1) Глобуларни (сиалектазии 1-2 мм );

2) Кавитарни ( конфлуирани )

3) прекин на интрагландуларна арборизација со проксимална дилатација

Сијалографијата не се изведува во акутната фаза на воспаленијата и е златен стандард за дијагностика на Sjogren Sy., а се користи и во терапевтски цели за дилатација на стенозите на каналот (Mc Entre<sup>40</sup>, 2003). Недостатоци се : болка за време на изведување на процедурата, можни перфорации на каналот, пропагирање на инфекции или дистално потиснување на сијалолитот во каналот или жлездата.

КТ-за оваа патологија се користи во исклучително ретки случаи, доколку е потребно да се детектираат мали радиолуцентни сиалолити кои не се видливи со стандардна радиографија и ултрасонографија. На CT scan, екстендираноста на субмандибуларниот сијалоаденитис, секундарно од сијалолитијасис, ќе се визуелизира како зона со зголемен дензитет, додека зоните со намале дензитет рефлектираат постоење на абсцесна шуплина (Varghese<sup>69</sup>, 2001).

Оваа метода е високо сензитивна и пред се се корист за суспектни туморски лезии во субмандибуларната регија која заедно со аспирационна биопсија водат до поставување на точна дијагноза, а со тоа и правилно предоперативно планирање во третманот на истите.

## 2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

- Да се дефинира развоен алгоритам за дијагностицирање и класификација на нетуморските заболувањата на субмандибуларната жлезда
- Да се утврдат и компарираат вредностите на дијагностички модалитети: ултрасонографија, Ртг методи ( сиалографија и загризна-оклузална Ртг графија ) и КТ во дијагностицирање на сијалолитиазата.
- Да се утврди сигнификантноста на трансоралната екстирпација на сијалолитите, како метода на избор во терапија на акутните сијалоаденити последица на екстрагландуларната сијалолитијаза.
- Да се утврди корелација помеѓу локализација , големината на сијалолитот, времетраењето на отокот и бројот на акутни егзацербации во појавата на хроничитет на жлездата.
- Да се определи степенот на фиброзни и морфолошки промени на екстирпираниите субмандибуларни жлезди , во корелација со клиничките варијабли на болеста .

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

За реализација на поставените цели на оваа магистерска студија беше спроведена ретроспективна анализа на 480 пациенти со отекување во субмандибуларната регија кои беа амбулантски или хоспитално третирани на Клиниката за максилофацијална хирургија – Скопје во период од 2001-2006 година.

Кај сите пациенти со отекување во субамндибуларната регија беше спазен дијагностичкиот протокол (алгоритам), за утврдување на крајната дијагноза.

Во поставување на клиничката дијагноза покрај анамнестичкото проследување, во кое вниманието беше фокусирано на темелни податоци за постоење на системски заболувања, екстензија на масата, времетраење на отокот, бројот на акутни егзацербации или постоењето на « меал тиме синдром », беа користени и клинички истражувања: инспекција и бимануелна палпација. За добивање на клиничките податоци за хоспитализираните пациенти беа користени болничките истории на пациентите.

Потоа сите пациенти беа ултрасонографски проследени според: големината, формата на жлездите, границите и ехогеноста; присуство или отсуство на сијалолити и нивна локализација, дилатација на каналите или друг вид на интрагландуларни лезии. Притоа заболувањата беа прелиминарно поделени на туморски и не туморски лезии.

Туморските заболувања, кои се манифестираа како тврдо, лобулирани безболни маси, понатаму беа цитолошки, КТ и МРИ проследени, а третманот беше исклучиво хируршки, по што нивната дијагноза беше патохистолошки потврдена.

Крајната дијагноза за сите останати не туморските заболувања (поделени во 6 ентитети), беше базирана на резултатите од дијагностичките методи за секоја патологија поединечно.

Пациентите со безболан и тестест оток, не ретко и обостран со инволвираност на паротидните жлезди, беа суспектни за постоење на БЛЛ или сијалоаденози. За суспектните Sjögren syndrome (BLL) пациенти, покрај ултрасонографијата и сијалографијата, беше направена и сијалохемиска, серолошка анализа и биопсија на лабијалните жлезди; додека за пациентите суспектни за сијалоза беше направена и цитолошка анализа.

Грануломатозите (TBC, actinomycosis и sarcoidosis), се манифестираа со тврд и индуриран оток и беа микробиолошки, US, Rtg-pulmo, КТ и цитолошки проследени, а третманот вклучуваше антибиотска или кортикостероидна терапија за саркоидозите, кај дел и хируршка екстирпација за потврдување на дијагнозата.

Цистите (sialocella), кои се презентираа со меко ограничен, флукуирачки оток, по направената УС, сијалографија и аспирационна биопсија, беа хируршки отстранети.

Пациентите со воспалителни заболувања, беа поделени во две групи : акутни и хронични сијалoadенити, а сијалолитијазата како доминантен причинител за истите беше одделена како посебен ентитет и понатаму евалуирана, како екстрагландуларна и интраглануларна сијалолитијаза.

Акутните воспаленија кои беа во склоп на други системски пореметувања, потврдени со утврдување на основното заболување беа конзервативно третирани.

Кај останатите 58%, кои беа последица на сијалолитијазата, беше направена контраста на Ртг-графија, ултрасонографија и сијалографија. Потоа беше утврдена нивната вредност во детекција и локализација на сијалолитите, како и верификацијата на промените на ехотекстурата и состојбата на каналниот систем, во проследување на промените на жлездите.

Пациентите со верифицирани сијалолити во duktus Warthoni ( во предна, средна и задна третина на каналот), по утврдување на локализацијата, беа подложени на хируршка интервенција - екстирпација на сијалолитите со трансорален пристап, изведена во локална анестезија. Потоа големината и локализацијата на екстирпираниите сијалолити, беше корелирана со бројот на акутните егзацербации, времетраењето на симптомите (клиничките варијабли на болеста) и појавата на хроничитет.

Сијалографијата беше изведена кај 28 пациенти со екстрагландуларни сијалолити во задната третина на каналот. Останатите пациенти, со веќе детектирани големи сијалолити во близина на орефициумот и во средната третина на каналот; со стеноза која не дозволуваше канулација и секако во акутната фаза на воспаленијата, не беа сијалографски проследени.

Контролните ултрасонографии и сијалографии, беа направена 4 недели по екстирпација на екстрагландуларните сијалолити. Добиените резултати беа компарирани со предоперативните, со цел да се проследи опоравокот на жлездениот паренхим и функцијата на жлездата, а со тоа и да се утврди ефикасноста од трансоралната екстирпација, како метода на избор во терапијата на екстрагландуларните сијалолити.

Кај голем број од пациентите, беше земен брис за биограм од заматена салива или пус кои се дренираа од орефициумот на каналот.

Компјутерската томографија, беше изведена кај 10 пациенти суспектни за сијалолитијаза.

Пациентите со дијагностицирани хронични рекурентни отекувања и иреверзибилни промени на жлездата, беа третирани со екстирпација на glandula submandibularis, во општа ендотрахеална анестезија, со што беше потврдена нивната клиничката дијагноза. Стандардната хистолошка анализа на 103 од 130 жлезди причинети од сијалолитијаза локализирана во хилусот на жлездата или интрагландуларно, понатаму беа патоморфолошки проследени и класифицирани според Seifert staging system-от.

Верифицираните патохистолошки промени беа компарирани со клинички варијабли: возраст на пациентите, времетраењето на отокот, бројот на акутни егзацербации, големина и локализација на сијалолитите, со цел да се добие клинички параметар за процена на иреверзибилноста на промените на жлездата.

Пациентите беа следени следните 6 месец по интервенцијата.

### **3.1 КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА:**

Од клиничките испитувања беа користени анамнестички податоци во смисол на постоење или непостоење на следните симптоми :

оток и времетраење  
болка  
рекурентни отекувања за време на оброк-"meal time syndrom"  
број на акутни егзацербации  
возраст н а пациентите.

Клиничкиот преглед се состоеше од постапки за утврдувања на постоење на сијалоаденит и сијалолитијаза:  
Конзистенција и индурираност на отокот  
Бимануелна палпација и екстраорален притисок со мануелна масажа за дренажа  
земање брис за биограм и антибиограм

### **3.1 ПАРАКЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА**

БАКТЕРИОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА

УЛТРАСОНОГРАФИЈА

РЕНГЕНОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА:

НАГРИЗНА (ОКЛУЗАЛНА) РТГ-ГРАФИЈА

СИАЛОГРАФИЈА

СТ-КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА

ПАТОХИСТОЛОШКА АНАЛИЗА на екстирпираните жлезди.

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

### **БАКТЕРИОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА**

Земениот материјал со стерилен брис, во Институтот за микробиологија се засејува на стерилен декстрозен бујон, се инкубира на 37 степени 2 часа. Потоа се засејува на крвен агар и се инкубира 24 часа. Идентификацијата на микроорганизмите се изведува со стандардни микробиолошки методи; боење по Грам; преглед под имерзија; коагулаза тест за *Staphylococcus pyogenes* и DNA-за тест за коагулаза негативни соеви.

### **УЛТРАСОНОГРАФИЈА**

Беа изведена на Ренген Институт. За ултразвучна дијагностика на заболувањата на плунковите жлезди се употребуваат трансдјусери со висока

- тестирање на значајност на разлики кај рангираните белези е направено со непараметарскиот Mann Whitney U Test;
- тестирање на значајноста на разликите меѓу три и повеќе аритметички средини е направено со Анализа на варијанса (ANOVA);
- осетливоста на дијагностичките методи е одредувана со тест за сензитивност и специфичност;

### 3.3 ХИРУРШКИ ПРОЦЕДУРИ

3.3.1 Екстирпација на екстрагландуларните сиалолитити со интраорален пристап  
 По спроведениот дијагностички протокол (Ртг-нагризна графика, УС, сиалографија и утврдување на локализација на екстрагландуларните сиалолити со бимануелна палпација, пациентите беа подложени на хируршка интервенција во локална анестезија. Инцизијата се прави низ оралната мукоза и каналот над самото место на сиалолитот, по што тој се екстирпира. Доколку инцизионниот рез бил екстендиран, се прави марсупиелизација, се пласира дренаж во каналот - за да се превенира појавата на стриктури и стенози. При оваа процедура треба да се внимава на повреда на лингвалниот нерв, особено при интервенции во задната третина на каналот.

#### 3.3.2 Екстирпација на субмандибуларната жлезда

Се изведува во општа ендотрахеална анестезија со екстраорален пристап. Инцизијата се изведува 2-2,5 cm, под мандибулата, од предниот раб на *m. sternokleidomastoideus* во антеро-постериорен правец 4-5,5 cm, во природните бори на вратот. Потоа се препарираат подкожното ткиво, платизмата и суперфицијалната фасција на вратот, со што се обезбедува пристап на целата надворешна страна на жлездата. При ова доаѓаме во колизија со *n. marginales mandibulae n. facialis*, кој лежи преку *v. facialis* која се жртвува, па со нејзина елевација и нервот се подига кранијално, со тоа се штити од евентуални повреди.

Потоа пристапуваме на препарација на жлездата; прво ја дисектираме во долниот пол над *m. digastricus*, потоа во предниот пол го ретрахираме *m. mylohyoideus*, каде се лигираат Вартоновиот канал и *processus incinatus* на *gl. sublingualis*. Во задно, горниот пол во оваа регија го идентификуваме коленото на *n. lingualis*, кое треба да се сочува, што во случаи на напреднати стадиуми на болеста е многу тешко, поради негова разраснатост со фиброзно ткиво. Во задниот жлезден пол ја идентификуваме *a. facialis* која треба да биде ослободена и сочувана, а доколку пенетрира длабоко во жлездениот паренхим, се ресецира и лигира во нејзиниот задно-долен пол и во висина на долниот раб на мандибулата. Комплетно дисектираната жлезда се извлекува надвор од оперативното поле и раната се шије трослојно: платизма, подкожа и кожа. Во нејзиниот заден дел се пласира лашва, која се вади вториот ден по интервенција.



Третманот за бенигните тумори вклучуваше екстирпација на туморот, заедно со жлездата, според претходно опишаната процедура.

За малигните неоплазми беше спроведена комплетна хируршка ресекција, каде некои придружена со супраомохиодна дисекција, со презервација на васкуларните и неуролошките структури: n.marginalis mandibulae, n.lingualis и n.hypoglossus.

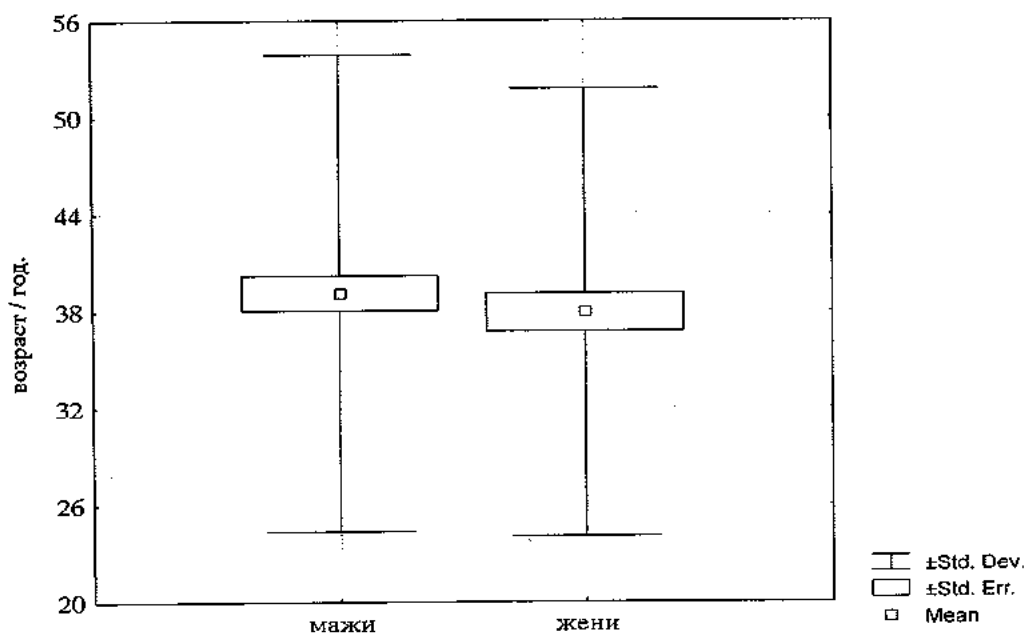
## 4. РЕЗУЛТАТИ

Во периодот од 01. 01. 2001 год. до 31. 12. 2006 год., на Клиниката за максилофацијална хирургија во Скопје, беа анализирани вкупно 480 пациенти со сијаломегалии. Од нив 211 (43,9%) беа мажи и 269 (56,1%) жени, на средна возраст од 38,6 (SD=14,3;min=5; max= 82). Кај мажите просечната возраст изнесуваше  $39,1 \pm 14,7$  год., а кај жените  $37,3 \pm 13,8$  год.

Табела бр. 1. Средни вредности на возраста на испитаниците според пол

ПОЛ	ПРОСЕК	SD
мажи	<b>39.1</b>	14.7
жени	<b>37.3</b>	13.8

Графикон бр. 1. Средни вредности на возраста на испитаниците според пол



Анализата со Student - овиот t тест, покажа дека не постои статистички сигнификантна разлика во возраста помеѓу мажите и жените со отокувања во субмандибуларната регија ( $t = -1,422$ ;  $p = 0,1688$ ).

Клиничката симптоматологија, кај сите пациенти со сијаломегалии беше полиморфна и не корелираше со тежината на болеста. Најдраматична симптоматологија беше присутна кај акутните воспаленија, проследени со болка и манифестен тврд оток кај 100% од пациентите, дренарање на пус низ орефициумот на Вартоновиот канал кај 61%; најнеалармантна кај малигните неоплазми во почетниот стадиум на болеста. Времетраење на симптомите беше од 2 дена - 20 години.

Табела 2. Клиничка манифестација на заболувањата на испитаниците според симптоматологија изразена во %

дијагноза	ОТОК							meal time sy.
	болка	индуриран	тврд ограничен	тестест	мек ограничен	хиперемија	егзулцераци	
Ac.sialoadenit	100	95	5	0	0	45	0	55
Sialolithiasis	64	0	100	0	0	15	0	82
Ch.sialoadenit	36	0	100	0	0	0	0	43
M.Sjogren	5	0	0	95	0	0	0	0
Cystis gl. Submand.	69	0	0	0	95	0	0	0
Cystis epidermoidea	5	0	85		25	0	0	0
Actinomycosis	67	100	0	0	0	100	85	0
Sarcoidosis	5	100	0	0	0	0	0	0
TBC	45	65	35	0	0	55	15	0
Tu. mixtus	5	0	100	0	0	0	0	0
Warthin Tu.	0	0	15	0	85	0	0	0
Малигни неоплазми	72	100	0	0	0	5	15	0
Sialoadenosis	15	0	100	0	0	0	0	0

Според клиничките манифестации и ултрасонографските наоди, заболувањата беа понатаму дијагностички проследени за секој ентитет поодделно и опишани подолу во текстот.

Анализата на 458 сонограми на сите заболувања во субмандибуларната регија, покажа голема прецизност во дистингција и детекција на туморските и не туморските лезии.

