



Универзитет „Свети Кирил и Методиј“

Стоматолошки факултет – Скопје

Катедра по болести на уста и пародонт

ТЕМА

**Дијагностички постапки кај пациенти со медикаментозно условена
ксеростомија**

Кандидат: м-р Абдил Изаири

Ментор: проф. Д-р Маја Пандилова

Скопје, 2019

Абстракт

Повеќето објавени студии за медикаментозно предизвикана ксеростомија се студии врз основа на субјективната перцепција или исказ на пациентите за сувост на устата.

Останува недоразјаснет и проблемот дали медикаментите предизвикуваат намалена продукција, излучување или променет состав на слунката или пак чувството на сувост на устата се должи на пореметена перцепција на проприорецепторите во устата.

Согледувајќи го овој проблем во нашето испитување ги поставивме следните цели

- Да утврдиме дали користењето на β адренергичните блокатори доведуваат до реално намалување на количината и промени во составот на слунката

- да утврдиме на кое ниво во создавањето и излучувањето на слунката се случуваат овие промени

- да ја утврдиме дијагностичката вредност на субјективните и објективни клинички тестови за утврдување на ксеростомија

За реализација на нашето испитување ги поставивме и следните работни хипотези

- β адренергичните блокатори влијаат врз составот и врз количеството на слунка

- β адренергичните блокатори делуваат на помало излучување на слунката

- Концентрацијата на тотални протеини во слунката кај пациентите кои користат β адренергични блокатори е намалена

- субјективните тестови се со ограничена дијагностичка вредност и делумно соодветствуваат на реалната состојба .

- објективните клинички тестови за дијагностицирање на ксеростомија имаат дијагностичка вредност и соодветствуваат на реалната состојба .

- Материјал и метод на испитувањето

За реализација на поставената цел беа испитани вкупно 80 пациенти .

Пациентите беа поделени во две групи

- Испитувана група составена од 40 пациенти и контролна група составена од 40 пациенти. Кои ги задоволија следните критериуми

Пациенти не постари од 65 години .Пациенти кои примаат бета блокатори повеќе од 1 година Пациенти кои ќе дадат податоци дека чувствуваат сувост во устата

Контролна група беше составена од пациенти без никакво општо заболување ,кои не примаат никаква терапија и кои во анамнезата нема да дадат податок дека чувствуваат сувост во устата .

Кај сите пациенти од испитуваната група беа направени следните постапки и испитувања

-Анамнеза

-колекција на стимулирана и нестимулирана плунка

- прашалник за сувост на устата

-објективен клинички преглед

-саливарна сцинтиографија

-одредување на тотални протеини во плунка

Кај пациенти од Контролната група беше направена

-саливарна сцинтиографија

- одредување на тотални протеини во плунка

Концентрацијата на тотални протеини во плунката беше одредена во биохемиската лабораторија на стоматолошкиот факултет со помош на Брадфорд методата следејќи ги сите препораки на производителот

Саливарната сцинтиографија беше направена на институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина при медицинскиот факултет во Скопје. Ќе биде користена семиквантитативна динамична сцинтиографија со интавенска администрација на $190\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc pertechnetate}$. Ќе биде сликано во период од 35 мин на секои 20 секунди. По 25 мин од администрацијата екскрецијата на плунка ќе биде стимулирана со таблета аскорбинска киселина. Параметри кои ќе бидат регистрирани се време на замање - uptake ratio (UR), време на екскреција excretion time (ET), процент на екскреција percent of excretion (PE) и брзина на екскреција во првата минута по стимулацијата (VE).

Сите пациенти од испитуваната група пополнија прашалник кој се однесува на ксеростомија со 11 прашања и пет можни одговори за секое прашање- Xerostomia Inventory: a multi-item approach (W. Murray Thomsonr, Jane M. Chalmers, A. John Spencer, Sheila M. Williams Community Dental Health (1999) 16, 12-17)

Од објективните тестови кај секој пациент беше одредена ксеростомијата користејќи ја Challacombe-овата скала

За статистичка обработка на податоците беше користена компјутерската програма Statistika 7 studentov T test, Spearman Rank Order Correlations и Cronbach's Alpha тестот

Од направеното испитување и по согледување на резултатите можеме да заклучиме дека во мајголем дел се потврдија почетните хипотези па можеме да ги понудиме следните заклучоци

Просечната вредност на стимулирана плунка во испитуваната група е пониска и изнесува 0.4 ± 0.2 , а во контролната група е повисока и изнесува 1.2 ± 1.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($t = 4.43226$, $p = 0.000030$)

Се регистрира статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу нестимулирана плунка верзус должина на терапија изразена во години.

Корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус возраста во испитуваната и контролната група е слабо негативна статистички несигнификантна за $p > 0.05$

.Анализата поврзана со внатрешната конзистентност на тестот на субјективен исказ, покажаа задоволителни резултати со Cronbach's Alpha над 0.70 ($0.7 \leq \alpha < 0.8$ - прифатливо ниво) за нашата скала со овој специфичен примерок .

Просечната вредност на uptake ratio-UR при саливарната скинтиографија на паротидната изнесува 3.0 ± 2.1 , во ранг од 2.395 до 4.7 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (2.89 ± 0.5), разликата е статистички несигнификантна .

Просечната вредност на uptake ratio-UR при саливарната скинтиографија на субмандибуларната изнесува 1.95 ± 3.4 , во ранг од 1.72 до 3.47.

Просечната вредност е незначително повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (1.92 ± 0.4), разликата е статистички несигнификантна.

Просечната вредност на време на екскреција-ET при саливарната скинтиографија на паротидна изнесува 5.27 ± 1.7 , во ранг од 2.0 до 7.75 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (3.1 ± 1.2), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Просечната вредност на време на екскреција-ET при саливарната скинтиографија на субмандибуларна изнесува 8.36 ± 3.9 , во ранг од 3.0 до 16.0 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (3.7 ± 1.3), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.0001$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Просечната вредност на процент на екскреција-РЕ при саливарната сцинтиграфија на паротидна изнесува 71.2 ± 9.9 , во ранг од 50.98 до 94.24 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група(54.7 ± 10.6), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Просечната вредност на процент на екскреција-РЕ при саливарната сцинтиграфија на субмандибуларна изнесува 56.6 ± 10.5 , во ранг од 29.165 до 82.265. Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група(40.1 ± 8.6), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Просечната вредност на брзина на екскреција во првата минута стимулација -VE при саливарната сцинтиграфија на паротидна изнесува 30.8 ± 17.8 , во ранг од 4.22 до 64.22. Референтната вредност која е добиен од контролната група(40.43 ± 12.7) е повиока од испитуваната група, разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.000$).

Просечната вредност на брзина на екскреција во првата минута о стимулација -VE при саливарната сцинтиграфија на субмандибуларна изнесува 20.4 ± 10.4 , во ранг од 2.885 до 4.482 . Референтната вредност која е добиен од контролната група која изнесува 27.32 ± 7.4 е повисока од вредност на испитуванта група, регистрираната разликата е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.000$).

Се регистрира слаба статистички сигнификантна корелација помеѓу стимулирана плунка верзус сите параметри на саливарната сцинтиграфија (UR, ET, PE, VE) на паротидната и субмандибуларната жлезда

Просечната вредност на концентрацијата на тотални протеини во плунка кај испитуваната група е незначително повисоко од контролнта Разликата е статистички не сигнификантна.

Заклучок

Проблемот со медикаментозно условена сувост на устата е реален. Доказ затоа се нашите резултати. Пациентите покажаа помало количество на плунка по стимулација во тек на првите десет минути. Колку повозрасни се пациентите и колку подолго ја земаат терапијата толку поизразени се симптомите. Тестовите кои се применуваат како субјективниот прашалник покажа солидна валидност како и Challacombe-овата скала каде прилепувањето на огледалцето за букалната слузница и јазик покажа најголема валидност во клиничката евалуација. Саливарната сцинтиграфија ни ја откри сушината на проблемот. Кај овие пациенти продукцијата и составот на плунката не се компромитирани туку реактивноста на плувачните жлезди кон стимулација е поспора, па времето на излучување е значително подолго па оттука и чувството на сувост на устата. Секако во размислувањето за терапијата би требало да биде во насока на поттикнување на излучувањето на плунката со цел да се надминат проблемите.