Табела 3. Компаративна табела на US и CT за дијагностика и дистингција на туморските и нетуморските заболувања

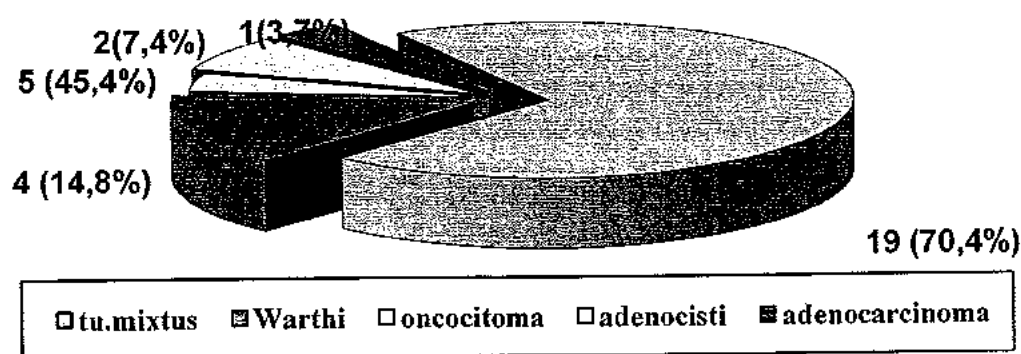
ДИЈАГНОСТИКА НА ТУМОРСКИ ЛЕЗИИ	СЕНЗИТИВНОСТ	СПЕЦИФИЧНОСТ	СИГУРНОСТ
ултрасонографија	88%	54%	79%
КТ	91%	57%	85%
Аспирац. биопсија	100%	91%	98%
УЛТРАСОНОГРАФИЈА НА НЕТУМОРСКИ ЛЕЗИИ	СЕНЗИТИВНОСТ	СПЕЦИФИЧНОСТ	СИГУРНОСТ
воспаленија	86%	71%	82%
грануломатози	74%	40%	65%
цисти	99%	100%	100%
BLL	78%	94%	82%

Евалуацијата на туморозните промените на жлездата, од вкупно 480/ 27 (5.6%), покажа дека во најголем број (78,9%) беа застапени бенигните тумори, првенствено Adenoma pleomorpha кај 19 пациенти (70.4%), потоа Warthin Tu. кај 4 пациенти (14.8%) и oncocytoma кај 1 пациент (3.7%); од малигните неоплазми Adenocarcinoma (NOS) кај 1 пациент (3.7%) и Adenocystic Carcinoma кај 2 пациенти (7.4%). Сите дијагнози беа патохистолошки потврдени, по нивната екстирпација.

Табела бр. 4. Дистрибуција на испитаниците според тип на дијагностицирани тумори

дијагноза	A	%
Tu. mixtus	19	70.4
Warthin Tu.	4	14.8
oncocytoma	1	3.7
Adenoidcystic Ca.	2	7.4
adenocarcinom	1	3.7
вкупно	27	100.0

Графикон бр. 2. Дистрибуција на испитаниците според тип дијагностицирани тумори



Анализата со Student - овиот  $t$  тест на пропорции покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на јавувањето на различните типови тумори како причина за оток на субмандибуларната регија кај наши испитаници. Tu. mixtus се јавува статистички значајно поваке во однос на сите други тумори заедно за  $p = 0,0042$ . (Табела бр. 5 и Графикон бр. 5)

Финалната дијагноза на нетуморските заболувања на субмандибуларната жлезда беше базирана на резултатите добиени од статистичката евалуација на податоците за секоја патологија поединечно.

Sjögren syndrom (BLL) беа проследени кај (0,8%) од пациентите, а вредност на US и сијалографијата, покажаа голема вредност во дијагностицирање на SSA и SSB пациентите.

Табела бр.5. Вредност на US и сијалографија во дијагностика на Sjogren Sy.

ултрасонографија				
сензитивност	специфичност	сигурност	(+) предиктивна вредност	(-) предиктивна вредност
78%	94%	82%	88%	%
<b>СИЈАЛОГРАФИЈА - ЗЛАТЕН СТАНДАРД</b>				
<b>СИГУРНОСТ - 90%</b>				

Табела бр.6. Сијалохемиска, серолошка анализа и лабијална биопсија на SS (+) пациенти ; група А и В: примарен и секундарен Sjögren's syndrome; SS (-) пациенти (група С); и здрава контролна (група D)

СИЈАЛОХЕМИСКА АНАЛИЗА	Гр А	Гр В	Гр С	Гр D
Na (mmol/l)	20(15)*†	16 (11)*†	6 (6)†	11 (6)
K (mmol/l)	21 (21)	18 (7)	20 (6)†	17 (6)
hlorid (mmol/l)	27 (15)†	34 (35)*†	16 (5)	16 (6)
Ca (mmol/l)	1.9 (0.9)	1.9 (0.5)	2.2 (1.6)	1.7(0.6)
Fosfati (mmol/l)	2.3(1.2)*	2.5 (1.2)*	3.9 (1.7)	ND
Urea (mmol/l)	2.9 (1.8)	3.8 (2.3)	4.0 (1.9)	2.5(0.6)
Totalni protein (g/l)	0.6 (0.3)	0.8 (0.5)	0.7 (0.4)	0.8(0.6)
Amilaza I03U/l)	117 (97)	162 (293)	138(121)	
СЕРОЛОШКА (+) SSA	85%	52%	7%	
СЕРОЛОШК (+) SSB	45%	32%	2%	
(+) ЛАБИЈАЛНИ БИОПСИИ	97%	96%	0%	

\*Сигнификантна разлика помеѓу SS (+) и SS (-) пациенти; † Сигнификантна разлика помеѓу (+) и здрава контролна. Користен статистички тест: анализа на варијанца.

Серолошка анализа и биопсија на лабијалните жлезди покажаа висок потенцијал во дијагнозата на ова заболување.

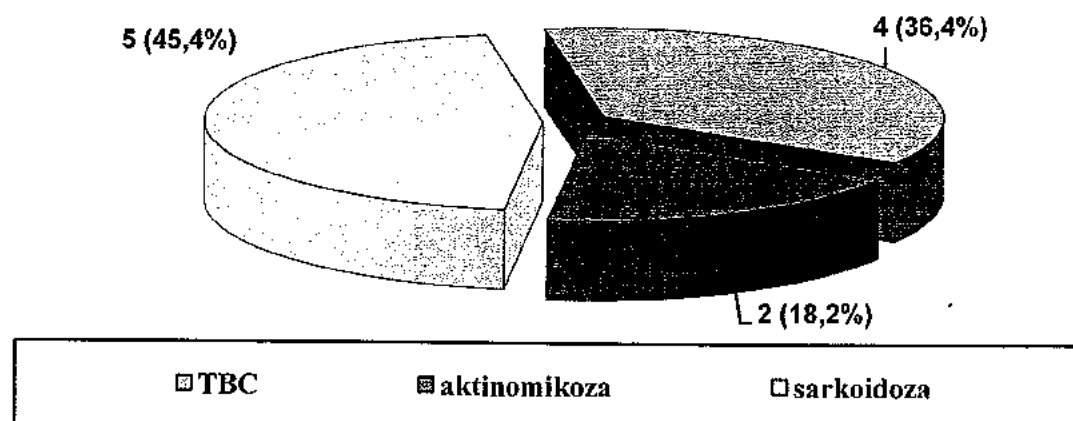
Од вкупно 480 пациенти со оток на субмандибуларната регија, кај 11 (2.3%) пациенти беа дијагностицирани грануломатози. Од тие 11 пациенти, кај 4 (36.4%) лица беше поставена дијагноза ТВС, кај 2 (18.2%) aktinomikoza, додека кај останатите 5 (45.4%) пациенти sarkoidoza. Ултрасонографијата покажа вредност од 65% за целиот овој ентитет: микробиолошки беше потврдена дијагнозата aktinomicosis кај сите пациенти. Манту пробата беше позитивна кај 2 пациента (50%), а останатите двајца, беа подложени на хируршка интервенција, по што и патохистолошки беше верифицирана туберкулоза.

Саркоидозата беше дијагностицирана кај сите случаи пред оперативно, проследена на КТ, Rtg- pulmo и цитолошка анализа и патохистолошки потврдена.

Табела бр. 7. Дистрибуција на испитаниците според тип на дијагностицирани грануломатози

ДИЈАГНОЗА	А	%
TBC	4	36.4
actinomycosis	2	18.2
sarcoidosis	5	45.4
ВКУПНО	11	100.0

Графикон бр. 3. Дистрибуција на испитаниците според тип на дијагностицирани грануломатози



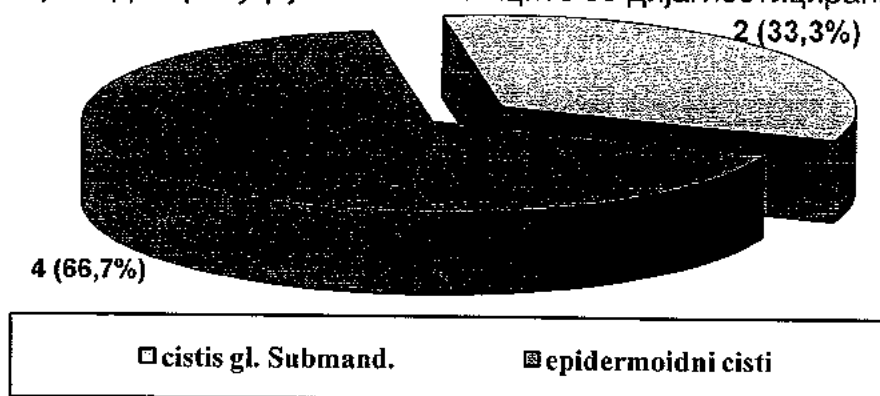
Анализата со Student - овиот  $t$  тест на пропорции покажа дека непостојат статистички значајни разлики во однос на јавувањето на различни грануломатози како причина за оток на субмандибуларната регија кај нашите испитаници (TBC / aktinomikozi -  $p = 0,3530$ ); (TBC / sarkoidozi -  $p = 0,6718$ ); (aktinomikoza / sarkoidozi -  $p = 0,1880$ ). И овде најверојатно резултатите се должат на мал примерок ( $N = 11$ ) на дијагностицирани грануломатози.

Цисти беа проследени кај 6 (1.2%) пациенти; 2 пациенти (33.3%) беа дијагностицирани како cystis glandulae submandibularis (Sialocella), а 4 (66.7%) беа епидермоидни цисти. Цитолошката анализа ја потврди дијагнозата, при што сијалоцелите беа екстирпирани заедно со жлездите, додека за епидермоидни цисти беше изведена изолирана екстирпација, со сочувување на жлездата.

Табела бр. 8. Дистрибуција на испитаниците со дијагностицирани цисти

дијагноза	A	%
Cystis glandulae submandibularis	2	33.3
Epidermoidni cisti	4	66.7
вкупно	6	100.0

Графикон бр. 4. Дистрибуција на испитаниците со дијагностицирани цисти



Анализата со Student - овиот  $t$  тест на пропорции покажа дека непостојат статистички значајни разлики во однос на јавувањето помеѓу цистите на субмандибуларната жлезда и епидермоидните цисти ( $p = 0,279$ ) како причина за оток на субмандибуларната регија кај нашите испитаници. Тоа најверојатно се должи на малиот примерок ( $N = 6$ ) на дијагностицирани цисти.

Кај сите пациенти со отекување во субамндибуларната регија, беше спазен дијагностичкиот протокол за утврдување на крајната дијагноза, според дадениот алгоритам.





Слика 1. { ематски приказ на дијагностички алгоритам

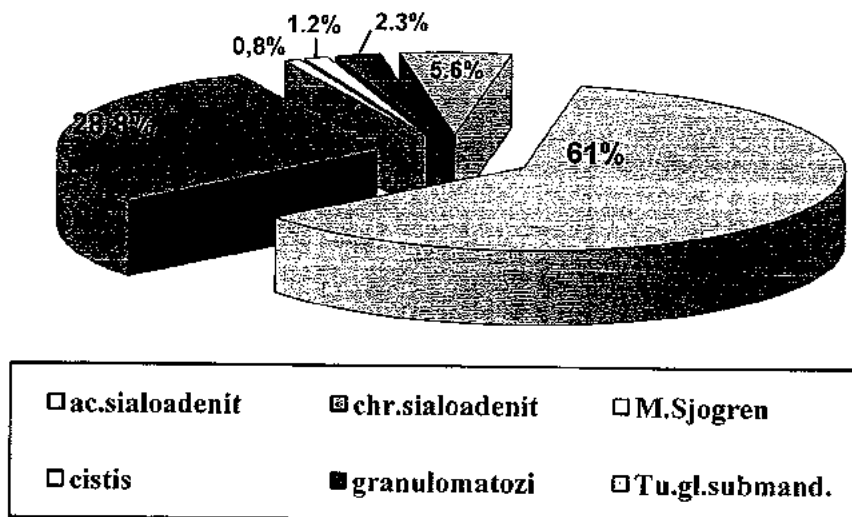
Испитуваната група на пациенти беше поделена во 6 ентитети според клиничките истражувања и US карактеристики

Табела бр. 9. Дистрибуција на испитаниците според дијагноза

	A	%
1.Ac. Sialoadenitis	294	61.3
2.Chr. Sialoadenitis	138	28.8
3.M. Sjogren( BLL)	4	0.8
4.Cyistis	6	1.2
5.Granulomatozi	11	2.3
6.Tu gl. ubmandibularis	27	5.6
<b>вкупно</b>	<b>480</b>	<b>100.0</b>

Крајната дијагноза вклучуваше инфламации кај 90%, автоимуни заболувања 0,8%, цисти 1,2%, грануломатози 2,3%,саливарни неоплазми 5,6%.

Графикон бр. 5. Дистрибуција на испитаниците според дијагноза

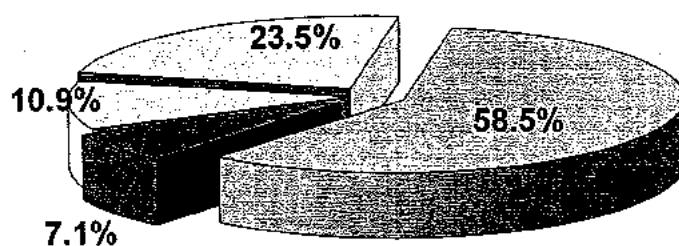


Анализата со Student - овиот t тест на пропорции покажа дека акутното воспаление на субмандибуларната жлезда статистички значајно повеќе се јавува во однос на хроничното за  $p = 0,0001$ .

Финалните анализи покажаа дека воспалителните процеси се значително доминантни во однос на другите заболувања во субмандибуларната регија , т.е. од вкупно 480 пациенти, воспалителните процеси беа застапени кај 432 пациенти (89,8%). Од нив 294 пациенти(68%)беа со акутни , а 138(32%) со хронични воспаленија на субмандибуларната жлезда.

Од вкупно 294 пациенти со акутно воспаление на жлездата, кај 172 (58.5%) беше дијагностицирана sialolithiasis, кај 21 (7.1%) sialodohiti, кај 32 (10.9%) sialoadenophlegмона, додека кај 69 (23.5%) лица воспалението на жлездата беше во склоп на други општи заболувања.

Графикон бр. 6. Дистрибуција на испитаниците со акутно воспаление субмандибуларната жлезда според дијагноза



ac.sialolithi sialodohiti sialoadenopatia opsti zaboluv.

Анализата со Student - овиот t тест на пропорции покажа дека акутното воспаление на субмандибуларната жлезда статистички сигнификантно почесто се јавува заради сијалолитијаза во однос на системските заболувања за  $p = 0,00013$ . Во однос на сите три други причини заедно, сијалолитијаза е статистички значајно почеста за  $p = 0,0047$ .

Од 69 лица со акутни сијалоаденити, кои беа во склоп на други системски пореметувања, 71%(49) пациенти покажаа ефикасност во спроведениот конзервативен третман, додека другите 29% (20 пациенти) по просечно  $2,5 \pm 0,9$  егзацербации преминаа во хроничитет. Времетраењето на симптомите кај последните беше просечно  $283,8 \pm 242,9$  дена (min = 30 д. max = 1054 д.), односно  $9,5 \pm 8,1$  месеци (min = 1 мес. max = 35 мес.). Најчеста причина беше нерегулирана гликемија кај 12(60%) од вкупно 20 лица, потоа дехидратација предизвикана од медикаменти за хипертонија кај 4(20%), хормонална терапија кај 1(5%), малнутриција кај 1(5%) и хипотиреоза кај 2(10%). Анализата покажа дека времетраењето и кај овие не корелира со појавата на хроничитет, што патохистолошки беше потврдено, по екстирпација на жлездите.

#### ЕКСТРАГЛАНДУЛАРНИ СИЈАЛОЛИТИ ЛОКАЛИЗИРАНИ ВО DUCTUS WARTHONI

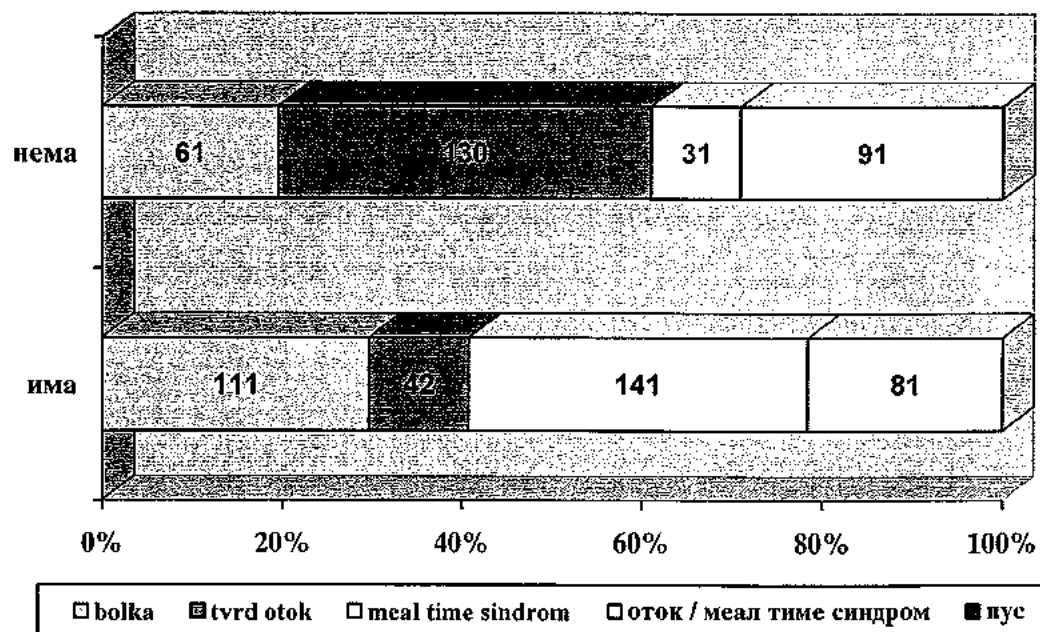
Кај останатите 172/од 294 (58,5%) пациенти со акутни воспаленија, беа дијагностицирани екстрагландуларни калкулуси во ductus Warthoni.