Клучни зборови: ксеростомија, саливарна сцинтиграфија, медикаментис, β адренергични блокатори

Abstract

The term xerostomy is a subjective feeling or sensation of dryness in the mouth and is manifested as a symptom associated with a patient. The term xerostomia is usually referred to as conditions where the unstimulated saliva flow is reduced by about 50% of the normal value. Oral reactions to medicines are most commonly affecting the quality of life of patients. Almost all classes of medicines, especially those that are used continuously, such as antidepressants, antihypertensives, anxiolytics, hypnotics, diuretics, antipsychotics, and many others, including vitamins, minerals and pharmaceutical products that can give oral changes.

The aim

- To determine whether the use of β -adrenergic blockers leads to a real reduction in the amount and changes in the composition of the saliva
- to determine at what level these changes occur in the creation and excretion of saliva
- to determine the diagnostic value of subjective and objective clinical tests for determining xerostomy

For the realization of our examination, we set forth the following working hypotheses

- β Adrenergic blockers affect the composition and the amount of saliva
- β adrenergic blockers act on a smaller excretion of saliva
- The concentration of total proteins in the spit in patients using β -adrenergic blockers is reduced
- Subjective tests are of limited diagnostic value and partially correspond to the actual condition.
- objective clinical tests for the diagnosis of xerostomia have a diagnostic value and correspond to the actual condition.

Material and method of work

A total of 80 patients were examined for the realization of the set goal.

Patients were divided into two groups

- Examination group consisting of 40 patients and
- A control group composed of 40 patients.

Criteria for inclusion in the examined group

- Patients not older than 65 years
- Patients who receive beta blockers for more than 1 year
- Patients who will give data that they feel dryness in the mouth

Exclusion criteria from the examined group

- patients with diabetes
- patients with M Sjogren
- patients receiving oncologic therapy or radiation
- patients who have other diseases that cause dryness in the mouth
- smokers
- patients receiving other xerogenic medications

The following procedures and trials were performed in all patients from the investigated group

- Anamnesis
- a collection of stimulated and unstimulated saliva
- a questionnaire for dryness of the mouth
- an objective clinical examination

- salivary scintigraphy
- determination of total proteins in saliva

In patients from the Control group was made

- salivary scintigraphy
- determination of total proteins in saliva

The most significant results we obtained revealed that

The average value of stimulated saliva in the investigated group is lower and is 0.4 ± 0.2 , and in the control group is higher and is 1.2 ± 1.2 , the difference between the average values is statistically significant for $p < 0.05$ ($t = 4.43226$, $p = 0.000030$)

. Correlation between stimulated and unstimulated saliva versus age in the investigated and control group is weakly negative statistically non-significant for $p > 0.05$

An analysis related to the internal consistency of the test of the subjective expression showed satisfactory results with Cronbach's Alpha above 0.70 ($0.7 \leq \alpha < 0.8$ - acceptable level) for our scale with this specific sample

From the salivary scintigraphy we concluded that

The mean value of the uptake ratio-UR in salivary scintigraphy of the parotid is 3.0 ± 2.1 , in the range of 2.395 to 4.7. The average value is higher than the reference value obtained from the control group (2.89 ± 0.5), the difference is statistically non-positively significant.

The mean value of the uptake ratio-UR in the salivary scintigraphy of the submandibular is 1.95 ± 3.4 , ranging from 1.72 to 3.47. The average value is slightly higher than the reference value obtained from the control group (1.92 ± 0.4), the difference is statistically non-positively significant.

The average value of excretion-ET time in salivary scintigraphy of parotid is 5.27 ± 1.7 , in the range of 2.0 to 7.75. The average value is higher than the reference value

obtained from the control group (3.1 ± 1.2), the difference is statistically significant for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0000$).

The mean value of excretion-ET time in the salivary scintigraphy of submanibular is 8.36 ± 3.9 , in the range of 3.0 to 16.0. The average value is higher than the reference value obtained from the control group (3.7 ± 1.3), the difference is statistically significant for $p < 0.0001$ (Difference test, $p = 0000$).

The average value of excretion-PE at salicylative scintigraphy of parotid is 71.2 ± 9.9 , in the range of 50.98 to 94.24. The average value is higher than the reference value obtained from the control group (54.7 ± 10.6), the difference is statistically significant for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0000$).

The average value of excretion-PE in salivary scintigraphy of submanibulan is 56.6 ± 10.5 , ranging from 29.165 to 82.265. The average value is higher than the reference value obtained from the control group (40.1 ± 8.6), the difference is statistically significant for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0000$).

The average value of excretion rate in the first minute stimulation -VE in salivary scintigraphy of parotid is 30.8 ± 17.8 , ranging from 4.22 to 64.22. The reference value obtained from the control group (40.43 ± 12.7) is higher than the test group, the difference being registered is statistically significant for $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.00$).

The average value of the excretion rate in the first minute of stimulation -VE in salivary scintigraphy of submanibular is 20.4 ± 10.4 , ranging from 2.885 to 4.482. The reference value obtained from the control group of 27.32 ± 7.4 is higher than the value of the test group, the registered difference is statistically significant for $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.00$).

Use a statistically significant correlation between stimulated saliva verus, all parameters of salivary scintigraphy (UR, ET, PE, VE) of the parotid and submanibular glands

The average value of the total protein concentration in saliva in the investigated group is slightly higher than the control. The difference is statistically not significant

Conclusion

The problem with medically conditioned dryness of the mouth is real. The evidence is therefore our results. The patients showed a lower amount of saliva after stimulation over the first ten minutes. The more elderly are the patients and the longer they take the therapy the more symptoms are. Tests that applied as a subjective questionnaire showed solid validity as well as the Challacombe-oval where the attachment of the mirror membrane and language showed the greatest validity in clinical evaluation. The salivary scintigraphy revealed the problem's dryness. In these patients, the production and composition of proteins are not compromised, but the reactivity of the salivary glands to stimulation is slower, so the time of excretion is significantly longer and hence the feeling of dryness of the mouth. Certainly in thinking about the therapy should be aimed at stimulating the salivation of saliva in order to overcome the problems.

Key words: xerostomy, scintigraphy, medicaments, β adrenergic blockers

Дијагностички постапки кај пациенти со медикаментозно условена ксеростомија

ВОВЕД

Со терминот ксеростомија обично се нарекуваат состојбите кога нестимулираниот проток на слюнка се намалува со околу 50% од нормалната вредност. Сепак, чувството на сувоство на устата може да биде присутно и при нормална секреција на слюнка. Литературните податоци говорат дека и промените во составот на слюнката и квалитетот на слюнка може да биде од значење за орална удобност.

Ксеростомија е честа, се проценува дека секојдневно најмалку 10% од возрасното население, а околу 30% од старите лица се соочуваат со овој проблем. Зголемувањето на преваленцијата на ксеростомија со возраста се припишува пред сè на повисока инциденца на системски заболувања и доза на лекови кај постарите. Иако возраста е поврзана со промените во структурата на слюножлезите кои би можеле да укажуваат хипофункција, не постои клинички значајно намалување на производството на целокупната слюзна со стареењето во здрава, не-медикаментозна возрасна популација. Терминот hyposalivation се базира на објективни мерки на функцијата на слюножлезите каде нестимулирани стапка на проток е ≤ 0.1 ml / мин и / или пак содржината на стимулирана слюнка е ≤ 0.7 ml / мин. За разлика од нормалните вредности на нестимулирани проток целата слюнкамеѓу 0,3 и 0,5 ml / мин и нормално стимулиран протокот на слюнкамеѓу 1,0 и 1,5 ml / мин.

Оралните реакции на медикаментите се најчести при што влијаат на квалитетот на живот на пациентите. Речиси сите класи на медикаменти, особено оние кои што се користат во континуитет, како што се антидепресиви, антихипертензивни, анксиолитици, хипнотици, диуретици, антипсихотици и многу други, вклучувајќи витамини, минерали и фармацевтски продукти кои можат да дадат орални промени. Ако соодветно не се третира, тие можат да ја влошат општата состојба на пациентот и оралното здравје.

Преписаните лекови најчесто се користат во големи количини особено кај возрасни пациенти со над 65 годишна возраст. Злоупотребата на користење на

лекови, главно кај постарите пациенти можат да резултира со промена во оралната празнина.

Бројот на рецепти во САД препишани за терапевтски цели за различни медицински состојби е зголемен особено кај геријатриската популација. **Joseph и сор¹** објавиле дека 21% од 1800 испитувани стоматолошки пациенти користеле антидепресиви. Суспектна е преваленцата и зголеменото ниво на оралните лезии во корелација со потребните лекови, главно да се третира дадено хронично заболување. Над 200 лекови се инволвирани во негативната реакција и несакани ефекти на оралните ткива. **Smith и Burtner²** установиле дека како најчести орални негативни ефекти кај препишаните лекови се: сува уста (80.5%), дисгезија (47.5%) и стоматитис (33.9%).

Намалувањето или отсуството на плунка може да влија на емоционалната благосостојба, предизвикувајќи сигнификантен морбидитет и дисфункција на квалитетот на живот кај пациентите. Така стоматолошката и медицинската евиденција за секој пациент засебно е неопходна, со соодветна надградба на препишаните лекови кои моментално ги применува пациентот бидејќи можат да бидат причина за можна интеракција меѓу нив. Исто така е важно стоматолозите да бидат запознаени со проблемите поврзани со медикација дијагностичките постапки за реално утврдување на последиците од користењето на едикаментите како ксеростомијата и нивното влијание врз дијагнозата и планот на терапија³.

Литературен преглед

Психотропичните медикации спаѓаат во групата на лекови кои влијаат на централниот нервен систем (ЦНС) продуцирајќи алтерации на однесувањето, расположението, способност за спознавање а воедно и можат да доведат до состојба на зависност. Употребата на психотропи е зголемена во последните неколку децении во неколку земји. Овој податок или оваа стапка на зголемување се должи на зголемена фреквенција на дијагнози со психијатриско нарушување во популацијата, вовед на нови психофармацевтски продукти на фармацевтскиот пазар и нови терапевтски индикации со постоечките психотропни лекови⁴.

Пациентите кои употребуваат психотропни медикации во подолг период можат да доживеат негативно влијание врз оралното здравје. Овие медикации можат да предизвикат летаргија, замор, и намалување на моториката и меморијата што можат да ја намалат способноста на индивидуата да практикува соодветна и добра техника за орална хигиена. Покрај тоа, голем број на медикаменти кои се користат во третманот на психијатриските заболувања, го предизвикуваат ефектот на сува уста, намален саливарен проток или промена во составот на плунката. **Zaclikevis** и **cop**⁵ забележале дека психотропичните медикаменти предизвикуваат хипосаливација кај стаорци и ацинусна хипертрофија кај нивните паротидни жлезди. **De Almeida** и **cop**⁶ покажале кај корисниците на психотропни супстанции е значително намалено количеството на стимулиран саливарен проток во компарација со дадена контролна група.

Антидепресантите се лекови кои се препишуваат речиси кај пациенти од сите возрасни групи за третман на различни варијации на психијатриски заболувања (депресија, афективна болест, инсомнија, анксиозност, паничен синдром и биполарно нарушување). Во дадени случаи тие исто така се препишуваат за третман на некои медицински состојби како што се реуматоиден артритис, нарушување во исхраната, фибромијалгија, мигрена, тригеминална невралгија, пременструална тензија⁷.

Антидепресивните лекови за прв пат биле откриени во раните 1950 годин, со развојот на моноамино-оксидаза инхибитори (MAOIs). MAO претставува ензим одговорен за деградација на различни неуротрансмитери, вклучувајќи адреналин, серотонин, норадреналин и допамин. Се верува дека MAO инхибицијата ја ублажува депресијата, овозможувајќи серотонинот и норадреналинот да акумулира синаптичка врска во ЦНС и независниот симпатички систем⁸. Во прилог на MAOIs постојат и трициклични антидепресиви (TCAs) кои се релативно неселективни, кои влијаат не само на серотонергичен и норадренергичен систем, туки и на мускаринични, хистаминергични и алфа-адренергични системи. Нивната ефикасност се поврзува со зголемувањето на серотонин и норадреналин, помал степен на допамин во синаптичкиот јаз. Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и нортриптилин се некои примери на трициклични антидепресиви.

Најголемиот број на антидепресивни лекови се поврзуваат со значителен број на орални реакции⁹. Овие компликации вклучувајќи ксеростомија, сиалоаденитис, гингивитис, дисгезија, глоситис, едем на јазикот, дисколорација и стоматитис, речиси секогаш се поврзуваат со дисфункција на саливарните жлезди индуцирана од медикаменти.

Плунката претставува вистинско огледало на организмот која што содржи голем број на органски и неоргански соединенија, и може да биде доста важен здравствен индикатор. Саливарната секреција е контролирана од автономниот нервен систем преку рецептори одговорни за плунковните жлезди. Многу студии покажуваат дека што се однесува до квалитетот и квантитетот на саливарниот секрет медицинските заболувања можат да влијаат на функцијата на саливарните жлезди^{10, 11}.

Плунковната секреција претставува комплекс и се јавува последователно на неуротрансмитерните стимули. Главната контрола на секреција потекнува од симпатичкиот и парасимпатичката инервација што ја регулира секреторната функција на ниво на ацинусните клетки и го контролира процесот на реапсорбција во напречно-пругастите канали на плунковните жлезди. Парасимпатичката стимулација го зголемува нивото на секреторна плунка, каде симпатичката стимулација воглавном ја афектира содржината и составот на протеините. Плунковните жлезди можат да послужат како модел да се детерминира периферниот ефект на различни антидепресиви на моноаминергичните и холинергичните системи. Функцијата на саливарните жлезди зависи од интегритетот на парасимпатичката и симпатичката инервација.

Нормалната саливација е од суштинско значење за оралното здравје поради своите значајни придонеси за оралниот одбранбен механизам. Намалената саливарна секреција може да доведе до сериозни заболувања и влошување на мукозата. Плунката има повеќе функции во однос на оралната празнина, вклучувајќи заштита на оралната мукоза, хемиска бариера, дигестија, антимикробно дејство, и одржување на интегритетот на забите. Поради својот гликопротеин, плунката има вискозен карактер што ја заштитува оралната мукоза од штетните стимули, микробни токсини и минорна трауми формирајќи бариера.

Нејзината течна состојба природно го отстранува клеточниот дебрис и не-адхерентните бактерии.

Под поимот ксеростомија се подразбира субјективно чувство или сензација на сувост во устата и се манифестира како симптом поврзан со пациент. Може да се појави во склоп на системско заболување или состојба (саливарна аплазија, дехидратација, саркоидоза, цистична фиброза, психогено, примарна билијарна цироза, васкулитис, анксиозност, дијабетес тип 1 или 2, дијабетес инсипидус, депресија, хемотерапија), или како консеквенца од примена на лекови (антидепресиви, диуретици, антиспазмодици, барбитурати, антиконвулзанти, антидисритмици, деконгестиви, цитокини, цитотоксични агенси). Пациентите со ксеростомија манифестираат различен степен на дискомфорт или непријатност кој што се поврзува со квалитетот на живот во согласност со етиологијата на нивната состојба¹². Близу 1 до 5 пациенти се жалат на сувост во устата, со зголемена појава кај постарите што е од суштинско значење да се има целосно разбирање за овој проблем¹³.

Од сите горенаведените здравствени состојби, секундарното манифестирање на саливарната хипофункција е најчесто по примена на лекови-медикаменти. Тие ги инхибираат холинергичните сигнали во саливарните ткива и на тој начин ја намалуваат екскрецијата на флуиди од жлездите создавајќи пречки во центарот на патиштата (серотонинергици и допаминергици)¹⁴. Нормалното количество на стимулирана саливарна плунка се движи помеѓу 0.7-1 ml/min со оглед на тоа дека хипосаливацијата се смета кога производството на плунка е под 0.7-1 ml/min. Староста има минимум влијание на саливарниот проток, но со напредувањето на возраста и појавата на хронични заболувања се доведува пациентот да прима лекови кои можат да влијаат на саливарниот проток дури до 40%¹⁵.

Во студијата каде била споредена употребата на есциталопрам и нортриптилин, **Uher и сор**¹⁶ забележале дека сувост во устата бил најчест неповолен ефект, кој сигнификантно се манифестирал за време на третманот со нортриптилин или есциталопрам во споредба со периодот каде била прекината медикацијата. Авторите посочуваат дека има позитивна корелација помеѓу применетата доза на двата антидепресиви.

Постои евиденција дека преваленцата на сувост во устата е во корелација со полимедикација (**Nederfors**¹⁷). Но, **Persson и соp**¹⁸потврдиле дека употребата до 4 различни ксерогени медикации не резултира со сигнификантно дополнително нарушување во плунковната брзина и проток кај нивните пациенти.