Времетраењето на симптомите кај нив беше просечно  $182,6 \pm 76,5$  дена ( $= 2$  д. max = 728 д.), односно  $6 \pm 2,5$  месеци (min = 2 дена. max = 24 мес.) "Meal to syndrom" беше регистриран кај 141 (82%) од пациентите.

Табела бр. 10. Дистрибуција на испитаниците со екстрагландуларна сијалолитијаза според симптоматологија

simptomi	ima	nema
bolka	111 (64.5%)	61 (35.5%)
manifesten tvrd otok	42 (24.4%)	130 (75.6%)
meal time sindrom	141 (82.0%)	31 (18.0%)
otok so meal time sindrom	81 (47.1%)	91 (52.9%)
drenirawe na pus	104 (60.5%)	68 (39.5%)

Графикон бр. 7. Дистрибуција на испитаниците со екстрагландуларна и интрагландуларна сијалолитијаза според симптоматологија



Постои статистички значајна разлика во однос на времетраењето на симптомите помеѓу екстрагландуларната и интрагландуларната сијалолитијаза ( $t = -3,008$ ;  $p = 0,0030$ ). Симптомите кај интрагландуларната, се развиваат многу по споро, отколку симптомите кај екстрагландуларната кои се и многу по бурни.

Табела бр. 11. Акутни егзацербации кај екстрагландуларна сијалолитијаза во корелација со хроничитет

ЕКСТРАГЛАНДУЛАРНА СИЈАЛОЛИТИЈАЗА	prosek	SD
akutni vospalenija	1.03	0.72
preminale vo hronicitet	2.5	0.51

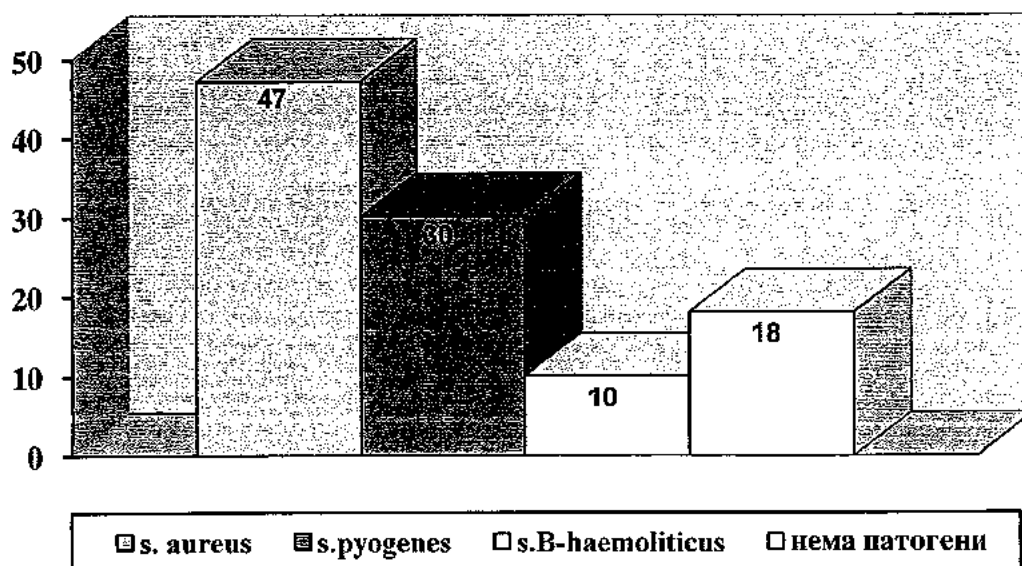
Кај екстрагландуларните сијалолити, кои завршија со компетен опоравок на жлездата, по трансоралната екстирпација на сијалолитите, имаше во просек  $1.03 \pm 0.72$  (1 - 2) акутни егзацербации, а кај оние кои преминаа во хроничитет (13 лица) имаше  $2.5 \pm 0.51$  (2 - 3) акутни егзацербации (min = 1 ; max = 3). Од вкупно 172 лица, кај 83 (48%) имало по 1, кај 42 (24%) по 2, а кај 9 (12%) лица по егзацербации (кај останатите пациенти немало ак. егзацербации).

Материјал за микробиолошка анализа беше земен од вкупно 105 (61) пациенти. Кај 47 (44.7%) лица причина за воспалението беше *staphylococcus aureus*, кај 30 (28.6%) лица *streptococcus pyogenes* - gr.A, кај 10 (9.5%) лица *streptococcus haemolyticus*, а кај 18 (17.2%) пациенти резултатите беа негативни.

Табела бр. 12. Дистрибуција на испитаниците со акутни воспаленија според микробиолошкиот наод

БАКТЕРИИ	A	%
<i>staphylococcus aureus</i>	47	44.7
<i>streptococcus pyogenes</i>	30	28.6
<i>streptococcus</i> $\beta$ -haemolyticus	10	9.5
nema patogeni	18	17.2

Графикон бр. 8. Дистрибуција на испитаниците со акутни воспаленија според микробиолошкиот наод



Анализата со Student - овиот  $t$  тест на пропорции покажа дека кај акутните воспаленија на субмандибуларната жлезда *staphylococcus aureus* статистички сигнификантно почесто се јавува во однос на *streptococcus pyogenes* за  $p = 0,0163$ , а во однос на *streptococcus*  $\beta$ -*haemoliticus* за  $p = 0,00001$ . *Streptococcus pyogenes* статистички значајно повеќе се јавува во однос на *streptococcus*  $\beta$ -*haemoliticus* за  $p = 0,0004$ .

Ултрасонографија и загризна Rtg-графија, беа направени кај 166 (97%) пациенти, од вкупно 172 со екстрагландуларни сијалолити, а сијалографијата кај 28 пациенти, со локализација на сијалолитите во задната третина на каналот.

Табела бр. 13. Локализација на детектираните екстрагландуларните сијалолити со ултрасонографија

ЛОКАЛИЗАЦИЈА	ултрасонографија		вкупно
	детектирани	недетектирани	
Предна третина	1 (1.5%)	66 (98.5%)	67 (100.0%)
Средна третина	72 (91%)	7 (9.0%)	79 (100.0%)
Задна третина	18 (90%)	2 (10.0%)	20 (100.0%)
вкупно	91	75	166

Ултрасонографијата детектира 72(91%) од сијалолитите во средна третина на каналот ;18( 90%) во задна третина, а само 1(1,5%) во предна /3 на каналот. Дуктална дилатација беше проследена кај 75% од пациентите кај кои се детектира сијалолитијазата.

Табела бр. 14. Локализација на детектираните екстрагландуларните сијалолити со загризна Ртг граfiја

локализација	загризна Rtg - grafija		вкупно
	детектирани	недетектирани	
Предна третина	65(97%)	2 (3%)	67 (100.0%)
Средна третина	76 (96%)	3 (4%)	79 (100.0%)
Задна третина	1 (5%)	19 (95%)	20 (100.0%)
вкупно	142	24	166

На загризната Rtg- grafija се детектира 76( 96%) од сијалолитите локализирани во средна/3 на каналот ; 65(97%) во предна третина, а само 5% задна третина.

За детекција на сијалолити во предна и средна третина златен стандард е загризна Rtg- граfiја.

Табела бр. 15. Локализација на детектираните екстрагландуларните сијалолити со сијалографија во задна третина

локализација	сијалографија		вкупно
	детектирани	недетектирани	
Задна третина	14 (70%)	6 (30%)	20 (100.0%)

Табела бр. 16. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографија во предна третина

УЛТРАСОНОГРАФИЈА ВО ПРЕДНА ТРЕТИНА	загризна ртг граfiја		вкупно
	Детектирани (+)	Недетектирани (-)	
Детектирани (+)	1	0	1
Недетектирани(-)	64	2	66
вкупно	65	2	67

Se = 1.5%; Sp = 1%; +PV = 1%; -PV = 3%

Резултатите покажуваат дека ултрасонографијата во предната третина нема дијагностичка вредност, односно екстрагландуларните сијалолити во оваа третина не се визуелизираат. (accuracy = 1,6%)

Табела бр. 17. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографија во средна третина

УЛТРАСОНОГРАФИЈА ВО СРЕДНА ТРЕТИНА	загризна Rtg grafija		вкупно
	Детектирани (+)	Недетектирани (-)	
Детектирани (+)	72	1	73
Недетектирани(-)	4	2	6
вкупно	76	3	79

Se = 94%; Sp = 67%; +PV = 98%; -PV = 33%

Резултатите покажуваат дека ултрасонографијата за средната третина има значајна дијагностичка вредност, односно екстрагландуларните сијалолити во оваа третина се визуелизираат со сигурност од 73% (accuracy = 73%).

За детекција на сијалолити во задна третина златен стандард е ултрасонографијата.

Табела бр. 20. Тест за сензитивност и специфичност на загризна Ртг граfiја во задна третина на каналот



ЗАГРИЗНА РТГ-ГРАФИЈА ВО ЗАДНА ТРЕТИНА	УЛТРАСОНОГРАФИЈА		ВКУПНО
	Детектирани (+)	Недетектирани (-)	
Детектирани (+)	1	0	1
Недетектирани(-)	17	2	19
вкупно	18	2	20

Se = 0,5%; Sp = 1%; +PV = 1%; -PV = 3%

Резултатите покажуваат дека загризна Ртг графија во задна третина не е дијагностичка вредност, односно екстрагландуларните сијалолити во оваа третина се визуелизираат, само доколку се големи и преминуваат во средна третина на каналот (accuracy = 0,9%).

Табела бр. 21. Тест за сензитивност и специфичност на сијалографија во задна третина на каналот

СИЈАЛОГРАФИЈА ВО ЗАДНА ТРЕТИНА	УЛТРАСОНОГРАФИЈА		ВКУПНО
	Детектирани (+)	Недетектирани (-)	
Детектирани (+)	14	0	14
Недетектирани(-)	4	2	6
вкупно	18	2	20

Se = 78%; Sp = 100%; +PV = 100%; -PV = 33%

Резултатите кај нашите пациенти покажуваат дека сијалографијата во задната третина има значајна дијагностичка вредност, во детектирање на екстрагландуларните сијалолити во оваа третина со сигурност од 78% (accuracy = 78%), а нивната големина утврдена на сијалограмите покажа дека е помала од 0,25 ± 0,05 cm, од нивната вистинска големина, измерена по екстирпацијата на сијалолитите.

Табела бр. 22. US во проследување на опоравок на жлездата

УЛТРАСОНОГРАФСКИ НАОД	ПРЕД ИНТЕРВЕНЦИЈА
Зголемена и хипоехогена	129 (78%)
Зголемена, хипоехогена со хетероген цртеж (нехомогена)	24 (14%)
Зголемена, хипоехогена со хетерогени лезии	13 (8%)

Ултрасонографијата на акутните воспаленија, причинети од сијалолитијаза, покажа дека жлездата е по форма округла и зголемена кај сите 166 пациенти. Зголемена и хипоехогена жлезда регистриравме кај 129 (78%) пациенти, хипоехогена жлезда со хетероген цртеж кај 24 (14 %), а хипоехогена жлезда со хетерогени лезии со различна големина кај 13 (8%). Дуктална дилатација беше проследена кај 124 (75%) пациенти.

Табела бр. 23. Сијалографија во проследување на опоравок на жлездата

СИЈАЛОГРАФСКИ НАОД	ПРЕД ИНТЕРВЕНЦИЈА
Глобуларна сијалектазија	2 (7%)
Прекин на арборизација	8 (28%)
Стеноза на каналот	3 (11%)
Проксимална дилатација на канален систем	15 (54%)
ВКУПНО	28 (100%)

Сијалографскиот наод покажува дека 2 (7%) од пациенти имале глобуларна сијалектазија; 8(28%) имале прекин на арборизација на каналниот систем; стенози -(стриктури имале 3(11%) и проксимална дилатација на каналот , пред сијалолитот кај 15 (54%). Тука треба да напоменеме дека, проксималната дилатација е присутна кај сите претходно наведени, а последната е само изолирана група на испитаници, во случаите каде не се присутни првите два вида на сијалографски наод.

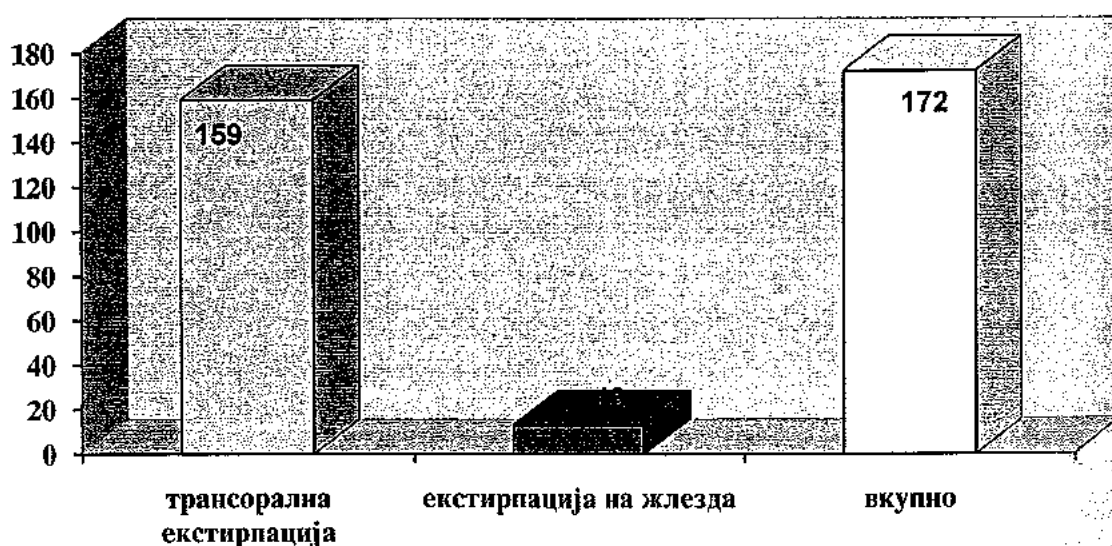
Компјутерската томографија - беше изведена кај 2 пациента, со големина на сијалолитите од 0,4cm. и 0,3 cm. во задната третина и не се визуелизираа на scan- ОВИТЕ.

Трансоралната екстирпација на екстрагландуларните сијалолити се покаж како најефикасна и сигнификантна метода во терапијата на дукталната сијалолитијаза. И покрај големата дијагностичка вредност на US, оклузалната Rtg-grafija и сијалографијата, сепак бимануелната палпација со која се утврдија 99% (171 од 172) од сијалолитите беше основен критериум за успешност на изведување на трансоралната екстирпација.

Табела. 24. Сигнификантноста на трансоралната екстирпација во терапијата на екстрагландуларната сијалолитијаза.

терапија	A	%
Трансорална екстирпација	159	92.5
Екстирпација на жлезда (премин во хроничитет)	13	7.5
вкупно	172	100.0

Графикон бр. 9. Сигнификантност на трансоралната екстирпација во терапијата на екстрагландуларната сијалолитијаза



Анализата со Student - овиот t тест на пропорции покажа дека во терапијата на екстрагландуларната сијалолитијаза, трансоталната екстирпација статистички сигнификантно почесто е метода на избор, во однос на екстирпацијата на жлездата за  $p = 0,000001$ . ( Многу голема значајност на разлики во однос на изборот на методата на третман )

Жлездата покажа голема регенеративна моќ , по отстранување на обструкцијата ,што се покажа на контролните ултрасонограми и сијалограми.

Табела бр. 25. УС во проследување на опоравок на жлездата

УС-НАОД	пред интервенција	по интервенција
Зголемена и хипоехогена	129 (78%)	0
Зголемена, хипоехогена со хетероген цртеж	24 (14%)	4 (2%)
Зголемена, хипоехогена со хетерогени лезии	13 (8%)	13 (8%)
Нормална ехотекстура	0	149 (90%)
вкупно	166 (100%)	166 (100%)

Контролните, во споредба со предоперативно изведените сонограми ( споредени и со здравата контролатерална жлезда), покажаа дека, кај 149 (90%) од вкупно 166 сонограми со верифицирана екстрагландуларна сијалолитијаза, се постигна комплетно враќање на нормална ехотекстура. Од 24 пациенти (14%), кои пред интервенција имале зголемена хипоехогена жлезда со хетерогени лезии , на контролните УС, жлездата останала само хипоехогена кај 4 пациенти(2%), но без понатамошни компликации. Останатите 13 пациенти (8%) кои и пред и постоперативно имале хипоехогена жлезда со хетерогени лезии наод на УС - се јавиле на нашата клиника , после 2 акутни егзацербации, со веќе хронични промени на жлездата и кај нив жлездта беше екстирпирана во втор акт.

Табела бр. 26. Сијалографија во проследување на опоравок на жлездата

СИЈАЛОГРАФСКИ НАОД	ПРЕД ИНТЕРВЕНЦИЈА	ПО ИНТЕРВЕНЦИЈА
глобуларна сијалектазија	2 (7%)	0
прекин на арборизација	8 (28%)	8 (28%)
стеноза на каналот	3 (11%)	3 (11%)
проксимална дилатација на канален систем	15 (54%)	0
вкупно	28 (100%)	11 (39%)

Контролни сијалограми беа изведени кај 28 пациенти, од кои кај 11 (39%) пациенти пред и пост оперативно, беа утврдени стенози и прекин на арборизација на каналот, т.е. веќе беа потврдени хронични промени. Овие 11 пациенти беа дел од оние 13 пациенти (7,5%) од 172, потврдени на сонограм со веќе потврдени хронични промени, кај кои беше екстирпирана жлездата во втор акт. Кај останатите, контролните сијалограми покажаа нормална проодност на каналниот систем и комплетен повраток на функцијата на жлездата.

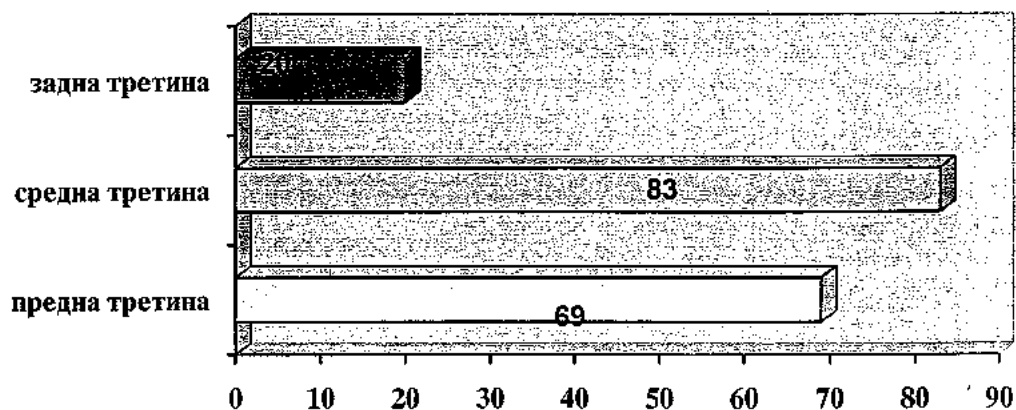
Со ова се потврдува дека жлездата има голема регенеративна моќ и по отстранување на обструкцијата, жлезденото ткиво комплетно се репарира кај 159 пациенти (92,5%).

По екстирпацијата на сијалолитите, се потврди нивната локализација претходно утврдена со дијагностичките модалитети.

Табела бр. 27. Локализација на екстрагландуларните сијалолити

локализација	А	%
Предна третина	69	40
Средна третина	83	48
Задна третина	20	12

Графикон бр. 10. Локализација на екстрагландуларните сијалолити



Кај најголем број од пациентите сијалолитите беа детектирани во средната третина од каналниот систем (48%). Од 13 пациенти, кај кои болеста попримила хроничен тек, кај 3 лица сијалолитите беа во предната третина, кај 6 лица во средната третина и кај 4 лица во задната третина од каналот. Анализата покажа дека не постои корелација помеѓу локализацијата на сијалолитите и појавата на хроничитетот ( $\chi^2 = 2,703$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,2587$ ).

Табела бр. 28. Локализација на екстрагландуларните сијалолити и нивни средни вредности по големина и форма

ЛОКАЛИЗАЦИЈА	ПАРАМЕТАР	ПРОСЕК	СД	MIN	MAX
Предна третина	должина	0,80	0,44	0,30	1,90
	ширина	0,40	0,15	0,20	0,80
Средна третина	должина	0,98	0,60	0,30	4,1
	ширина	0,43	0,15	0,20	0,80
Задна третина	должина	0,94	0,47	0,45	2,30
	ширина	0,52	0,11	0,30	0,70

Екстрагландуларните сијалолити, имаа просечната должина  $0,95 \pm 0,58$  см, а кај оние кои преминаа во хроничитет  $1,30 \pm 0,65$  см. Анализата покажа дека непостојат сигнификантни разлики во однос на должината на сијалолитите ( $t = -1,832$ ;  $p = 0,0711$ ). Екстрагландуларните сијалолити кај акутните воспаленија имаа

просечната ширина  $0.51 \pm 0.12$  см, а кај оние кои преминаа во хроничитет  $0.62 \pm 0.23$  см. Анализата покажа дека непостојат сигнификантни разлики во однос на ширината на сијалолитите ( $t = -1.565$ ;  $p = 0.0711$ ). Заклучуваме дека непостои асоцираност, односно корелација помеѓу големината на сијалолитите и појавата на хроничитет.

Формата на сијалолитите беше овална кај 69%; 31% округла; 89% беа мазни ивици, 11% ирегуларни.

Од вкупно 172 лица со екстраглануларни сијалолити, кај 20 (11.6%) беа дијагностицирани мултипли сијалолитијаза.

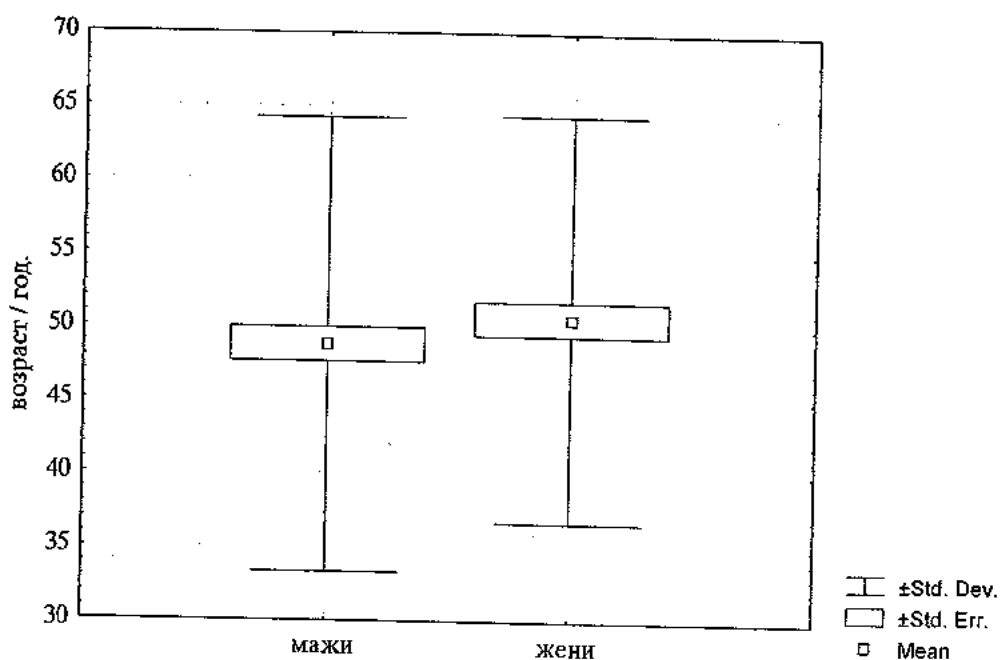
### СИЈАЛОЛИТИ ЛОКАЛИЗИРАНИ ВО ХИЛУСОТ НА ЖЛЕЗДАТА И ИНТРАГЛАНДУЛАРНО

Анализата на вкупно 275 пациенти со екстра и интраглануларна сијалолитијаза, покажа дека од нив 121 (43.9%) беа мажи и 154 (56.1%) жени, со средна возраст од 49,5 ( $SD=14,8$ ;  $min=12$ ;  $max=80$ ). Кај мажите просечната возраст изнесуваше  $48,7 \pm 15,4$  год., а кај жените  $50,5 \pm 13,8$  год.

Табела бр. 29. Средни вредности на возраста на испитаниците според пол

ПОЛ	ПРОСЕК	СД
мажи	48.7	15.4
жени	50.5	13.8

Графикон бр. 11. Средни вредности на возраста на испитаниците според пол



Анализата со Student - овиот t тест покажа дека не постои статистички сигнификантна разлика во возраста помеѓу мажите и жените со отокувања во субмандибуларната регија ( $t=-1,048$   $p=0,2951$ ).

Табела бр. 30. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографија во детекција на сијалолити во жлезда и хилусот

УЛТРАСОНОГРАФИЈА НА ЖЛЕЗДА	ОПЕРАТИВНО ИЗВАДЕНИ СИЈАЛОЛИТИ		ВКУПНО
	Детектирани (+)	Недетектирани (-)	
Детектирани (+)	40	0	40
Недетектирани (-)	3	60	63
вкупно	43	60	103

Se = 93%; Sp = 100%; + PV = 100%; - PV = 95%

Резултатите покажаа дека, ултрасонографијата за детекција на интрагландуларните сијалолити има значајна дијагностичка вредност, односно сијалолитите се визуелизираат со сигурност од 97% (accuracy = 97%).

Сијалографијата беше изведена кај 66(64%) пациенти, од кои, сијалолити во жлезда имаа 43пациенти, а со оваа дијагностика беа детектирани 38.

Табела бр. 31. Тест за сензитивност и специфичност на сијалографија во детекција на сијалолити во жлезда и хилусот

СИЈАЛОГРАФИЈА НА ЖЛЕЗДА	ОПЕРАТИВНО ИЗВАДЕНИ СИЈАЛОЛИТИ		ВКУПНО
	Детектирани (+)	Недетектиран и (-)	
Детектирани (+)	38	2	40
Недетектиран и(-)	5	21	26
вкупно	43	23	66

Se = 88%; Sp = 91%; + PV = 95%; - PV = 81%



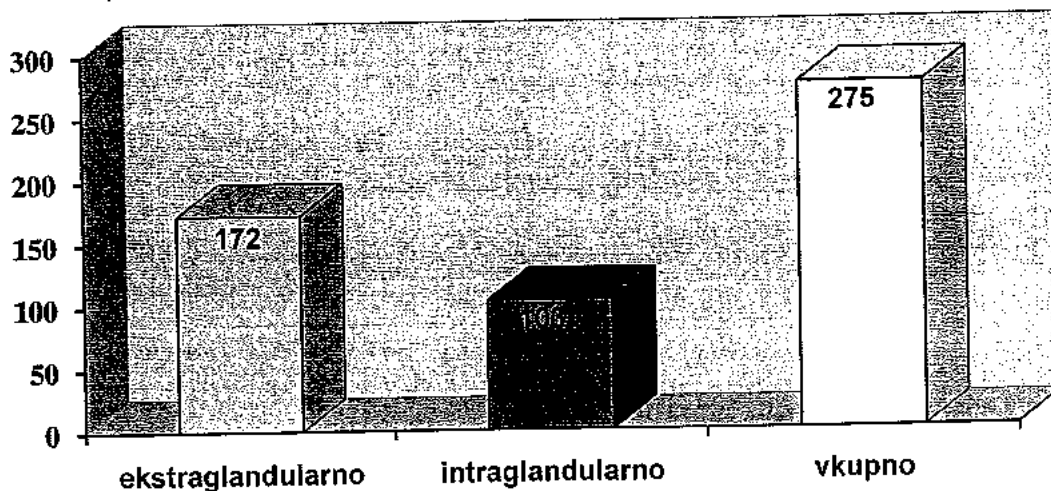
Резултатите покажуваа дека, сијалологијата за жлездата има значајна дијагностичка вредност, односно интраглануларните сијалолити се визуелизираат со сигурност од 89% (accuracy = 89%).

Вредноста на УС и сијалологијата во детекција на сијалолитите беше потврдена по екстирпација на жлездата.

Табела бр. 32. Екстраглануларна и интраглануларна сијалолитијаза

СИЈАЛОЛИТИЈАЗА	A	%
екстраглануларни	172	62.5
интраглануларни	103	37.5
вкупно	275	100

Графикон бр. 12. Екстраглануларна и интраглануларна сијалолитијаза

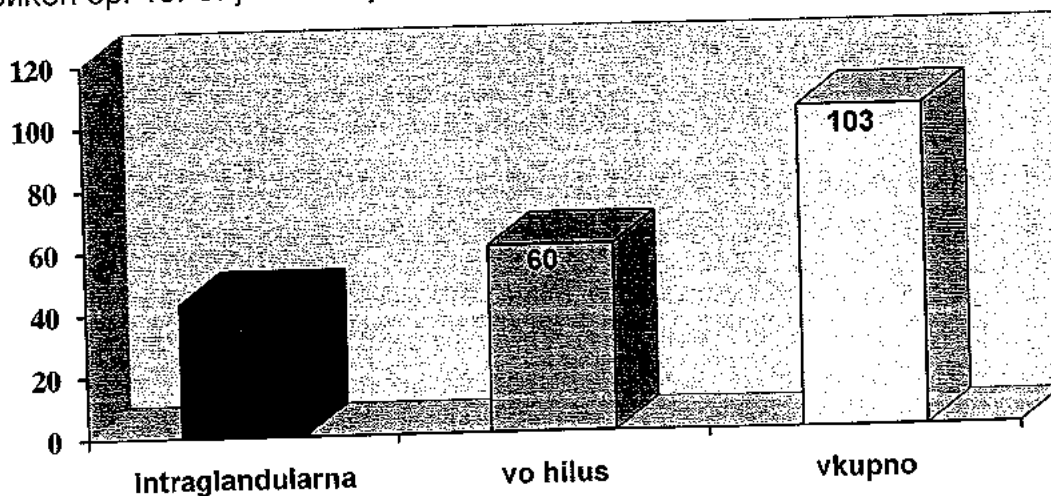


Екстраглануларна сијалолитијаза значајно почесто се јавува во однос на интраглануларна за  $p = 0,0001$ . Од вкупно 275 пациенти со сијалолитијаза, 172 (62,5%) се екстраглануларни, а 103 (37,5%) се локализирани во хилусот и паренхимот на жлездата.

Табела бр. 33. Сијалолитијаза локализирана интраглануларно и во хилус

СИЈАСОЛИТИЈАЗА	A	%
интраглануларна	43	41.7
хилус	60	58.3
вкупно	103	100

Графикон бр. 13. Сијалолитијаза локализирана интрагландуларно и во хилус



Сијалолитијазата локализирана во хилус значајно почесто се јавува во однос на интрагландуларна за  $p = 0,0181$ .

Од 138 пациенти со хроничен сиалоаденит, 103 пациенти (75%) се последица на обструкција на каналниот систем со сијалолити. Калкулусот кај овие се наоѓаше интрагландуларно кај 43(41.7%) или на самиот почеток во хилусот на жлездата кај 60(58.3%), што беше предуслов за иреверзибилни промени на жлездата. Овие резултати беа потврдени по екстирпацијата на жлездата.

Времетраењето на симптомите кај овие пациенти изнесуваше просечно  $955 \pm 610$  дена ( $35 \pm 24$  месеци),  $\text{min} = 7$  дена, а  $\text{max} = 20$  години.

Кај 13(12.6%) лица од овие 103, претходно е беше изведена трансорална екстирпација на сијалолитите.

Табела бр. 34. Средни вредности на сијалолитите во жлезда и во хилус / cm

ЛОКАЛИЗАЦИЈА	ПРОСЕ К	СД	MIN	MAX
жлезда/должина	2.9	1.5	0.5	10.0
жлезда/ширина	1.38	0.23	0.40	1.90
хилус/должина	0.80	0.61	0.20	2.5
хилус/ширина	0.48	0.35	0.20	1.6

Сијалолитите во хилусот беа помали, во однос на интрагландуларните сијалолити, а нивната локализацијата интрагландуларно и во хилусот на жлездата, сама по себе беше предуслов за жлездена екстирпација.

Акутни егзацербации просечно  $1.9 \pm 1.2$  (2 до 3) (min = 0; max = 5), повторно се потврдија како значаен параметар во појавата на хронични ирверзибилни промени на жлездата .

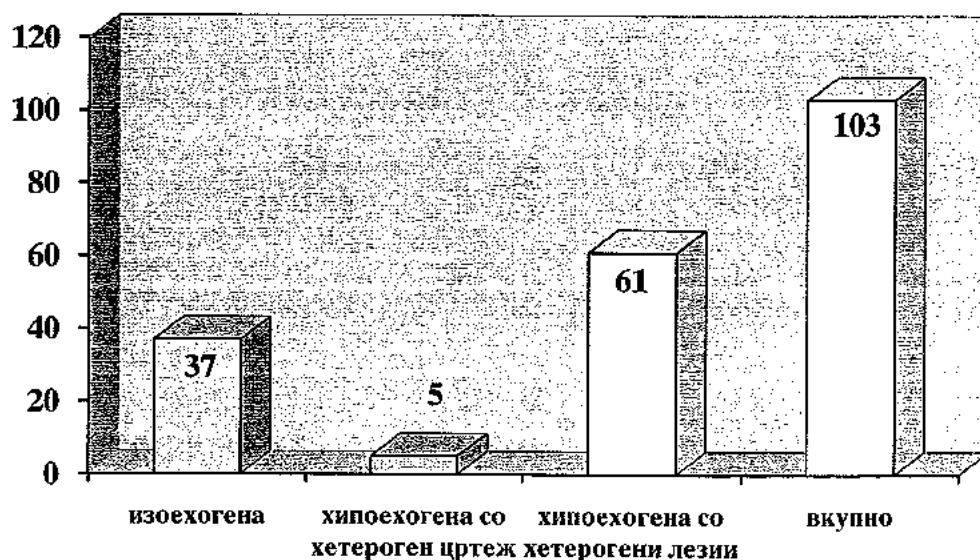
Табела бр. 35. Ултрасонографски карактеристики на хроничните воспаленија последица на сијалолитијаза

ПАРАМЕТАР НА ЖЛЕЗДАТА	US КАРАКТЕРИСТИКИ	A	%
ГОЛЕМИНА	атрофична	5	5
	зголемена	64	63
	нормална	33	32
ФОРМА	округла	16	15
	овална	86	84
ЕХОТЕКСТУРА	хипоехогена со хетероген цртеж	5	5
	хипоехогена и нехомогена	42	41
	хипоехогена со хетерогени лезии	61	59
	дуктална дилатација	66	64

Сите жлезди се прикажаа со 3 вида на ехотекстура: хипоехогена со хетероген цртеж кај 5%; хипоехогени и нехомогена 42% и хипоехогена со хетерогени лезии кај 61%.