Субјективното чувство за сувост може да се појави дури и во состојба на нормален саливарен проток кој немора да е поврзан со намалување на износот на плунка. Според **Mandel и Wotman**¹⁹ квалитетот на саливарна секреција (особено кај содржина со муцин) е многу важно отколку квантитетот за сензација на сува уста. Типот на плунка, постапка или процедура, време на колекција, состав и извор (мали или големи плунковни жлезди) се фактори кои можат да придонесат да пациентот ја поврзе хипосаливацијата со сувост во устата. Според **Nagler**²⁰, кај една третина од случаите, ксеростомијата не ја рефлектира реалната редукција на саливарен проток. Сувоста во оралната празнина или редукцијата на плуна може да предизвика многу клинички проблеми: дентален кариес, суви усни, дисгезија, сува уста, дисфагија, гингивитис, халитоза, проблеми со мастикација, жаречка сензација во устата, мукозитис, кандида, улцерација, промени во составот на саливата, пародонтални заболувања.

Антидепресивите имаат антихолинергично или антимукаринична акција, така што дејствуваат со блокада на парасимпатичниот систем со инхибиција на ефектот од ацетилхолин на рецепторите од саливарните жлезди. Сето ова резултира со сувост во оралната празнина, најверојатно поради тоа што доминира симпатичкиот дел од независниот нервен систем и блокада на парасимпатичкиот нервен систем²². Според **Douglas**²³ намалувањето на плунката се должи на редукција на протокот на крв во самата жлезда, како резултат на адренергичен симпатички вазоконстриктор.

Доста важно е да се нагласи дека сувата уста или намалената саливарна продукција може да се појави за време на период на стрес и/или акутна анксиозност, фреквентна појава на депресивни заболувања, предоминантан стимулација на симпатички систем без оглед на употребата на анксиолитици и/или антидепресивни лекови²⁴. Појава на изолирана депресија е поврзана со намалена саливарна секреција и ксеростомија што се должи на антихолинергична реакција. Затоа, може да биде тешко да се детерминира од каде потекнува

интезитетот и несаканите ефекти дали од медицинската состојба што изискува третман или медикацијата која е препорачана за таа состојба или заболување, но најверојатно е резултат на двете причини.

Пациентите со феноменот на сува уста, најчесто се жалат на нелагодности во регија на усните, грлото, орална болка или горење, изменет вкус и лош здив-халитоза. Исто така е зголемен ризикот и за развој на кандидијаза. Недостатокот на адекватен плунковен биофилм може да доведе до последователни патолошки манифестации во оралната празнина. Пациентите со сува уста често ќе се обидат да ги ублажат нивните симптоми, со гуми за цвакање кои содржат шеќер, или со консумирање на кариогени и кисели пијалоци.

Според **Veerabhadrapa**²⁴ и сор., постои позитивна врска помеѓу психолошките пореметувања со ксеростомија и сувост на усните и мукозата. Емоционалните промени можат да влијаат како забрзан фактор кој може да влијае на лачењето на плунковните жлезди така што потенцијално може да резултира со манифестација на орални болести. Тие наведуваат дека сигнификантно висок процент на ксеростомија е забележано кај анксиозните пациенти (51%), пратени со депресија (47%), биполарно нарушување (41%), шизофренија (39%) и контролна група (27%). Најголемиот број на пациенти им било дијагностицирана умерена до тешка ксеростомија, додека кај контролната група умерена ксеростомија. Возрасна група која се истакнала како доминантна со ксеростомија во нивното испитување е помеѓу 18-49 годишна возраст.

Присуството на ксеростомија и хипосаливација е доста честа кај пациентите со дијабетес мелитус. Постојат повеќе контроверзи за тоа дали присуството на хипосаливација е поголемо кај пациентите со Дијабетес мелитус или кај тие што отсутствуют.

López-Pintor²⁵ во нивното сеопфатно пребарување на литературата во меѓународните биомедицински документираните испитувања за ксеростомија, хипосаливација и количество на плунка кај пациенти со Дијабетес мелитус упатуваат на тоа дека постои голема преваленца и варијации на присутна ксеростомија кај пациенти со Дијабетес мелитус (12.5%–53.5%) во релација со недијабетичните пациенти (0–30%). Студиите кои го анализирале квалитетот на

плунка ДМ пациенти во споредба со недијабетичните пациенти објавиле повисоки стапки на проток на салива кај недијабетични отколку кај дијабетични пациенти.

Бензодијазепините, како најчесто препишани психотропни лекови со анксиолитично дејство можат директно или индиректно да предизвикаат хипосаливација. Утврдено е дека бензодијазепините можат да предизвикаат хипертофија и намалување на бројот на ацинусни клетки. **Mattioli TM и сор²⁶**, го испитувале влијанието и ефектот на ацинусните и миоепителните клетки кај стаорци. Тие дошле до заклучок дека животните третирани со лоразепам покажале позитивно зголемување на боење на клетките за Calponin (калциум врзувачки протеин моноклонално антители) во споредба со контролните животни ($p < 0.05$). Мидазоламот применуван со пилокарпин (МП60) индуцирал зголемена пролиферација на ацинусните и дукталните клетки и намалување на позитивно боење на клетките за Calponin, во компарација со мидазоламот даден заедно со салин (МС60).

Mattioli и сор²⁷, во нивната имунохистохемиска студија за влијанието на антидепресивите и пилокарпин (парасимпатомиметичен алкалоид) кај паротидни жлезди на стаорец, појаснуваат дека позитивното пребојување на клетките за Calponin е зголемено по хронична примена на антидепресиви. Пролиферациониот индекс на епителните клетки кај паротидни жлезди на стаорец, не бил променет со употреба на антидепресиви во рок од 60 дена.

Метамфетаминот, како високо зависен симпатомиметичен стимуланс е широко злоупотребен во светот и е поврзан со разурнувачки ефекти врз оралното здравје. **Rommel N и сор²⁸** (2016), го проучувале симпатомиметичното дејство на хронична злоупотреба на метамфетамин и контраефектите на оралното здравје вклучувајќи 100 хронични пациенти кои користат таков силен ЦНС стимуланс и 100 останати партиципанти за споредба. Сигнификантен број од корисниците кои ја злоупотребуваат примената на метамфетаминот соопштиле дека имаат чувство за сува уста (72%), и стискање на вилиците (68 %). Злоупотребувачите на метамфетаминот прикажале сигнификантно ниска продукција на салива (ml/5 min) ($p < 0.001$), ниска рН вредност на плунката ($p < 0.001$) со симптоми на бруксизам ($p < 0.001$).

Медимакентите или лековите кои се користат за намалување на инфламација и болка, односно препарати со антиинфламаторно и аналгезично дејство пројавуваат влијание и ја афектираат секрецијата на плунката и нејзиното количество. **Shin YH и соп²⁹**, го анализирале ефектот на Caspacin (trans-8-methyl-N-vanilyl-6-nonenamid) како единствен алкалоид агонист на ванилоид тип 1 кој е изразен во ноцицептивните сензорни неврони и во голем број на секреторен епител, вклучувајќи ги плунковните жлезди. Caspacin-от кој има аналгезично и антиинфламаторно дејство на периферните неврони, ја афектира саливарната секреција и инфламацијата во плунковните жлезди. Тие укажуваат на дејството на caspacin во зголемувањето на саливарната секреција кај хумани и животински модели, модулирајќи по параклеточен пат во плунковните жлезди.

Литературните сознанија укажуваат дека азотниот оксид има клучна улога во функцијата и здравјето на плунковната жлезда. Специфичните механизми со кои не може да се регулира функцијата на плунковните жлезди за време на иницијалниот Дијабетес мелитус допрва треба да се утврдува. Намалениот проток на салива може да предизвика компликации во оралната празнина со што ќе овозможи екцесивна акумулација на бактерии кои водат до бројни орални инфекции, екстремна жед (особено во текот на ноќта). Азотниот оксид претставува слободен радикал кој иницијално бил дефиниран како вазодилататор кој имал важна улога во одрбанбените механизми на домаќинот и патогенезата на бројни воспалителни и автоимуни болести. Резултатите добиени од испитувањата на **Stewart CR³⁰** спроведени на женски стаорци (авторот потенцира дека дури 85% од пациентите со Дијабетес мелитус и ксеростомија се од женски пол) покажуваат дека саливарната продукција е во корелација со големината на субмандибуларната и паротидната жлезда.

Добиените резултати покажале намалување во експресијата на субмандибуларниот кофактор tetrahydrobiopterin (BH₄) со способност за забележување на истиот, а се однесува на механизмот за развој на хипосаливација кај Дијабетес мелитус индуцирана ксеростомија.