Дуктална дилатација беше најдена кај 64% од вкупно направените сонограми, што се потврди и на сијалографијата.

Графикон бр. 14. Ултрасонографски карактеристики на хроничните воспаленија последица на сијалолитијаза

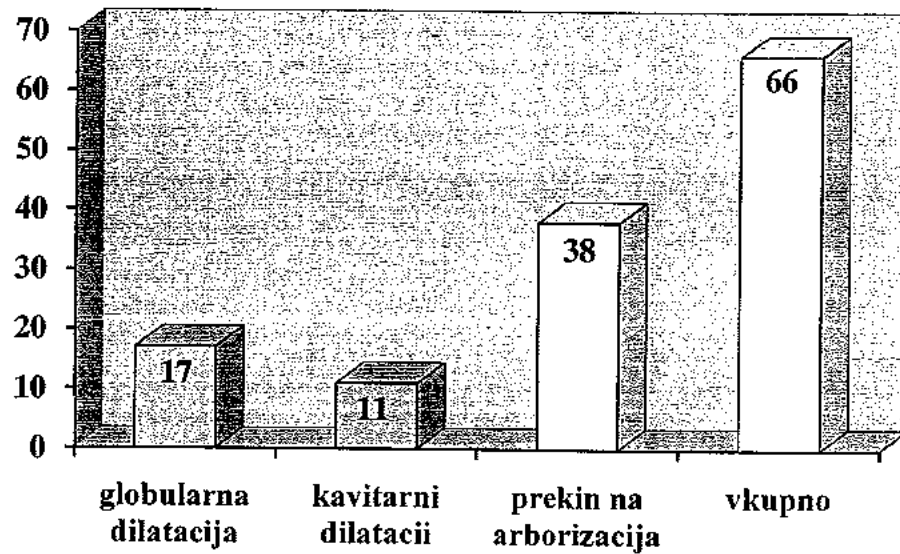


Се покажаа варијации во големината на жлездите измерена во нивниот максимален лонгитудинален пресек: атрофични беа (5%), со нормална големина (32%) и зголемени (64%). Нивната површина беше рамна кај 27%, ка 73% лобулирана. Формата на 16% екстирпирани жлезди беше округла, овална кај 84%

Табела бр. 36. Промени на каналниот систем според сијалограмите

СИЈАЛОГРАФСКИ НАОД	A	%
глобуларна дилатација	17	25.7
кавирарни дилатации	11	16.7
прекин на интрагландуларна арборизација со проксимална дилатација	38	57.6
вкупно	66	100.0

Графикон бр. 15. Промени на каналниот систем според сијалограмите



Во зависност од промените на каналите на сијалограмите беше најдена Глобуларна дилатација (сиалектазии 1-2 мм )кај 17(25%),кавитарни дилатации кај 11(16,7%)прекин на интрагландуларна арборизација со проксимална дилатација 38(57,6%)

Табела бр. 37. Тест за сензитивност и специфичност на ортопантограм во детекција на сијалолити во жлезда

ПАНОРАМА НА ЖЛЕЗДА	ОПЕРАТИВНО ИЗВАДЕНИ СИЈАЛОЛИТИ		ВКУПНО
	Детектирани (+)	Недетектирани (-)	
Детектирани (+)	16	0	16
Недетектирани(-)	2	2	4
вкупно	18	2	20

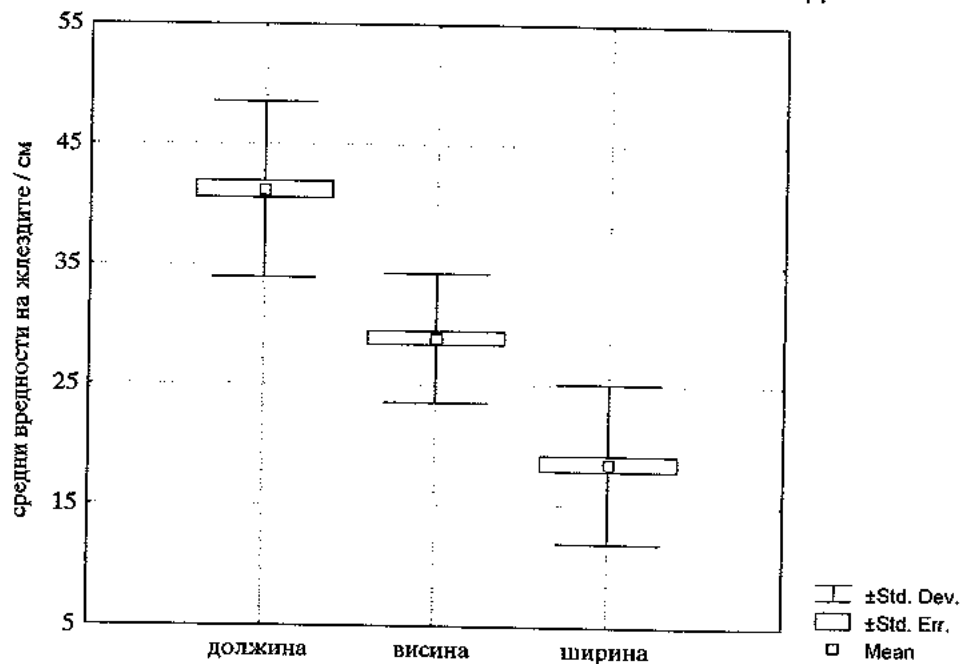
Se = 88%; Sp = 100%; + PV = 100%; - PV = 50%

Резултатите покажува, дека панорамата за жлездата има значајна дијагностичка вредност, односно интрагландуларните сијалолити се визуелизираат со сигурност од 84% (accuracy = 84%).

Табела бр. 38. Средни вредности на параметрите на извадените жлезди

ЕКСТИРПИРАНИ ЖЛЕЗДИ	PROSEK	SD	MIN	MAX
должина/мм	41.2	7.3	25.0	65.0
висина/мм	28.9	5.4	18.0	50.0
ширина/мм	18.5	6.6	2.0	50.0

Графикон бр. 16. Средни вредности на параметрите на извадените жлезди



Се покажа дека постојат варијации во големината на екстирпираниите жлезди. Максималната големина изнесуваше 65X50x50, а минималната 25X18X20мм. Формата на 16% екстирпирани жлезди беше округла, овална кај 84%.

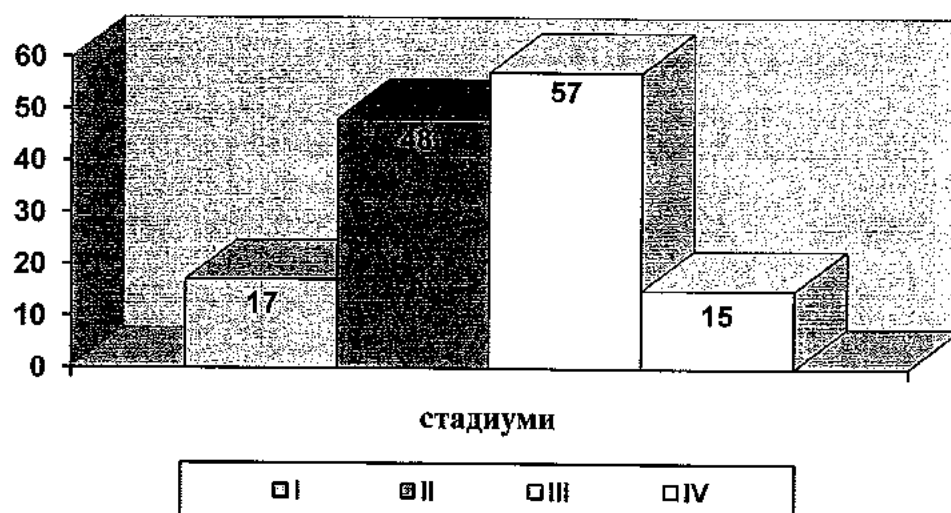
КТ. Беше изведена кај 8 пациенти, од нив кај 6 беа детектирани сијалолити; 2 во хилус(25%) и 4 (75%) интрагландуларни(асцијусу 75%);

Патохистолошката верификација ни го потврди степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди како последица на сијалолитијазата.

Табела бр. 39. Патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди

СТАДИУМ СПОРЕД SEIFERT STAGING SYSTEM	A	%
I	17	12.4
II	48	35.0
III	57	41.6
IV	15	11.0
ВКУПНО	137	100.0

Графикон бр. 17. Патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди



Најголем број на екстирпирани жлезди беа во II и III стадиум според Seifert staging system-от.

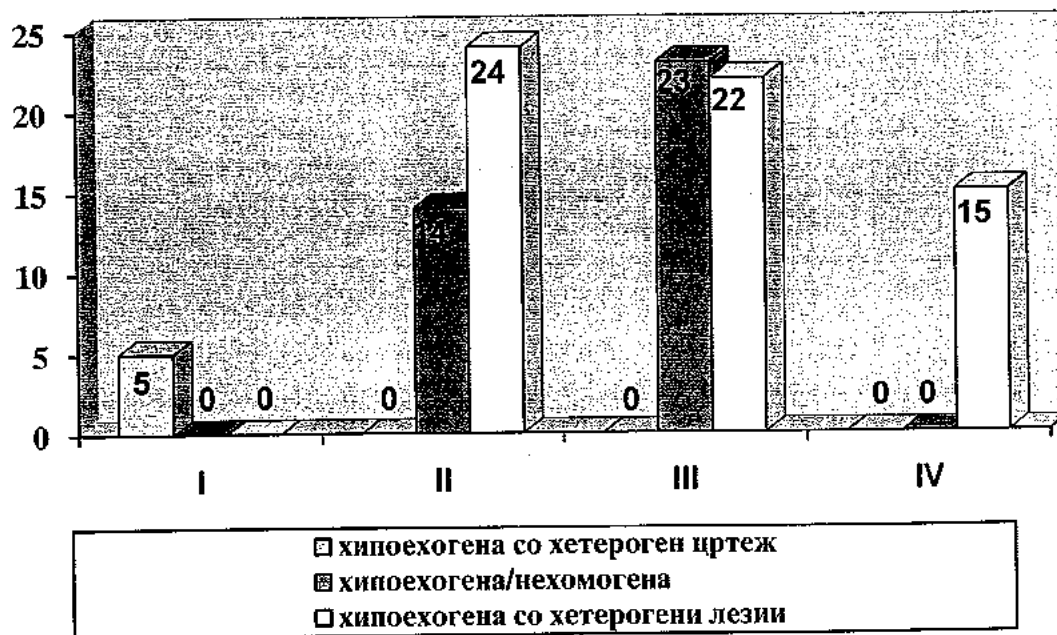
Помеѓу степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди и бројот на акутни егзацербации постои јака корелација, односно кај пациентите кај кои степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди е поголем се регистрираат и поголем број на егзацербации ( $\chi^2 = 33,18$   $df = 18$   $p = 0,0158$ ).

Постојат статистички значајни разлики помеѓу степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди во зависност од возраста на пациентите. Кај возрасните групи над 60 години морфолошките промени се од повисок степен. (Mann-Whitney U Test:  $Z = -2,351$   $p = 0,0187$ ).

Табела бр. 40. Корелација помеѓу патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди и ултрасонографскиот наод

СТАДИУМИ ПО SEIFERT	УЛТРАСОНОГРАФСКИ НАОД			
	Хипоехогена со хетероген цртеж	Хипоехогена и нехомогена	Хипоехогена со хетерогени лезии	вкупно
I	5	0	0	5
II	0	14	24	38
III	0	23	22	45
IV	0	0	15	15
вкупно	5 (5%)	37 (36%)	61 (59%)	103 (100%)

Графикон бр 18. Корелација помеѓу патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди и ултрасонографскиот наод





Постои корелација помеѓу патохистолошката верификација на степенот морфолошките промени на екстирпираните жлезди и ултрасонографскиот на кај екстрагландуларните сијалолитијази ( $\chi^2 = 22,780$   $df = 9$   $p = 0,0067$ ).

Табела бр. 41. Корелација помеѓу патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираните жлезди и сијалограмите

ПАТОХИСТОЛОШКИ СТАДИУМИ ПО SEIFERT	СИЈАЛОГРАМИ			
	глобуларна дилатација	кавитарна дилатација	прекин на интрагландуларна арборизација со проксимална дилатација	вкупно
I	5	0	5	10
II	12	5	13	30
III	0	6	5	11
IV	0	0	15	15
<b>вкупно</b>	<b>17 (26%)</b>	<b>11 (17%)</b>	<b>38(57%)</b>	<b>66 (100%)</b>

Графикон бр. 19. Корелација помеѓу патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираните жлезди и сијалограмите



Не постои корелација помеѓу патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди и наодот на сијалограмите кај екстрагландуларните сијалолитијази ( $\chi^2 = 16,09$   $df = 12$   $p = 0,0,1870$ ).

Патохистолошката верификација на сите екстирпираниите жлезди (вкупно 137), ја потврди оправданоста на нивната екстирпација, според наодот на степенот на фиброзни промени, а воедно беше потврдена и нивната клиничката дијагноза.

Од вкупно 137 пациенти со екстирпирани жлезди поради хронични промени, крајната дијагноза вклучуваше 103 пациенти (75%) последица на сијалолитијазата, 8 пациенти (6%) беа со Dg: Sialoadenosis, што и патохистолошки беше потврдено. Од останатите (19%) 26 пациенти, патохистолошки беше потврди клиничката дијагноза Dg: Sialoadenitis chr. gl. submandibularis кај 24 пациенти. Останатите 2 пациента беа патохистолошки верифицирани со Dg : MESA ( chronic myoepithelial sialoadenitis).

## 5. ДИСКУСИЈА

Статистичката анализа на 480 пациенти со отекувања во субмандибуларната регија, покажа дека нема сигнификантна разлика во дистрибуција на испитаниците според полот, а просечна возраст беше 38 год., со времетраење на симптомите од 2 дена до 6 години.

Клиничките манифестации на заболувањето, исцрпно земената анамнеза и клинички испитувања, се покажаа како важен параметар во прелиминарното поставување на дијагнозата и вовед во спроведување на дијагностичкиот протокол (алгоритам) за секоја патологија одделно (Myers<sup>46</sup>, 2007; Popovski<sup>55</sup>, 2005).

Тежината на клиничката слика кај сите пациенти со сијаломегалии е полиморфна и не корелира со тежината на болеста. Најдраматична симптоматологија беше присутна кај акутните воспаленија, проследени со болка кај 100% и манифестен тврд оток кај 100% од пациентите, понекогаш со флукуација (5%) и дренирање на пус или заматена салива низ орефициумот на Вартоновиот канал кај 71%. Присуството на интермитентни болни отекувања „meal time sindrom“ кај 82%, сугерираше на присуство на обструкција на каналниот систем со сијалолити. Кај хроничните сиалоаденити отокот беше дискретен и тврд кај 65%, а останатите 36% со евидентно зголемена, тврда жлезда. Обостраното отекување на субмандибуларните жлезди беше присутно кај 85% од суспектните пациенти за сиалоаденоза, кај останатите 15% со еднострано отекување; безболан и тестест оток кај сите BLL. Кај малигните неоплазми и грануломатозите отокот беше тврд и индуриран, а во касниот стадиум на болеста неретко и со улцерации и болка. Појавата на болка кај овие пациенти сугерираат на малигнитет кај 72% од пациентите. Овие наши резултати се во согласност со резултатите на Lawlani<sup>32</sup>, 2007; Myers<sup>46</sup>, 2007 кои покажуваат дека симптоматологијата на сите заболувања е унифицирана, со безначајни варијабли во процентуалната застапеност.

Ултрасонографијата, покажа голема прецизност во дистингија и детекција на туморските и нетуморските заболувања кај сите б-ентитета на заболувања на субамндибуларната жлезда: Ac. sialoadenitis кај 294 пациенти (61.3%); Chr. Sialoadenitis кај 138 (28.8%); M. Sjogren (BLL) кај 4 пациенти (0.8%); Cystitis кај 6 (1.2%); Granulomatozi 11 (2.3%); Tu gl. submandibularis кај 27 пациенти (5.6%).

Нивното дијагностичко проследување беше за секоја патологија одделно.

Од туморските заболувања, во најголем број беа застапени бенигните тумори кај 88.9%, а малигни неоплазми 11.1%, што не се совпадна со наодите на Alyas<sup>2</sup> и сор., 2005 кој утврдил висок процент на малигна инциденца од 50%; Mc Entree<sup>40</sup>, 2005 дури и 63%. US, CT и цитолошката анализа, во поставување на клиничката дијагноза, покажаа голема прецизност, слични наоди објавил и Scott<sup>59</sup>, 2002. Оперативниот третманот беше дефинитивен во првиот акт, без појава на локални рецидиви или малигна трансформација особено за плеоморфниот аденом, а сите клинички дијагнози беа потврдени патохистолошки (Rapidis<sup>57</sup> 2009). Кај пациентите постоперативно, не беа проследени компликации

или појава на рецидиви и метастази, иако за малигните неоплазми прогнозата е со пролонгиран тек.