Оралните и денталните манифестации кај дијабетичари можат да се манифестираат поради бројни фактори, вклучувајќи покачени нивоа на плунковниот секреторен имуноглобулин (s-IgA). Студијата спроведена од **Kakoei**

S³¹ имала за цел да ја евалуира концентрацијата на s-IgA кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и да се истражи асоцијацијата помеѓу нивото на s-IgA со оралните манифестации кај дијабетес тип 2 мелитус. Кај пациентите со дијабет биле утврдени значителни нивоа на концентрација на s-IgA проследени со ксеростомија и стоматитис ($P \leq 0.050$).

Malicka B³² испитувајќи ја преваленцата на ксеростомија и проток на слюнка кај пациенти со дијабетес заклучил дека феноменот на сува уста бил пофреквентно застапен и дијагностициран кај тип 1 дијабетичари со сигнификатно низок проток на слюва.

Според **Aitken-Saavedra³³**, постои позитивна корелација помеѓу нивото на метаболичко контролирано мерење со HbA_{1c}, протеинска концентрација на слюнка и pH кај саливарна дисфункција кај пациент со дијабетес мелитус тип 2. Од пациентите со дијагноза дијабетес мелитус тип 2 била дијагностицирана ксеростомија кај 53%.

Хипертензија генерално претставува состојба во која абнормално е зголемен крвниот притисок во артериите што го зголемува ризикот од проблеми како што се мозочен удар, аневризма, срцев удар, оштетување на бубрезите. **Habbab и сор³⁴** објавиле дека можноста за појава на орални манифестации кај пациентите кои се на терапија со кардиоваскуларни лекови изнесува 14.1% во неговото испитување. Најчести орални знаци и симптоми кои биле евидентирани се ксеростомија кај 7.5% од пациентите, лихен планус 3.6% и дисгезија 1.9%.

Мерењата за ксеростомија се потешки во споредба со тие за хипосаливација кои можат да бидат изведени со сијалометрија. Директното испитување со прашања претставува релативно прецизен метод кој може да се користи за да се процени ксеростомија. Пушењето како зависна негативна навика претставува можеби водечка причина за да навремено се спречи со истата превенирајќи појава на болест. Пушењето се смета како еден од факторите на ризик која влијае на саливацијата во прилог на редукција и појава на ксеростомија. Слюнката е таа што на прв чекор е во контакт со димот од цигарите. Чадот од цигарите содржи 4000 биоактивни хемиски соединенија и 300 канцерогени материи кои можат да предизвикаат структурни и функционални промени во слюнката^{35,36}.

Според **Maryam R³⁶** постоела статистички значајна разлика помеѓу стапката на плунковен проток кај пушачи кој изнесувал 0.38 во споредба со непушачи каде бил 0.56. Ксеростомија била евидентирана кај 39% од пушачите и 19% кај непушачите.

Ефектот на пушењето кај количеството на плунка е контроверзно. Литературните податоци покажуваат дека кај корисниците со краткорочна употреба на цигари постои зголемување на количеството на плунка^{37, 38}, додека пак други студии не покажуваат статистички значајна разлика во количеството на плунка помеѓу група на пушачи и непушачи³⁹.

Во испитувањето на **Sujatha Dyasanoor⁴⁰**, преваленцата на ксеростомија кај пушачи била 37%, додека кај непушачи 13% со статистички значајна разлика помеѓу двете групи. Преваленцата на хипосаливација во нивната студија изнесувала 43% кај пушачи и 8% кај контролната група (непушачи).

Weinberger AH⁴¹ во нивната двојна слепа, плацебо контролирана, рандомизирана клиничка студија се детерминирала безбедноста и ефикасноста на моноамино-оксидаза Б инхибитор на селегинин хидрохлорид како помошно средство за престанок на пушење кај пациентите пушачи. Моноамино-оксидаза претставува ензим кој е инволвиран во катаболизмот на неуротрансмитерите како што се допамин, серотонин и норепинефрин⁴². Човечките ex vivo студии покажуваат дека пушачите имаат намалено активно ниво на тромбоцитни моноамино-оксидаза А и Б во споредба со непушачи. Од друга страна селегилин хидрохлорид е иреверзибилен (судииден) субтип на моноамино-оксидаза Б кој предоминантно е локализиран во мозокот. Според резултатите на **Weinberger AH⁴¹**, учесниците во студијата кои добивале почесто селегилин хидрохлорид дневна доза во споредба со плацебо групата е евидентирана состојба на сува уста во сооднос 25.5% и 8.2%.

Agha-Hosseini⁴³ посочува дека кај пациентите со ксеростомија постојат сигнификантни промени во составот на плунката, така што се забележани високи нивоа на K, Cl, Ca, IgA и амилаза, намалено ниво на естроген и прогестерон заедно^{44, 45}. Калциум, ПТХ и кортизол се со повисоко ниво кај жените во менопауза со ксеростомија во споредба со нивната контролна група⁴⁴⁻⁴⁷.

Ксеростомијата претставува значаен ризик фактор за заболувањата во оралната празнина кои можат да влијаат врз квалитетот на живот кај пациентите. Обезбедување на подобро орално здравје е приоритет за секој терапевт се со цел да се обезбеди ефикасно соодветен стоматолошки третман. Раното препознавање и третман на ксеростомија кај оваа група од населението може да спречи понатамошен развој на разни други орални заболувања поврзани со неа. Секој стоматолог доктор треба да ги препознае и идентификува лековите кои се поврзуваат со појавата на ксеростомија и дисфункција на плунковните жлезди преку преглед на медицинската историја.

Цел на испитувањето

Повеќето објавени студии за медикаментозно предизвикана ксеростомија се студии врз основа на субјективната перцепција или исказ на пациентите за сувост на устата.

Малубројни се студиите во кои објективно се оценува состојбата медикаментозно предизвикана сувост на устата како и различните аспекти и нивоа на пореметување на било продукција или излучување на слюнка.

Останува недоразјаснет и проблемот дали медикаментите предизвикуваат намалена продукција, излучување или променет состав на слюнката или пак чувството на сувост на устата се должи на пореметена перцепција на проприорецепторите во устата.

Согледувајќи го овој проблем во нашето испитување ги поставивме следните цели

-Да утврдиме дали користењето на β адренергичните блокатори доведуваат до реално намалување на количината и промени во составот на слюнката

-да утврдиме на кое ниво во создавањето и излучувањето на слюнката се случуваат овие промени

-да ја утврдиме дијагностичката вредност на субјективните и објективни клинички тестови за утврдување на ксеростомија

За реализација на нашето испитување ги поставивме и следните работни хипотези

- β адренергичните блокатори влијаат врз составот и врз количеството на слюнка
- β адренергичните блокатори делуваат на помало излучување на слюнката
- Концентрацијата на тотални протеини во слюнката кај пациентите кои користат β адренергични блокатори е намалена
- субјективните тестови се со ограничена дијагностичка вредност и делумно соодветствуваат на реалната состојба .

- објективните клинички тестови за дијагностицирање на ксеростомија имаат дијагностичка вредност и соодветствуваат на реалната состојба .

Материјал и метод на испитувањето

Материјал

За реализација на поставената цел беа испитани вкупно 80 пациенти .

Пациентите беа поделени во две групи

- Испитувана група составена од 40 пациенти и контролна група составена од 40 пациенти.

Критериуми за вклучување во испитуваната група

Пациенти не постари од 65 години

Пациенти кои примаат бета блокатори повеќе од 1 година

Пациенти кои ќе дадат податоци дека чувствуваат сувост во устата

Критериуми за исклучување од испитуваната група

-пациенти со дијабет

-пациенти со M Sjogren

-пациенти кои примаат онколошка терапија или зрачење

-пациенти кои имаат други заболувања кои даваат сувост во устата

-пушачи

-пациенти кои примаат други ксерогени медикаменти

Контролна група

Пациенти без никакво општо заболување ,кои не примаат никаква терапија и кои во анамнезата нема да дадат податок дека чувствуваат сувост во устата .

Сите пациенти беа информирани за испитувањето и потпиша согласност

Пациентите за испитуваната група беа селектирани од Клиниката за кардиологија на Медицинскиот факултет во Скопје

Контролната група беше оформена на Клиниката за болести на устата и пародонтот на Стоматолошкиот факултет во Скопје.

Метод на работа

Кај сите пациенти од испитуваната група беа направени следните постапки и испитувања

- Анамнеза
- коллекција на стимулирана и нестимулирана плунка
- прашалник за сувост на устата
- објективен клинички преглед
- саливарна сцинтиграфија
- одредување на тотални протеини во плунка

Кај пациенти од Контролната група беше направена

- саливарна сцинтиграфија
- одредување на тотални протеини во плунка

Колекција на плунка

За потребите на испитувањето кај пациентите беше собрана нестимулирана и стимулирана плунка со помош на метода на исплукување. Стимулацијата на плунка се врши со 1-2 капка на лимунска киселина капната на врвот на јазикот.

Колекцијата на плунка се врши во исто време наутро при што пациентите нема да земаат течности, запазувајќи ги сите препораки и постапки за колекција на плунка .

Концентрација на тотални протеини во плунка

Концентрацијата на тотални протеини во плунката беше одредена во биохемиската лабораторија на стоматолошкиот факултет со помош на Брадфорд методата следејќи ги сите препораки на производителот.

Саливарната сцинтиографија беше направена на институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина при медицинскиот факултет во Скопје. Беше користена семиквантитативна динамична сцинтиографија со интавенска администрација на 190MBq 99m Tc pertechnetate. Ке биде сликано во период од 35 мин на секои 20 секунди . По 25 мин од администрацијата екскрецијата на плунка Беше стимулирана со таблета аскорбинска киселина . Параметри кои ќе бидат регистрирани се време на замање - uptake ratio (UR), време на екскреција excretion time (ET), процент на екскреција percent of excretion (PE) и брзина на екскреција во првата минута по стимулацијата (VE).

Субјективни тестови

Сите пациенти од испитуваната група пополнија прашалник кој се однесува на ксеростомија со 11 прашања и пет можни одговори за секое прашање- Xerostomia Inventorv: a multi-item approach (W. Murray Thomsonr, Jane M. Chalmers, A. John Spencer, Sheila M. Williams Community Dental Health (1999) 16, 12-17)

Прашалник со повеќе знаци по Thomson

1. потребна ми е вода за да ја проголта храната

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

2. Чувствувам сувост во устата додека јадам

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

3. Се будам во тек на нокта за да се напијам вода

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

4. Чувствувам сувост во устата

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

5. Тешко цвакам сува храна

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

6. Јадам бомбони и лижавчиња за да добијам влажност во устата

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

7. Потешко голтам одреден вид на храна

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

8. Сува ми е кожата на лицето

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

9. Суви ми се усните

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

10. Суви ми се очите

никогаш 1, ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

11.Слузницата на ностот ми се суши

никогаш 1 , ретко 2, понекогаш 3, често 4, секогаш 5

Од објективните тестови кај секој пациент беше одредена ксеростомијата користејќи ја Challacombe-овата скала

1. огледалцето се лепи за букалната слузница
2. огледалцето се лепи за јазикот
3. пенеста плунка
4. Нема колекција на плунка на подот на усната празнина
5. Депапилација на јазикот
6. Променета површина на гингивата
7. Транслуцентна слузница
8. Набразден јазик
9. Присуство на цервикален кариес
10. Присуство на дебрис .

Секое прашање доколку е потврдно добива 1 поен

Збир од 3 значи слабо изразена сувост без потреба од третман

Збир од 4-6-умерена сувост

Збир од 7-10-силно изразена сувост

Анализа на резултатите

Резултатите беа разгледани внатре во групите како споередување на параметрите од времетраење на медикацијата пол возраст доза на медикаментот врз сувоста во устата и составот на плунката .

Понатаму дали субјективите и објективни тестови за ксеростомија соодветствуваат со реалната состојба - количество на стимулирана и нестимулирана плунка како и наодот од саливарната сцинтиографија.

Резултатите од испитувана група беа споредени со контролната како за концентрацијата на тотални протеини така и за саливарната сцинтиографија

За статистичка обработка на податоците беше користена комјутерската програма Statistika 7 studentov T test, Spearman Rank Order Correlations и Cronbach's Alpha тестот

РЕЗУЛТАТИ

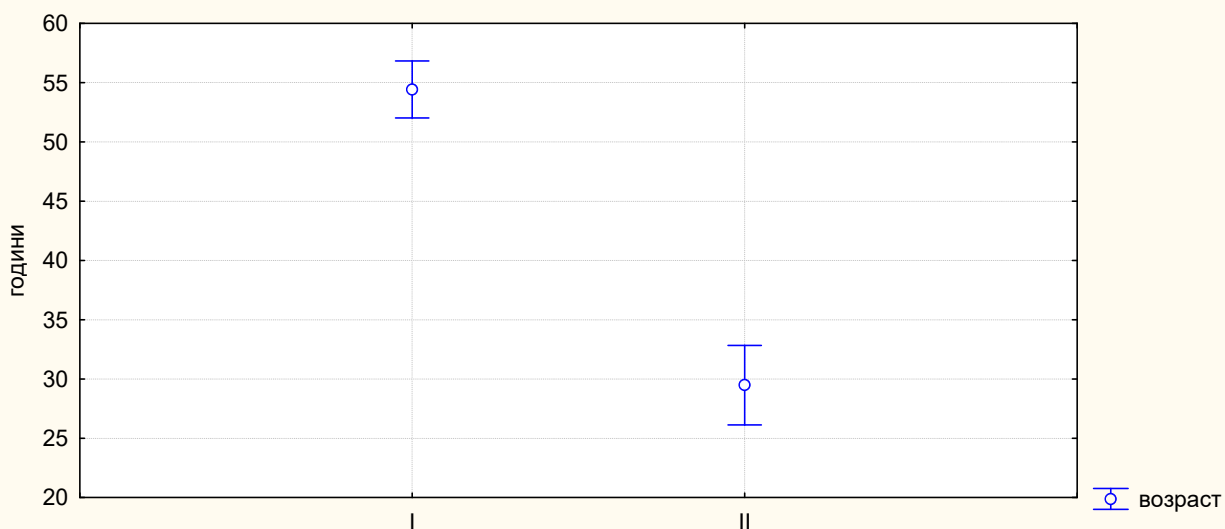
Во студијата се вклучени 80 пациент, кои се поделени во две групи:

- Во првата група се вклучени 40 пациенти кои даваат податоци за чувство на сувост во устата и примаат терапија (лекови) β блокатори повеќе од една година. Просечната возраст на пациентите изнесува 54.4 ± 7.5 г., во ранг од 27 до 65 години(таб и граф 1) машкиот пол е застапен со 47.5%, а во поголем процент е застапен женскиот пол- 52.5%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на машкиот и женскиот пол е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.6560$) (таб и граф 2). Пациентите просечно примаат терапија – β блокатори 7.0 ± 2.0 години, во ранг од 5 до 12 години(таб и граф 3)
- Во втората група се вклучени 40 пациенти без никакво заболување, кои не примаат никаква терапија и нечувствуваат сувост во устатат. Просечната возраст на пациентите изнесува 29.5 ± 10.5 г., во ранг од 18 до 53 години(таб и граф1). Женскиот пол е застапен со 32,5%, а машкиот пол е застапен со 67,5%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на машкиот и женскиот пол е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0025$) (таб и граф 2)

Табела бр 1 Приказ на просечната возраст на пациентите

група	просек	N	Стд.Дев	минимум	максимум
I	54,4	40	7,52394	27,0	65,0
II	29,5	40	10,49295	18,0	53,0

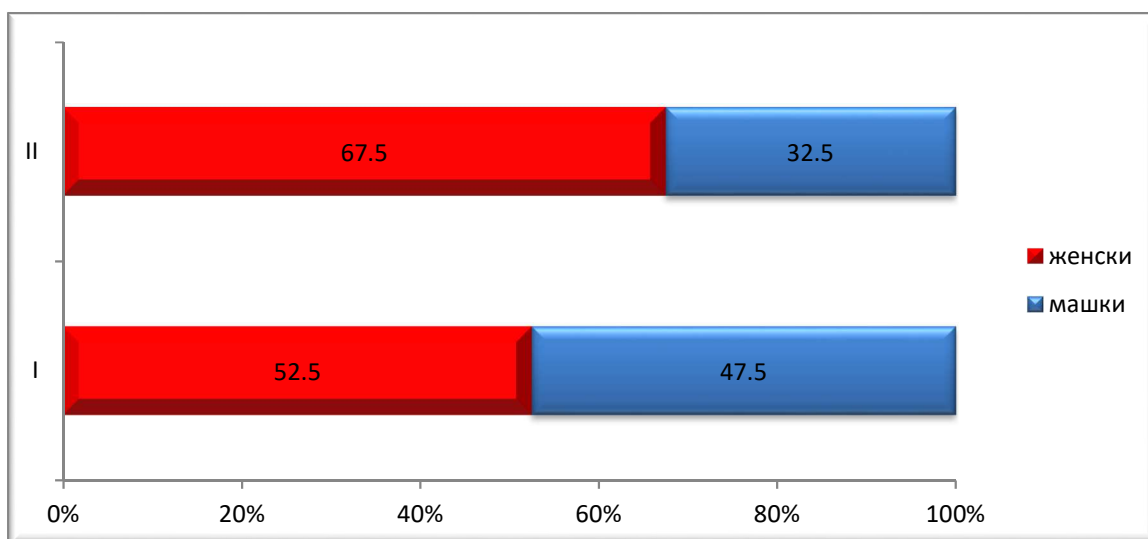
Графикон бр 1 Приказ на просечната возраст на пациентите