Крајната дијагноза за сите останати нетуморските заболувања беше базирана на резултатите од дијагностичките методи за секоја патологија поединечно.

За нетуморските заболувања дијагностичките модалитети покажаа голема сензитивност во дијагностиката, што е од есенцијално значење во правилниот избор на терапискиот протокол.

Нетуморските лезии 151 (31%) од вкупните 480 пациенти, беа одговорни за хируршка екстирпација на жлездата, а нивната клиничка дијагноза беше патохистолошки потврдена.

Иако BLL се резервирани за паротидната жлезда, сепак беа проследени и кај субмандибуларната жлезда кај 0,8% случаи. Нивната дијагностичко проследување се покажа со голема прецизност; сиалографија со вредност 90% (златен стандард), во однос на US (82%), што е во согласност со истражувањата на Klark<sup>30</sup> и соp., 2001; Niemela<sup>49</sup>, 2004. Сиалохемиските промени во саливата кај Sjogren Sy., покажа јасно зголемување на нивото на натриум, хлориди, фосфати и амилаза, но не и на тотални протеини што е карактеристично за хроничниот сиалoadенитис. Исто така и серолошката анализа и биопсија на лабијалните жлезди покажаа висок потенцијал во дијагностиката на SSA и SSB пациентите, кои понатаму беа конзервативно третирани на Клиниката за Реуматологија.

Ни појавата на грануломатозите (TBC, актиномикоза и саркоидоза) кај 2,3% од пациентите во оваа регија, не беше занемарлива, а нивните микробиолошки, US, Rtg-pulmo, КТ и цитолошки проследувања, покажаа висока вредност во поставување на дијагнозата. Третманот вклучуваше пеницилинска терапија за актиномикозите; туберкулостатици за TBC; кортикостероидна терапија за саркоидозите, кај дел 36% и хируршка екстирпација за потврдување на дијагнозата (Adeyemo<sup>1</sup>, 2008).

Цистите, проследени на УС со вредност 98%, потврдени со аспирационна биопсија, беа хируршки отстранети.

Финалните анализи покажаа дека воспалителните процеси се значително доминантни кај 89,8%, од вкупните заболувања во субмандибуларната регија, а обструкциите на каналниот систем со сијалолити беше причина кај (63,7%) од пациентите за појавата на акутни и хронични сијалoadенити. Во податоците од литературата овој процент е приближно ист со нашите наоди (65%-Malhotra<sup>34</sup> и соp., 2005; 68,5%-Andretta<sup>3</sup>, 2005; 55%-Zenk, 2001; 73,2%-Ngu<sup>50</sup> и соp., 2007).

Акутните сијалoadенити кои беа дијагностицирани во склоп на други системски пореметувања, покажаа ефикасност во спроведениот конзервативен третман кај 71%; додека другите 29%, по просечно  $2,5 \pm 0,5$  егзацербации преминаа во хроничитет. Времетраењето на симптомите кај последните беше просечно  $283,8 \pm 242,9$  дена ( $SD = 9,5 \pm 8,1$  месеци; min = 3 мес. max = 35 мес.), а најчеста причина беше нерегулирана гликемија кај 12 (60%) од вкупно 20 лица, потоа дехидратација предизвикана од медикаменти за хипертонија кај 4 (20%), хормонална терапија кај 1 (5%), малнутриција кај 1 (5%) и хипотиреоза кај 2 (10%).

Анализата покажа дека времетраењето и кај овие не корелира со појавата на хроничитет, што патохистолошки беше потврдено, по екстирпација на жлездите. Останатите 172 пациенти (58,5%) беа последица на обструкција на каналниот систем со сијалолити, локализирани екстрагландуларно (во предната, средната или задната третина на каналот).

#### ЕКСТРАГЛАНДУЛАРНИ СИЈАЛОЛИТИ ЛОКАЛИЗИРАНИ ВО DUCTUS WARTHONI

Brook<sup>10</sup>, 2002, ја потенцирал полимикробната природа на акутниот обструктивен сијалоаденит со доминација на аеробните бактерии *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*; потоа анаеробите (*G-* бацили *Prevotella* и *Fusobacterium*). Нашите резултати, покажаа дека најчест причинител за акутните воспаленија и егзацербации, беше *Staphylococcus aureus* кај 44.7%, потоа *Streptococcus pyogenes* – gr.A кај 28.6%, кај 9.5% и *Streptococcus beta-haemolyticus*.

Дијагностичките модалитети покажаа висока прецизност во детекција и локализација на екстрагландуларната сијалолитијаза, што е од есенцијално значење во правилниот избор на терапискиот протокол (Popovski<sup>55</sup>, 2005).

Ултрасонографската евалуацијата на 166 сонограми, покажа дека ултрасонографијата има голема вредност во детекцијата на сијалолитите, мониторирање на прогресија на заболувањето, како и во проследување на опоравок на жлездата по екстирпација на екстрагландуларните сијалолити. Резултатите покажаа дека ултрасонографијата за детекција и локализација на сијалолитите во предната третина на каналот нема дијагностичка вредност (accuracy = 1,6%), но затоа пак тие покажуваат дуктална дилатација кај 75% од пациентите, што се совпадна со резултатите на Yoon<sup>69</sup>, 2008. Другите автори пријавуваат дуктална дилатација кај 65% (Alyas<sup>2</sup>, 2005; Botsios<sup>9</sup>, 2001; Drage<sup>17</sup>, 2002) што веројатно се должи на помала просечна големина на сијалолитите во нивните студии<sup>3,7,11,61,63</sup>. Во детекција на сијалолити во средната третина, ултрасонографијата има значајна дијагностичка вредност (accuracy = 73%); а за задната третина ултрасонографијата е златен стандард (Cappacio<sup>12</sup>, 2007; David<sup>15</sup>, 2000; Gritzman<sup>23</sup>, 2003).

Во истражувањето на вредноста на US, добивме сензитивност 94%, специфичност 67%, позитивна предиктивна вредност од 98% и негативна предиктивна вредност од 33%. Не детектираните сијалолити беа помали од 0,2 cm. и не се видливи поради отсуство на нивната постериорна сенка (Gritzman<sup>23</sup>, 2003; Zenk<sup>72</sup>, 2005). Во податоците од литература вредностите за сензитивноста на US се движат од 84% до 96%<sup>9,39,23,2</sup>, за специфичноста од 45% до 76.%<sup>56,9,16,2</sup>, за позитивната предиктивна вредност од 82% до 100%<sup>16,56</sup>.

Анализите на ехотекстурата на афектираните жлезди, ја рефлектираше прогресијата на болеста низ разни стадиуми; од почетна инфламација со хипоехогена зголемена жлезда, потоа хипоехогена со хетероген цртеж,

изоехогена и нехомогена и во крајниот фиброзен стадиум со хипоехогени лезии, со различни големини (Osailan<sup>51</sup>, 2005 ; Ottaviani и соп<sup>53</sup>, 2004). Нашите резултати покажаа дека жлездите се зголемени и округли по форма кај сите 166 (100%) пациенти , хипоехогени кај 91(55%), со хетероген цртеж кај 62 (37%) и со појава на хетероеогени лезии со различни големини кај 13 пациенти (7,5%) .

Предоперативната појава на хипоехогено зголемување на жлездите кај 91пациент (55%) и хетероген цртеж кај 62(37%) , по екстирпацијата на калкулусите (постоперативно), на контролните сонограми покажаа враќање на нормална ехотекстура . Овие пациенти беа без знаци и симптоми на заболувањето , следните 6 месеци по интервенција, што значи комплетно излекувани.

Кај останатите 13 пациенти (7,5%), постоперативно обструктивните симптоми сеуште постоеја . Нивните ултрасонографски карактеристики пред и постоперативно прикажаа хипоехогена жлезда со хетерогени лезии. Тие се јавиле на нашата клиника , после 2 акутни егзацербации, со веќе хронични промени на жлездата, а овие наоди беа потврдени со фактот дека сите пациенти чија ехотекстура беше хипоехогена и со хетероехогени лезии со различна големина, пред и пост оперативно, завршија со екстирпација на жлездата.

Со ова се потврди дека жлездата има голема регенеративна моќ и по отстранување на обструкцијата , жлезденото ткиво комплетно се репарира кај 159 пациенти (92,5%), што беше потврдено на контролните ултрасонографии .

Дуктална дилатација беше потврдена кај 124 (75%).

#### Загризна (оклузална ) Ртг граfiја

Нашите резултати покажаа многу поголема вредност 96% т.е загризната Ртг-графија е златен стандард за детекција на сијалолити во предна и средна третина на каналот,а за задната третина нема дијагностичка вредност. (accuracy = 0,9%) Se = 0,5%; Sp = 1%; + PV = 1%; - PV = 1%. Останатите 4% се органски калкусуци ( радиолуцентни) и невидливи на загризната Ртг, но се достапни на палпација. Нашите наоди видно се разликуваат од другите објавени во литературата. Marchal<sup>21</sup>, 2003, утврди дека 20%од екстрагландуларните сијалолити се радиолуцентни ; Сарaccio<sup>12</sup> 2007- 15%; а David<sup>15</sup>, 2000 дури и 35% цит. -"поради што оваа метода за скрининг на сијалолитите треба да се користи само кога не се достапни другите методи", што не се потврди и во нашата студија. Заеднички став беше бимануелната палпација како важен параметар за успешност на интервенција.

#### Сијалографијата

Беше изведена кај 28 пациенти пред и постоперативно, со локализација на сијалолитите само во задна третина на каналот и во латентна фаза. Останатите екстрагландуларни сијалолити, беа потврдени со US и загризна Ртг и затоа не беа сијалографски проследени.

Анализите покажаа, дека сијалографијата во задната третина има значајна дијагностичка вредност, односно екстрагландуларните сијалолити во оваа третина се визуелизираат со сигурност од 78% (accuracy = 78%). Se = 78%; Sp = 100%; + PV = 100%; - PV = 33%

Во податоците од литература сензитивноста на сијаграфијата за екстрагландуларни сијалолити се движат од 64% до 82%<sup>15,39,40</sup>, за специфичноста од 87% до 100%<sup>15,39,40,11</sup>, за позитивната предиктивна вредност од 96% до 100%<sup>16,56,11</sup>.

Предоперативниот сијалографски наод, покажа дека; 2 пациенти (7%) имале глобуларна сијалектазија; 8(28%) имале прекин на арборизација на каналниот систем; стенози -стриктури имале 3(11%) и проксимална дилатација на каналот, пред сијалолитот кај 15 (54%). Треба да нагласиме дека, проксималната дилатација беше присутна кај сите претходно наведени, а последната е само изолирана група на испитаници, во случаите каде не се присутни првите два вида на сијалографски наод.

Сијалографските наодите на Carraccio<sup>12</sup>, 2007 потврдиле дека стенозите кај 3% од пациентите со рекурентни субмандибуларни отекувања се причина за екстирпација на субмандибуларната жлезда. Стриктурите на каналите на субмандибуларната жлезда, се јавуваат значително по ретко отколку кај паротидната жлезда 26% (Varghese<sup>68</sup>, 2001).

Резултатите од контролните сијалограми, покажаа дека кај 11 (39%) пациенти пред и пост оперативно, беа утврдени стенози и прекин на арборизација на каналот, т.е. веќе беа потврдени хронични промени. Овие 11 пациенти беа дел од оние 13 пациенти (7,5%) од 172, потврдени на сонограмите со веќе хронични промени, кај кои жлездата беше екстирпирана со втор акт. Останатите контролните сијалограми кај 55% од пациентите покажаа нормална проодност на каналниот систем и комплетен повраток на функцијата на жлездата. (David<sup>15</sup>, 2000- 72%; Marshal<sup>39</sup>, 2001-81%; Mc Entrée<sup>40</sup>, 2005- 86%; Brown<sup>11</sup>, 2006).

Со ова се потврди дека жлездата има голема регенеративна моќ и по отстранување на обструкцијата, жлезденото ткиво комплетно се репарира кај 159 пациенти (92,5%), што беше потврдено со контролните сијалограми.

КТ- не се покажа како адекватна процедура во дијагностика на сијалолитите, бидејќи не ја прецизира нивната локализацијата, ниту пак абнормалностите на каналниот систем. Нејзина имплементација во дијагностичкиот протокол, има бенефит само во случаи каде пресеците на CT scan-овите се прават на 0,1 cm, што не беше потребно, бидејќи сијалолитите веќе беа детектирани со останатите достапни методи (Mandel<sup>37</sup>, 2000).

Само адекватната дијагностика (спроведена според дијагностичкиот протокол) и навремено спроведена терапија, т.е. екстирпација на сијалолитот во раната фаза на болеста, води до комплетна ремисија на симптомите на сијалолитијазата, како трајно решавање на можните компликации (цит по – Popovski<sup>55</sup>, 2005).

ТРАНСОРАЛНАТА ЕКСТИРПАЦИЈА на екстрагландуларните сијалолити се покажа како најефикасна и сигнификантна метода во терапијата на дукталната сијалолитијаза, со приоритетот на сочувување на жлездата и нејзината функција. Анализата со Student - овиот t тест на пропорции покажа дека во терапијата на екстрагландуларната сијалолитијаза, трансоталната екстирпација статистички сигнификантно е позначајна метода на избор, во однос на екстирпацијата на жлездата за  $p = 0,000001$ -многу голема значајност на разлики во однос на изборот на методата на третман.

"Во литературата се опишани две техники за трансорална екстирпација. McGurk и Carraccio го презервираат целиот Вартонов канал, со тоа што ја прават инцизијата директно над палпабилниот сијалолит, а потоа поставуваат дренаж или Surgicel на местото на инцизија. За разлика од нив Zenk, предлага екстендирана инцизија од папилата па се до ниво на хилусот, а по вадење на сијалолитот прави марсупиелизација на каналот само во хиларниот регион, со цел да се превенираат стенози на каналот. Успешноста на трансоралната екстирпација во отстранување на сијалолитите е 82- 98%. Пост оперативните компликации, вклучувале повреди на лингвалниот нерв кај 1%, отекување во подот на устата кај 5%, ранули кај 2%, стриктури кај 5% и пост оперативни инфекции кај 5 пациенти" – (цит по Carraccio<sup>12</sup>,2007). Нашите искуства покажуваат само постоперативни инфекции кај мал број, кои беа санирани со антибиотска терапија.

И покрај големата дијагностичка вредност на US, оклузалната Rtg-grafija и сијалографијата, сепак бимануелната палпација со која се потврдија 99% (171 од 172) од сијалолитите беше основен критериум за успешност на изведување на трансоралната екстирпација - според Park<sup>54</sup>,2006; Zenk<sup>71</sup>,2001..

Трансоралната екстирпација на сијалолитите, води до комплетна реституција на жлезденото ткиво кај 92,5%, а останатите 7,5% од пациентите на приемот веќе биле со хронични промени и биле подложени на екстирпација на жлездата, во втор акт. Со ова се потврдува дека жлездата има голема регенеративна моќ и по отстранување на обструкцијата, жлезденото ткиво комплетно се репарира, за што зборува фактот на враќање на нормална ехотекстура на жлездата и нормална проодност на каналите на контролните сијалограми и сонограми.

За сигнификантноста на трансоралната екстирпација и постигнување на комплетен опоравок на жлездата, зборуваат многу автори во своите трудови, со слични наоди како нашите (Iro<sup>26</sup>,2002-93%; Yoshimura<sup>70</sup>,1999-78% ;

MC Gurc<sup>41</sup>, 2005 -96% ; Carraccio<sup>12</sup> 82-98% ; Zenk<sup>71</sup> 71,72 2001- 93%)

Osailan<sup>51</sup>,2005 ги проследил пациентите ултрасонографски и сијалохемиски пред и пост оперативно. Уредниот наод на ехотограмите кај сите пациенти пост оперативно, како и регенеративната функција со квантитативна и квалитативна секреција на слива, ја потврдиле трансоралната екстирпација на сијалолитите како метода на избор во терапија на екстрагландуларната сијалолитијаза.

По екстирпацијата на сијалолитите, се потврди нивната локализација и големина претходно утврдена со дијагностичките модалитети.

Дистрибуцијата според локализација, покажа релативно иста застапеност на сијалолитите во предната 48% ; средната третина 40%, а најретко



во задна третина кај 12%. Овие наоди се спротивни со наодите кај Ching<sup>14</sup>, 2001 (кој во својата студија ја утврдил дистрибуцијата на сијалолитите според локализацијата : 35%-во дистална /3; 20%-во средна/3, и во остиум 30%). Кај најголем број од пациентите сијалолитите беа детектирани во средната третина од каналниот систем (48%). Од 13 пациенти, кај кои болеста попримила хроничен тек, кај 3 лица сијалолитите беа во предната третина, кај 6 лица во средната третина и кај 4 лица во задната третина од каналот. Анализата покажа дека не постои корелација помеѓу локализацијата на сијалолитите и појавата на хроничитетот ( $\chi^2 = 2,703$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,2587$ ), што беше утврдено и во трудот на Malhotra<sup>34</sup>, 2005.

Големината на екстрагландуларните сијалолити, по нивната екстирпација, покажаа просечна должина  $0.95 \pm 0.58$  см, а кај оние кои преминаа во хроничитет  $1.30 \pm 0.65$  см. Анализата покажа дека не постојат сигнификантни разлики во однос на должината на сијалолитите ( $t = -1,832$ ;  $p = 0,0711$ ). Екстрагландуларните сијалолити имаа просечната ширина  $0.51 \pm 0.12$  см, а кај оние кои преминаа во хроничитет  $0.62 \pm 0.23$  см. Анализата покажа дека не постојат сигнификантни разлики во однос на ширината на сијалолитите ( $t = -1,565$ ;  $p = 0,0711$ ). Заклучуваме дека не постои асоцираност, односно корелација помеѓу големината на сијалолитите и појавата на хроничитет.

Времетраењето на симптомите кај нив беше просечно ( $\min = 2$  d;  $\max = 72$  d.), односно  $6 \pm 2,5$  месеци ( $\min = 2$  dena.  $\max = 24$  mes.), што не покажа корелација со појавата на хроничитет. Кај 13/172 пациентите кај кои беше екстирпирана жлездата, после вадење на сијалолитот времетраењето на симптомите беше под просечното  $182,6 \pm 76,5$  дена. Екстрагландуларната сијалолитијаза имаше побурна симптоматологија и просечно пократко време на појава на симптомите Tighe<sup>66</sup>, 1999, преку патохистолошката верификација на жлездите, потврдил дека времетраењето не корелира со бројот на акутните егзацербации и со појавата на хроничитет, што се совпадна со нашите наоди.

Присуството на интермитентни отекувања "Meal time syndrom" кај 82% од пациентите беше најчеста симптоматологија, а останатите беа во акутна фаза на заболувањето со тврд и болен оток, што со голема прецизност сугерираше на присуство на сијалолитијаза (Zenk<sup>71</sup> и соp., 2005).

Корелацијата меѓу бројот на акутните егзацербации и појавата на хроничитет, се покажа како важен параметар во процена на појавата на хроничитет. Наодот кај акутните обструктивни воспаленија на 1 - 2 акутни егзацербации (просечно 1,03), говори за иреверзибилни промени на жлездата, а кај оние кои преминале во хроничитет (13 лица) 2 - 3 акутни егзацербации (просечно 2,5), сугерираат хронични иреверзибилни промени на жлездата, што беше патохистолошки потврдено по нејзина екстирпација. (Bailey<sup>5</sup>, 2000; Harrison<sup>24</sup>, 2001).

Само адекватната дијагностика (спроведена по дијагностичкиот протокол) и егзактно спроведената терапија на акутните обструктивни сијалолитијази, води до комплетна ремисија на симптомите на сијалолитијазата, како и на трајно решавање на можните компликации. Во спротивно, секоја следна инкарпација на каменот во дуктусот, доведува до појава на акутни егзацербации и појава на

хронични дегенеративни промени на жлездата, што завршува со хириршко отстранување на нефункционалната жлездата. Nicholas<sup>48</sup>2000, го потврдил дијагностичкиот алгоритам за субмандибуларната сијалолитиаза

## СИЈАЛОЛИТИ ЛОКАЛИЗИРАНИ ВО ХИЛУСОТ И ИНТРАГЛАНДУЛАРНО ВО ЖЛЕЗДАТА

Од 138 пациенти со хронични сијалоаденити, 103 пациента (75%) беа последица на интрагландуларна обструкција на каналниот систем со сијалолити, што беше предуслов за иреверзибилни промени и екстирпација на жлездата (Malhotra<sup>34</sup>, 2005). Кај 13 (12.6%) од 103 пациенти, претходно беа екстирпирани сијалолитите со трансорален пристап, но обструктивните симптомите сеуште перзистираа. Хроничитетот кај овие беше потврден со контролните ултрасонографи и сијалографи.

Кај мажите просечната возраст изнесуваше  $48,7 \pm 15,4$  год., а кај жените  $50,5 \pm 13,8$  год. средна возраст од 49,5 год. (McGurc<sup>43</sup>, 2000 во својата студија на англиската популација прикажува најчеста инциденца од 30-34 годишна возраст).

Времетраењето на симптомите кај овие пациенти изнесуваше просечно  $955 \pm 610$  дена ( $35 \pm 24$  месеци),  $\min = 7$  дена, а  $\max = 20$  години.

На појавата на хроничитет и претходеа, просечно  $1.9 \pm 1.2$  (2 до 3 акутни егзацербации) ( $\min = 0$ ;  $\max = 5$ ), по кои жлездата постанува нефункционална, медиум за понатамошни компликации и заврши со хириршко отстранување на жлездата (Kalinovski<sup>28</sup>, 2002).

Присуство на "meal time syndrome", со различен интензитет беше регистрирано кај 65 (63%) пациенти, што укажува на сеуште функционална, но хронично променета жлезда.

Ултрасонографијата покажа дека има значајна дијагностичка вредност во детекција и локализација на сијалолитите во хилусот и во паренхимот на жлездата. Нејзината сензитивност е 93%, специфичност 100% + PV = 100%; - PV = 95%, односно интрагландуларните сијалолити се визуелизираат со сигурност од 97% (accuracy = 97%)<sup>15, 69, 19, 26</sup>. Вредноста на УС во детекција на сијалолитите беше потврдена по екстирпација на жлездата.

Евалуацијата на ехотекстурата на жлездите со интрагландуларна сијалолитијаза, покажа три вида на ултрасонографски наод, карактеристичен за хроничните сијалоаденити: хипоехогени со хетероген цртеж кај 5%; изоехогени и нехомогени 42% и хипоехогени со хетерогени лезии кај 61%. Дуктална дилатација беше најдена кај 66% од вкупно направените сонограми, што се потврди и со сијалографијата<sup>3, 56, 61</sup>.

Нашата студија покажа дека постои корелација помеѓу ултрасонографскиот наод и патохистолошката верификација на степенот на морфолошките промени на екстирпираниите жлезди кај интрагландуларните сијалолити ( $\chi^2 = 22,780$   $df = 9$   $p = 0,0067$ ). Хипоехогените жлезди со хетероген цртеж кај 5% од пациентите, патохистолошки беа верифицирани во првиот

стадиум по Seifert, што укажува на фактот дека се работи за иреверзибилни промени на жлездата и не е потребна нејзина екстирпација. Предоперативното проследување на жлездинте со US, е важен параметар во проценување и мониторирање на прогресија на болеста и донесувањето на одлуката за екстирпација на жлездата (Nicholas<sup>48</sup>, 2000).

Ултрасонографскиот наод на изоехогени и нехомогени жлезди кај 42% и хипоехогени со хетерогени лезии кај 61%, покажа асоцираност со II, III и IV стадиум, но не и јасна дистингција меѓу стадиумот и овие два типа на ехотекстура. Ottaviani<sup>53</sup>, 2003 во својата студија ги проследил промените на ехотекстурата на жлездите со интрагландуларна сијалолитијаза предоперативно, како и прогресот од третманот со Shock Wave litotripsy, постоперативно. 78% од пациентите со предоперативен наод на изоехогени и нехомогени жлезди и хипоехогени жлезди со хетерогени лезии, постоперативно комплетно ја вратиле нормалната ехотекстура и хомогеност. Останатите кај кои се уште перзистирала истата ехотекстура имале фрагментирани сијалолити со големи над 2 мм., поради што била индицирана екстирпација на жлездата. Оваа студија укажува дека наодот на досегашните видувања за хронични промени на жлездите на US, се во суштина реверзибилни промени и треба сијалолитите секогаш да се екстирпираат со сијалоендоскопија, со приоритет на сочувување на жлездата. Оваа метода кај нас не е достапна, па затоа локализацијата на сијалолитите во хилусот и паренхимот на жлездата, сама по себе ја наметнува потребата од нејзина екстирпација Zenk<sup>72</sup>, 2005.

Ова ја потврдува теоријата за предоперативното проследување на жлездите на УС, како важен параметар во проценување и мониторирање на прогресија на болеста и процена за потребата од екстирпација на жлездата (Nicholas<sup>48</sup> 2000).

Сијалографијата беше изведена кај 66(64%) пациенти, од кои сијалолити во жлезда имаше кај 43 (патохистолошки верифицирани), а со оваа дијагностика беа детектирани 38 сијалолити.

Резултатите покажуваат дека сијалографијата за жлездата има значајна дијагностичка вредност, односно сијалолитите во хилусот и интрагландуларно се визуелизираат со сигурност од 89% (accuracy = 89%). Se = 88%; Sp = 91%; + PV = 95%; - PV = 81%.

Во податоците од литература вредностите за сензитивноста на сијалографијата во детекција на интрагландуларните и сијалолитите во хилусот на жлездата се движат од 76% - 92%<sup>66, 8, 61, 60</sup>, за специфичноста од 86% - 94.%<sup>66, 8, 61, 60</sup>, за позитивната предиктивна вредност од 72% - 93%<sup>66, 8, 61, 60</sup>.

Нашите резултати единствено не се совпаѓаат со резултатите на Nicholas<sup>48</sup>, 2000, кој го потврдил дијагностичкиот алгоритам за субмандибуларната сијалолитијаза и се сложил со наодите на Akker, дека сијалографијата е метода на избор т.е. златен стандард, за проследување на обструктивните заболувања, (accuracy = 92%) и е супериорна во однос на ултрасонографијата со (accuracy = 89%). Според нашите резултати, ултрасонографијата се покажа како супериорна, во однос на сијалографијата.

Во зависност од промените на каналите на сијалограмите, беше најдена глобуларна дилатација (сиалектазии 1-2 мм) кај 17(25%), кавитарни дилатации кај 11(16,7%) прекин на интрагландуларна арборизација со проксимална дилатација 38(57,6%). Статистичката анализа на овие сонограми, не покажа асоцираност со патохистолошката стадиум на морфолошки промени по Seifert ( $\chi^2 = 16,09$   $df = 12$   $p = 0,0,1870$ , т.е. променитена на сијалограмите не корелираат со појавата на хроничитетот на жлездите. Tighe<sup>66</sup>, 1999, ја истражувал корелацијата помеѓу предоперативните сијалографски наоди со патохистолошките наоди. Тој нашол дека промените на каналниот систем на жлездата корелираат правопрпорционално со бројот на акутните егзацербации, а не корелираат со времетраењето на симптомите.

КТ. Беше изведена кај 8 пациенти, од нив кај 6 беа детектирани сијалолити; 2 во хилус(25%) и 4 (75%) интрагландуларни(accuracy 75%); (Mandel<sup>37</sup>, 2000). Останатите автори ја користат КТ дијагностиката во рутинската дијагностика на сијалолитијазата, со што ние не би се сложиле, поради нејзината не економска оправданост, а и поради сигнификантната вредност на другите методи во евалуација на обструктивните заболувања.

Се покажа дека двете методи во комбинација комплетно ги проследуваат дукталните и морфолошките промени кај афектираните жлезди, како и локализацијата и големината на сијалолитите, со што беше пристапено на нејзина хируршка екстирпација.

Патохистолошката верификација на сите екстирпирани жлезди (вкупно 137), ја потврди оправданоста на нивната екстирпација, а воедно беше потврдена и клиничката дијагноза. Од вкупно 137 екстирпирани жлезди поради хронични промени, крајната дијагноза вклучуваше 103 пациенти (75%) последица на сијалолитијазата, 8 пациенти (6%) со Dg: Sialoadenosis, што и патохистолошки беше потврдено. Од останатите 26 пациенти (19%), патохистолошки беше потврдена клиничката дијагноза Dg: Sialoadenitis chr. gl. submandibularis кај 24 пациенти. Останатите 2 пациенти беа патохистолошки верифицирани со Dг: Dg: MESA (chronic myoepithelial sialoadenitis). Наодот на оваа дијагноза го потенцираме, поради нивната асоцираност со појавата на малигни лимфоми<sup>57,13</sup>.

Анализата на 103 екстирпирани жлезди покажа дека калкулусите се наоѓаат интрагландуларно кај 43(41.7%) или на самиот почеток во хилусот на жлездата кај 60(58.3%). Овие резултати се слични на резултатите на Ching<sup>14</sup>, 2001 - 59% екстрагландуларни, 41% интрагл. и Iro<sup>26</sup>, 2002 - 57% во хилус 36% во жлезда; а значително се разликуваат од наодите на Yosmura<sup>70</sup>, 1999- кои прикажал само 15% интрагландуларни сијалолити.

Се покажаа варијации во големината екстирпирани жлезди, измерени во нивниот максимален лонгитудинален пресек: атрофични беа (5%), со нормална големина (32%) и зголемени (64%). Максималната големина изнесуваше 65X50x50, а минималната 25X18X20мм. Формата на 16%

екстирпирани жлезди беше округла, овална кај 84%. Нивната површина беше рамна кај 27%, ка 73% лобулирана.

Патохистолошката верификација ни го потврди степенот на морфолошките промени на екстирпирани жлезди како последица на сијалолитијазата. Најголем број на екстирпирани жлезди беа во 2 и 3 стадиум според Seifert staging system-от. Дистрибуцијаспоред стадиумите покажа дека во I стадиум беа 12%, потоа во II стадиум 35%, во III стадиум (41%) и во IV стадиум 11%. Lee B<sup>31</sup>2005, ги евалуирал хистопатолошките промени на екстирпирани субамндибуларни жлезди последица на сијалолитијазата и потоа направил корелација со клиничките варијабли на болеста, исто како во нашиот труд. Промени на жлездите биле класифицирани според Seifert staging system, при што утврдил дека најголем број на жлезди биле во II стадиум 46%, потоа 35% биле во III стадиум на болеста, 5% во I стадиум и 15% биле во IV стадиум. Во однос на симптомите, времетраењето на болеста не нашол сигнификантна поврзаност помеѓу хистопатолошките и клиничките варијабли, што укажува на фактот дека екстирпацијата на жлездата треба да се избегнува во сите можни случаи, а да се преферира конзервативниот третман, пред да настанат повеќе акутни егзацербации.

Marchal<sup>38</sup> 2001, ги корелирал патохистолошките промени со клиничките податоци, со цел да дефинира клинички варијабли кои би ја сочувале абнормалната субамндибуларна жлезда од екстирпација. Единствена корелација помеѓу клиничката слика и хистопатолошката алтерација била возраста на пациентите, т.е. пациентите во понапредната возраст без оглед на клиничките варијабли биле во III и IV стадиум. Monica<sup>4</sup> 2005, ги опишала патохистолошките и клиничките наоди кај 53 пациенти со сијалолитијаза, ги утврдила формата (најмногу овални 11% и округли 89), времетраењето на симптомите (од 5 дена до 6 години), како и големината на сијалолитите (0.2 - 2.5cm). Потоа ги корелирала клиничките варијабли со патохистолошкиот стадиумот на екстирпирани жлезди, според Seifert системот и во дистрибуција по возраст, добила дека во седмата декада 45% од пациентите биле рангирани во IV стадиум. По екстирпација на жлездата било потврдено дека 70% биле во втор Ph стадиум, 20% (III стадиум), а 10% во IV стадиум. Стадиумот кај нејзините испитаници корелирал со акутните егзацербации и со големината на сијалолитот, а не со времетраењето на симптомите.

Статистичката анализа на нашите податоци утврди дека, помеѓу степенот на морфолошките промени на екстирпирани жлезди и бројот на акутни егзацербации постои јака корелација, односно кај пациентите со поголем степен на морфолошки промени на екстирпирани жлезди е, се регистрираат и поголем број на егзацербации ( $\chi^2 = 33,18$   $df = 18$   $p = 0,0158$ ).

Нашите наоди исто така потврдија дека постои статистички значајна разлика помеѓу степенот на морфолошките промени на екстирпирани жлезди во зависност од возраста на пациентите. Кај возрасните групи над 60 години морфолошките промени се со повисок степен на фиброзни промени (Mann-Whitney U Test:  $Z = -2,351$   $p = 0,0187$ )<sup>63</sup>. Zhonghua<sup>74</sup> 2005, во својата постмортална студија, ја истражувал корелацијата на пациентите над 60 годишна возраст со нормалните промени на жлездите проследени при стареењето и потврдил дека

процесот на стареење започнува со ацинарна атрофија, а завршува со фиброзна трансформација на паренхимот, т.н. сенилни хронични промени или сенилен сијалоаденитис.

Времетраењето на симптомите кај нашите испитаници (просечно  $955 \pm 610$  дена /  $35 \pm 24$  месеци), не корелираше со степенот на алтерација на екстирпираните жлезди. Пациентите со времетраење на симптомите над просечното, беа патохистолошки верифицијани во сите 4 стадиуми по Seifert, како и пациентите со пократко времетраење на симптомите.

Локализацијата на сијалолитите во хилусот на жлездата и интрагландуларно, само по себе сигнификантно корелира и ја наметнува потребата од нејзина екстирпација, бидејќи во спротивно секоја следна инкарцерација на сијалолитот е медиум за повторна егзацербација.

Сијалолитите во хилусот беа со средна големина од 0,80cm, округли 89%, со нерамни назабени површини; во жлездата со просечна големина од 1,38cm; ирегуларни (глобулирани) 79%, со помазни површини од предходните.

Статистичката анализа, не покажа корелација на големината на сијалолитите со појавата на хроничитетот кај екстирпираните жлезди, т.е. наод на сијалолитите со големина над средната просечна вредност, беа застапени од II до IV стадиум на деструктивни промени по Seifert.

Сето горе наведено, со цел во иднина релативно објективно да се проценат дегенеративните промените на жлездата последица на сијалолитиазата, со што во одреден број случаи би се одбегнала екстирпација на жлездата со приоритет за сочувување на гландуларната функција и минимален функционален морбидитет на ткивата.