Табела бр 2 Дистрибуција пациентите според полот

пол/група	I		II	
	број	%	број	%
женски	21	52,5	27	67,5
машки	19	47,5	13	32,5
вкупно	40	100.0	40	100.0

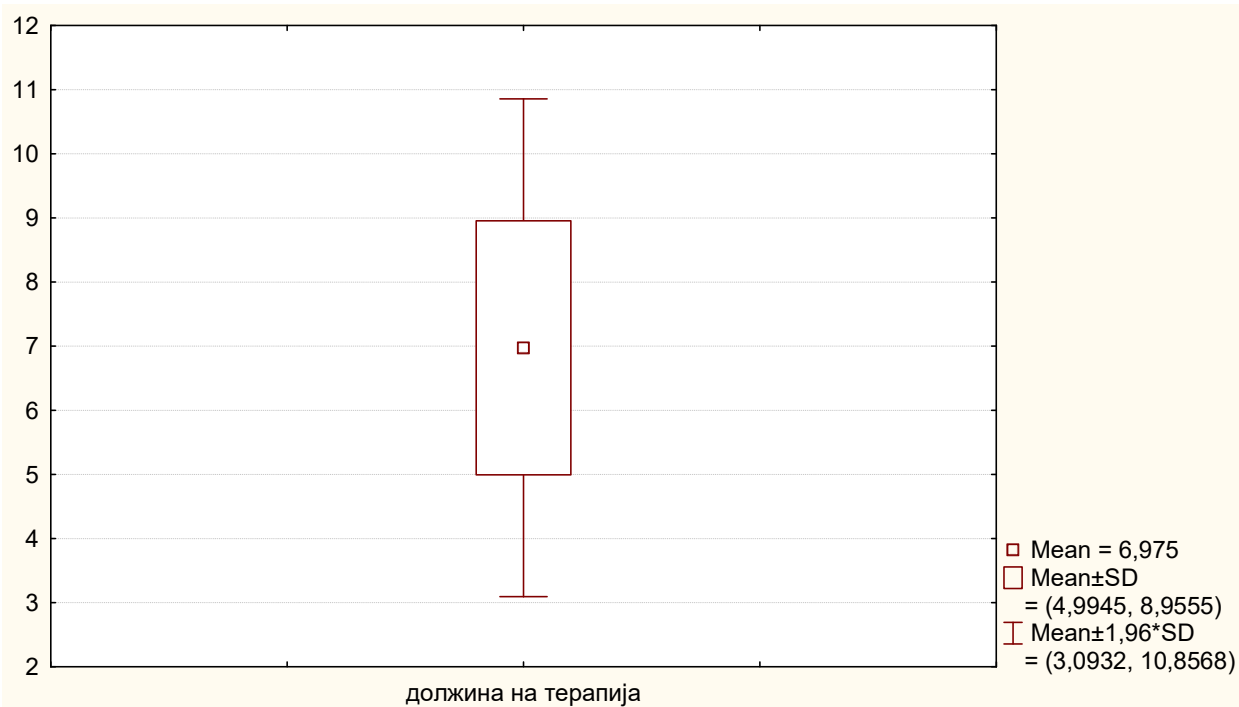
Графикона бр 2 Дистрибуција пациентите според полот



Табела бр 3 Приказ на просечната должина на земање на терапија во години кај пациентите од испитуваната група

N	просек	минимум	максимум	Стд.дев
40	7.0	5,0	12,0	1,980514

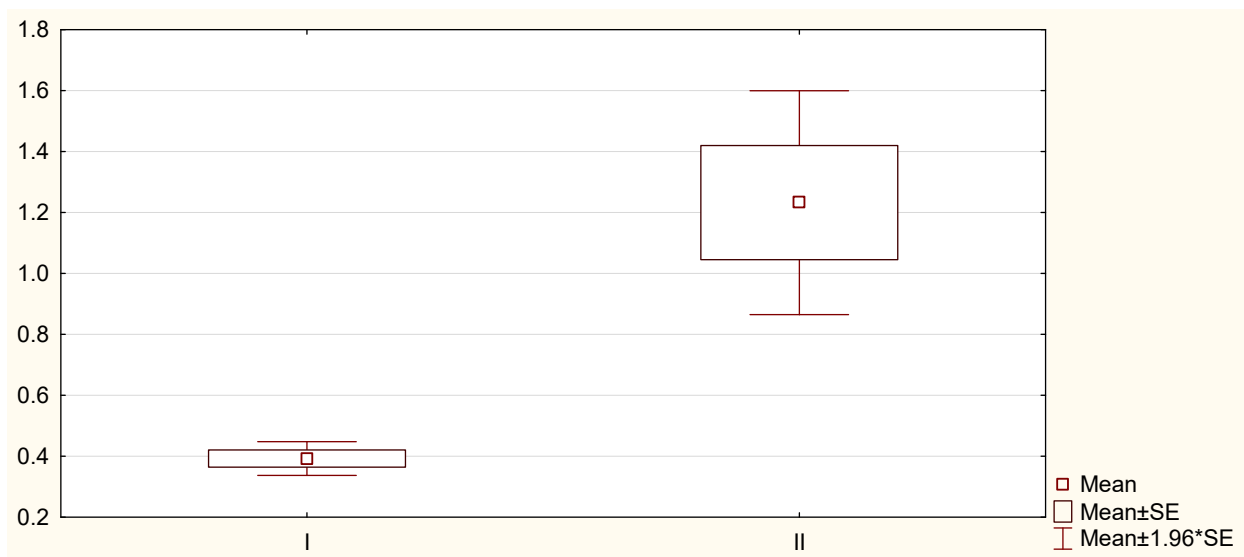
Графикон бр 3 Приказ на просечната должина на земање на терапија во години кај пациентите од испитуваната група



Табела бр 4 Приказ на просечната вредност на стимулирана плунка

просек- I	просек - II	t-тест	p	N - I	N - II	Стд.Дев - I	Стд.Дев - II
0.392500	1.232500	-4.43226	0.000030	40	40	0.178868	1.185205

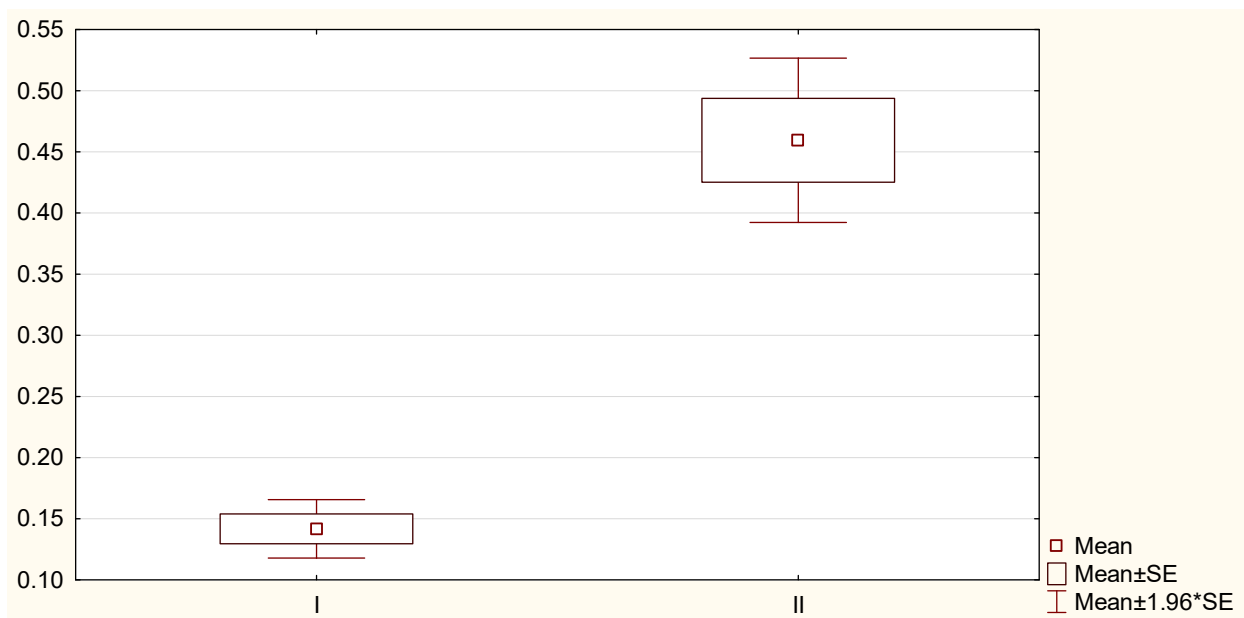
Графикон бр 4 Приказ на просечната вредност на стимулирана плунка