Сметаме дека во иднина и следењето на апликативните вредности на новите технолошки достигнувања, ќе ни овозможи примена на сијалоендоскопијата, минимално инвазивна техника на лекување на обструктивните заболувања, при што и во третманот на интрагландуларната сијалолитијаза би ја сочувале жлездата и нејзината функција.

## 6. ЗАКЛУЧОЦИ

Клиничкиот симптоматологија на сиаломегалиите е полиморфна, а нивното правилно проследување, според поставениот дијагностички алгоритам, со голема прецизност води до егзактна дијагностика и диференцијација на сите заболувања на субмандибуларната жлезда, што е есенцијално во правилниот избор на тераписки протокол.

Воспалените процеси се значително доминантни во однос на другите заболувања, а обструкцијата на каналниот систем на жлездата со сијалолити е превалента во етиопатогенезата на акутните и хронични сијалоаденити.

Ултрасонографијата е прва метода на избор и златен стандард во дијагнозата на радиолуцентните и радиоопаките сијалолити, локализирани во задната третина на каналот, хилусот и интрагландуларно. Таа е сигнификантна дијагностичка метода во селектирање и предоперативно мониторирање на жлездите и важен параметар во процена на хроничните ирверзибилните промени, што е патохистолошки потврдено. US го демонстрира видот и екстендираноста на другите патолошките процеси во ова регија и служи како водич во натамошните дијагностички проследувања.

Сијалографијата е со висока прецизност во детектирање на интрагландуларните сијалолити и во хилусот на жлездата, а оклузалната Ртг-графија е резервирана за екстрагландуларните сијалолитите локализирани во предната и средна третина на каналот.

Студијата укажува на користа од комбинираната примена на дијагностичките модалитети, во поставување на дијагнозата и правилен избор на терапија на екстра и интрагландуларната сијалолитијаза.

Трансоралната екстирпација кај екстрагландуларните сијалолити е метода на избор во терапија на акутните обструктивни заболувања, а контролните ултрасонограми и сијалографии, се важен параметар за проследување на опоравок на жлездатениот паренхим и сочувување на нејзината функција.

Во спротивно перзистентната обструкција води до постојани акутни егзацербации, деструкција на жлездениот паренхим, и хронични ирверзибилни промени, што завршува со нејзина екстирпација.

Патохистолошката верификација ни потврди дека екстирпираниите жлезди се со среден до висок степен на фиброзни промени, со што нивната екстирпација е оправдана, а воедно потврдена и клиничката дијагноза.

Стадиумот на деструктивни промени на екстирпираниите жлезди не корелира со времетраењето и големината на сијалолитите. Единствено бројот на акутни егзацербации, возраста и локализацијата на сијалолитите, интрагландуларно или во хилусот на жлездата, се важен параметар во донесување на одлуката и оправданоста на субмандибуларната екстирпација.

## 7. БИБЛИОГРАФИЈА

---

1. Adeyemo W , Ajayi O, Anunobi C ,  
Submandibular gland excision: a 16 year clinicopathological review of cases  
Oral Surgery 2008;1 (1): 45-49
2. Alyas F, Lewis K, Williams M, Moody AB, Wong KT, Ahuja AT  
Diseases of the subamndibular gland as demonstratet using high resolution  
ultrasound  
Br J Radiol, Vol.78, No. 928, 362-9, 2005
3. Andretta M, Trgnaghi A, Prosenikliev A,  
Current opinions in sialolithiasis diagnosis and treatment  
Acta Otorhinolaryngol 2005;25: 145-149
4. Austin T, Davis J, Chan T.  
Sialolithiasis of submandibular gland  
J Emerg Med, Vol 26, No.2, 221-3, 2004
5. BaileyJ, Rosen F,  
Anatomy and Physiology of the Salivary Glands  
Radiology 2001; 217: 347-58 @RSNA 2000
6. Batsakis JG:Physiology.In:Cummings CW, et al,eds.Otolaryngology  
Haed and Neck Surgery. 3<sup>RD</sup> ED. St.Louis,Mo:Mosby;1998: 1210-22
7. Baurmash HD.  
J Oral Maxillofac Surg. 2008 Feb;66(2):412-5  
Sialoendoscopy versus conventional surgical sialolithotomy.
8. Becker M, Marchal F, Becker CD, Dulguerov P, Lehmann W, Terrier F  
Sialolithiasis and salivary ductal stenosis: Diagnostic accuracy of MR sialography  
with 3-DPS-Echo sequence
9. Botsios C, Sfriso P, Grava C, Ostuni P, Andretta M, Tregnaghi A  
Imaging in major salivary gland disease  
Reumatismo, Vol. 53, No. 3, 235-43, 2001
10. Brook I  
Aerobic and anaerobic microbiology of suppurative sialadenitis  
J Med Microbiol Vol. 51(6) : 526-9, 2002
11. Brown J,  
Interventional sialography and minimally invasive techniques in benign salivary gland  
obstruction  
Seminars in Ultrasound, CT, and MRI.2006Dec;27(6):465-475
12. Capaccio P. , Torretta S., Otaviani F., Sambataro G.  
Modern management of obstructive salivary diseases  
Acta Otorhinolaryngol Ital 2007;27:161-172
13. Catherine Huang, Edward Damrose, , Sunita Bhuta, and Elliot Abemayor  
Kuttner tumor (Chronik Sclerosing Sialoadenitis)  
Am J Otolaryngol,Vol 23, 394-397, 2002
14. Ching AS, Ahuja AT, King AD, et al



- Comparison of the sonographic features of acalculous and calculous submandibular sialoadenitis  
 J Clin Ultrasound, Vol.29, No.6, 332-8, 2001
15. David M. Yousem, MD, Michael A. Kraut  
 Major salivary gland imaging  
 Radiology 2000; 216: 19-29
  16. Dalkiz M, Dogan N, Beydemir B.  
 Sialolithiasis ( Salivary Stone)  
 Turk J Med Sci, 31 (2001) 177-179
  17. Drage NA, Wilson RF, Mc Gurk M.  
 The genu of the submandibular duct- is the angle significant in salivary gland disease?  
 Radiol 2002 Jan; 31(1): 15-8
  18. Ellies M, Laskawir R, Arglebe C,  
 Surgical management of nonneoplastic diseases of the submandibular gland Int.J of  
 oral and maxillofaci surg. 2002;25(4): 285-289
  19. Ewa J, Bialek M, Wiesla W J, Piotr Z,  
 US of the major salivary glands: Anatomy and spatial relationships, pathologic  
 conditions, and pitfalls  
 RadioGraphics 2006;26:745-763
  20. Florian S, Klusmann P, Wittekindt C, Drebber U,  
 Submandibular Gland Excision: 15 Years of Experience  
 J Oral Maxillofac Surg 2007;65:953-957,
  21. Francis M, Dulguerov P  
 Sialolithiasis management  
 Arch Otolaryngol Haed Neck Surg. Vol.129, No.9, 951-56, 2003
  22. Grases F, Santiago C, Simonet BM, Costa- Bauza A.  
 Sialolithiasis: mechanism of calculi formation and etiology factors  
 Clin Acta, 2003 Aug; 334 (1-2): 131-6
  23. Gritzman N, rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner A  
 Sonography of salivary glands  
 Eur Radiol, Vol.13, No.5, 964-75, 2003
  24. Harrison D, Epivatianosa A, Bhatias N,  
 Role of microliths in the aetiology of chronic submandibular sialadenitis : a  
 clinicopathological investigation of 154 cases  
 Histopathology ISSN 0309-0167 ,2001;. 31(3): 237-251
  25. Huang C, Damrose E, Bhuta S, Abemayor E  
 Chronic sclerosing sialadenitis  
 Am J Otolaryngol. Vol.23, No. 6, 394-7, 2002
  26. Iro H, Zenk J  
 Diagnosis and Therapy of Sialolithiasis - *State of the Art*  
 Ent News 2002 Jun, 11(2) :1-4
  27. Isacson G, Isberg A, Haverling M, Lundquist PG  
 Salivary calculi and chronic sialoadenitis of submandibular gland: a radiographic and  
 histologic study.  
 Oral surg Oral Med O.Pathol. 2004;58(5):622-7 (Medline)
  28. Kalinowski M, Heverhagen JT, Rehberg E, Klose KJ, Wagner HJ

- Comparativa study of MR sialography and digital subtraction sialography for benign salivary gland disorders  
AJNR Am J Neuroradiol , Vol.23, No.9, 1485- 92, 2002
29. Kasaboglu O, Er N, Tumer C, Akkocaoglu M.  
Micromorphology of sialoliths in submandibular salivary gland: A scanning electron microscope and X-ray diffraction analysis  
J Oral and Maxillofac Surg, Vol. 62, No 10, 1253-1258, 2004
30. Klark I, Vassing A, Spijkervet L, Bootsma H, Kallenberg M,  
Sialometry and sialochemistry: diagnostic tool for Sjogren syndrome  
Ann Rheum Dis 2001;60:1110-1116
31. Lee BJ, Seo CJ, Lee IW, Lee JW, Wang  
Histopathologic Changes in Submandibular Sialolithiasis  
Korean J Otolaryngol-Haed Neck Surg.2003 Jan; 46(1):63-67. Korean
32. Lalwani A,  
Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology—Head & Neck Surgery, 2nd Edition  
Mc Graw Hill Companies,2007
33. Lombaert I, Brunsting J, Wierenga P,  
Rescue of Salivary Gland Function after Stem Cell Transplantation in Irradiated Glands  
PLoS ONE. 2008 March; 3(4): 2063
34. Malhotra P, Arora VK, Singh N, Bhatia A.  
Algoritam for nonneoplastic lesion of the salivary glands  
Diagn. Cytopathol, Vol 33, No.2, 90-4,2005
35. Makdissi J, M.P.Escudier, J.E.Brown, Osailan,N.  
Glandular function after intraoral removal of salivary calculi from the hilum of the submandibular gland  
British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Vol.42, No.6, 538-41, 2004
36. Mandel L.  
Subamndibular sialolitiasis  
Dent Today, Vol.19, No10, 56-81; 60-1, 2000
37. Mandel L, Hatsis G  
The role of computerized tomography in the diagnosis and therapy of submandibular stones  
J Am Dent Assoc, Vol 131, No 4, 479-482, 2000
38. Marchal F, Kurt A-M, Dulguerov P, Becker M  
Histopathology of submandibular glands removed for sialolithiasis  
Ann Otol Rhinol Laryngol.2005 May; 110 ( 5 Pt 1): 464-9
39. Marchal F, Kurt A-M, Dulguerov P, Lehmann W  
Retrograde Theory in Sialolithiasis formation  
Arch Otolaryngol Haed Neck Surg, Vol. 127, No.1, 2001
40. McEntee P, Manners R  
Sialography in salivary gland disease  
British Journal of Surgery , Vol.73, No.10, 807-809
41. MC Gurk  
Surgical release of a stone from the hilum of the submandibular gland: a technique note  
Int. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery , 2005 March; 34(2):208-210
42. Mc Gurc, Makdissi J, Brown E

- Intra-oral removal of stones from the hilum of the submandibular gland: report of technique and morbidity  
*Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33:683-686
43. Mc Gurk M,  
 Symptomatic sialoadenitis and sialolithiasis in the English Population  
*British Dental Journal* 2000 May; 186: 463 - 466
  44. McGurk M, Escudier MP, Thomas BL, Brown JE  
 A revolution in the management of obstructive salivary gland disease  
*Dentomaxillofacial Radiology* (2007) 36, 63-67
  45. Monica E, Ferris R,  
 Clinical and histopathological findings of sialoliths  
*Brasilian Journal of Oral Sciences*, 2005; Oct/Dec; 4(15):899-903
  46. Myers E, Ferris R,  
 Salivary gland disorders  
 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 6<sup>th</sup> ed., 2007
  47. Nahlieli O, Shacham R, Bar T, Eliav E.  
 Endoscopic mechanical retrieval of sialoliths  
*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Apr; 95 (4): 396-402
  48. Nicholas A, Jackie E, Brown,  
 Interventional Radiology in the Removal of Salivary Calculi  
*Radiology.* 2000 Dec; 214:139-142
  49. Niemelä R,  
 Imaging of salivary glands and assessment of autonomic nervous system function in primary Sjögren's syndrome  
 P.O.Box 5000, FIN-90014 University of Oulu, Finland 2004
  50. Ngu R, Brown J, Whaites E, Drage N, Makdissi J  
 Salivary duct strictures: nature and incidence in benign salivary obstruction  
*Dentomaxillofac Radiol.* 2007 Feb; 36(2):63-7.
  51. Osailan S, Proctor G, MC Gurk M,  
 Recovery from Submandibular Sialolithiasis Following Treatment by Minimally Invasive Techniques  
 British Society for Dental Research, Annual Scientific Meeting April 7, 2005
  52. Oskar H,  
 Strategies for assessment and treatment of salivary gland obstructions  
*J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:300-304
  53. Papadaki M, McCain J, Kim K, Katz R, Kaban L, Troulis M,  
 Interventional sialoendoscopy: early clinical results.  
*J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May; 66(5):954-62.
  54. Park JS, Sohn J, Jeong M,  
 Factors influencing intraoral removal of submandibular calculi  
*Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006; 135: 704-709
  55. Popovski V, Grcev A, Pancevski G, Iliev A  
 Diagnostic and therapeutic evaluation of diffuse salivary gland swelling  
*Makedonski stomatoloski pregled* 2005; 1(2): 89-93
  56. Rabinov JD  
 Imaging of salivary gland pathology

- Radiol Clin North Am, Vol.38, No.5, 1047-57,2000
57. Rapidis A, Stavrianos S, Lagogiannis G, Faratzis G,  
Tumors of the submandibular gland: Clinicopathologic analysis  
J Oral Maxillofac Surg 2009; 62( 10): 1203-1208
  58. Salerno S, Cannizaro F, Lo Casto A, Lombardo F, Barresi B,           Interventional  
treatment of sialoliths in main salivary gland  
Radiol Med (Torino), 2002;103( 4): 378-83,
  59. Scott M, Kaszuba M, Mark E, Zafereo D, David I,  
Effect of Initial Treatment on Disease Outcome for Patients With Submandibular  
Gland Carcinoma  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(6):546-550.
  60. Simon F, Jens P, Claus W,  
Submandibular gland excision: 15 years of experience  
J Oral Maxillofac Surg 2007;65: 953-957
  61. Shaik A, Richard L, , Barry P,  
Diagnosis and Management Challenges of Sialolithiasis  
Continuing Educational Course Number: 103.2; 2006 May
  62. Teymoortash A, Tiemann M, , Schrader C  
Transforming growth factor beta in chronic obstructive sialadenitis of  
human submandibular gland  
Archives of Oral Biology 2003; 48:111-116
  63. Teymoortash A, Mandic R, Schrader P, and Werner J.A  
Extracellular matrix molecules in chronic obstructive sialoadenitis: an  
immunocytochemical and Western blot investigation  
J of Oral Science 2004; 46 (4): 227-233
  64. Teymoortash A, Annette Ramaswamy and Jochen Alfred Werner  
Is there evidence of a sphincter system in Warthon's duct? Etiological factors related to  
sialolith formation  
Journal of Oral Science 2003;45(4): 233-235
  65. Teymoortash A, Buck P, Jepsen H, Werner JA  
Sialolith crystals localized intraglandularly and in the Wharthon duct of the human  
submandibular gland: an X- ray diffraction analysis  
Arch Oral Biol, 2003; 48( 3): 233-6
  66. Tighe JV, Bailey BM, Khan MZ, Stvov M, Todd CE  
Relation of preoperative sialographic findings with histopathological diagnosis in cases  
of obstructive sialadenitis of the parotid and submandibular gland:  
Br. J Oral Maxillofac Surg. Vol. 37(4): 290-3,1999
  67. Tiemann M, Teymoortash A, Carsten S.D, Jochen A  
Chronic Sclerosing Sialadenitis of the Submandibular Gland is Mainly Due to a T  
Lymphocyte Immune Reaction  
Mod Pathol 2002;15(8):845-852
  68. Ussmuller J, Reineche T, Donath K, Jaehne M  
Chronic myoepithelial sialadenitis- symptomatology, clinical signs, differential diagnosis  
Laringolrhinootologie 2002 Feb;81(2):111-7

69. Varghese JC, Thornton F, Lucey BC, Walsh M, Farrell MA and Lee MJ Prospective comparative study of MR sialography and conventional sialography of salivary duct disease  
American Journal of Roentgenology, 2001; 173:1497-1503
70. Yoon DY, Choi MH, Seo YL, Kim DK, Lee SJ, Bae SH.  
Value of Ultrasonography in the Diagnosis of Sialolithiasis of Submandibular Gland.  
J Korean Radiol Soc. 2008 Jul;37(1):35-40. Korean.
71. Yoshimura Y, Morishita T, Sugihara T  
Salivary gland function after sialolithiasis: Scintigraphic examination of submandibular gland with <sup>99</sup>Tc- pertechnetate  
J. of oral Maxillofac. Surg, Vol. 47, No.7, 704-710, 1999
72. Zenk, Constantinidis J, Basel A  
Transoral Removal of submandibular Stones  
Arch Otolaryngol Haed Neck Surg. Vol.127, No.4, 432-436, 2001
73. Zenk J, Gottwald F, Bozzato A, Iro H  
Submandibular sialoliths. Stone removal with organ preservation  
HNO 2005 Mar;53(3):243-9
74. Ziegler CM, Hedemark A, Brevik B, Idris M, Isaksen R.  
Endoscopy as minimal invasive routine treatment for sialoliths  
Acta Odontol Scand. 2003 Jun; 61(3): 137-40
75. Zhonghua J,  
Senile submandibular sialoadenitis  
J of Stomatol. 2005, Mar;40(2):129-31