Табела бр 5 Приказ на просечната вредност на нестимулирана плунка

просек- I	просек - II	t-тест	P	N - I	N - II	Стд.Дев - I	Стд.Дев - II
0.141750	0.459500	-8.73144	0.000000	40	40	0.077191	0.216830

Графикон бр 5 Приказ на просечната вредност на стимулирана плунка



Просечната вредност на стимулирана плунка во првата група вредноста е пониска и изнесува 0.4 ± 0.2 , а во втората група е повисока и изнесува 1.2 ± 1.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантен за $p < 0.05$ ($t = 4.43226$, $p = 0.000030$)(таб и граф 4).

Просечната вредност на нестимулирана плунка во првата група изнесува 0.1 ± 0.07 , а во втората група изнесува 0.5 ± 0.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантен за $p < 0.05$ ($t = 8.73144$, $p = 0.000000$)(таб и граф 5).

Се регистрира статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу стимулирана плунка верзус должина на терапија изразена во години(таб. 6 и граф 6а).

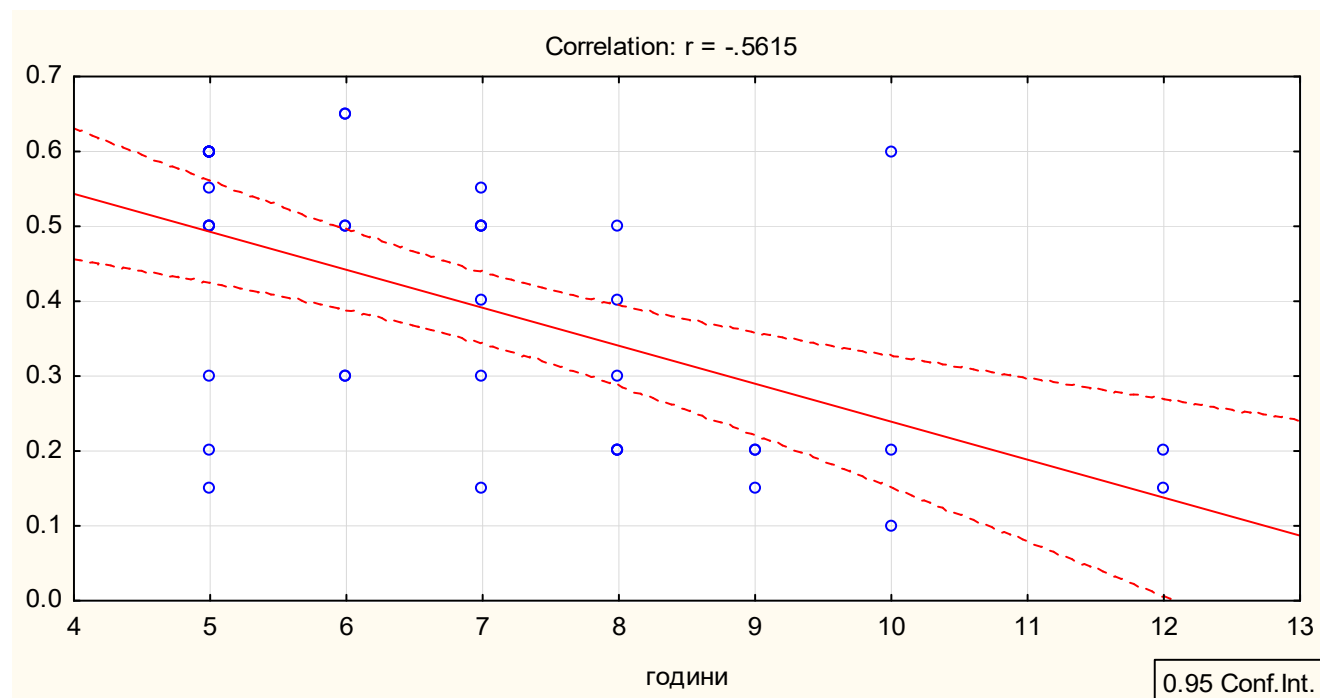
Се регистрира статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу нестимулирана плунка верзус должина на терапија изразена во години(таб 6 и граф 6б).

Табела бр 6 Приказ на корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус должина на терапија

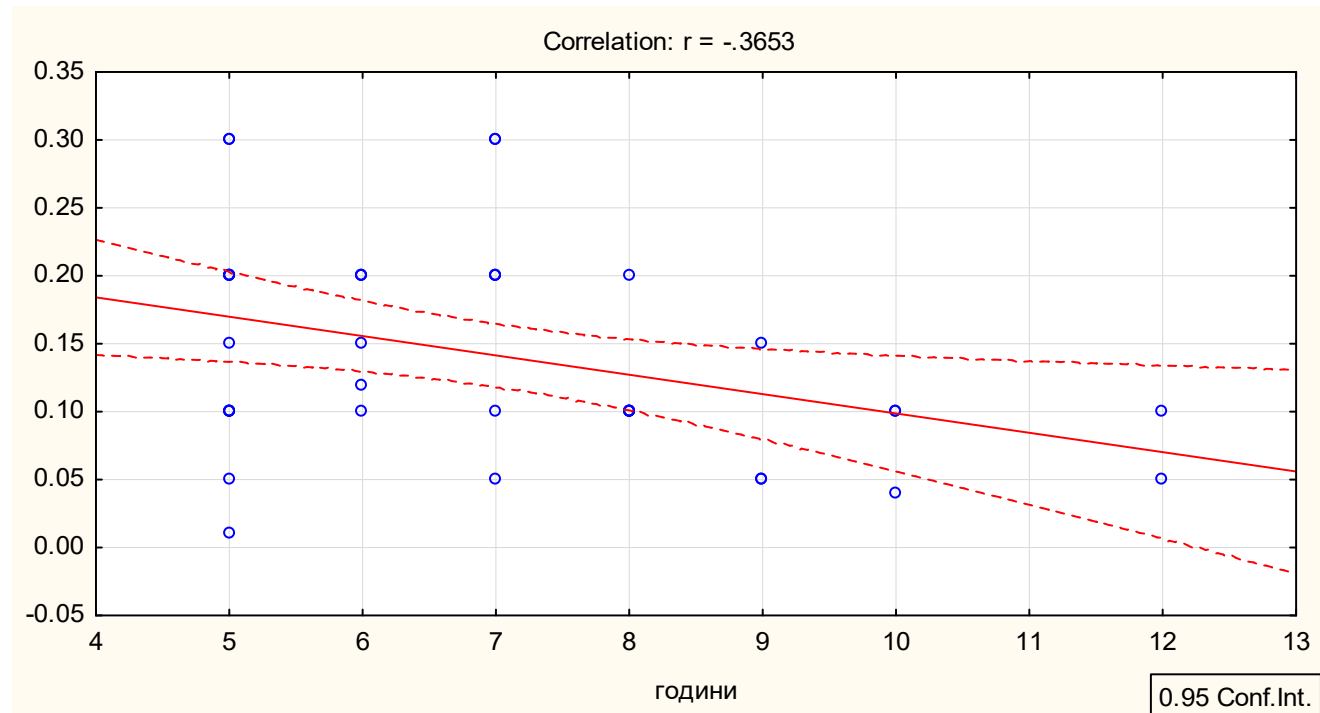
	Стимулирана плунка
Должина на терапија	$r = -.5615$
	$p = .000$
	Нестимулирана плунка
Должина на терапија	$r = -.3653$
	$p = .020$

Графикон бр 6 Приказ на корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус должина на терапија (r)

A.



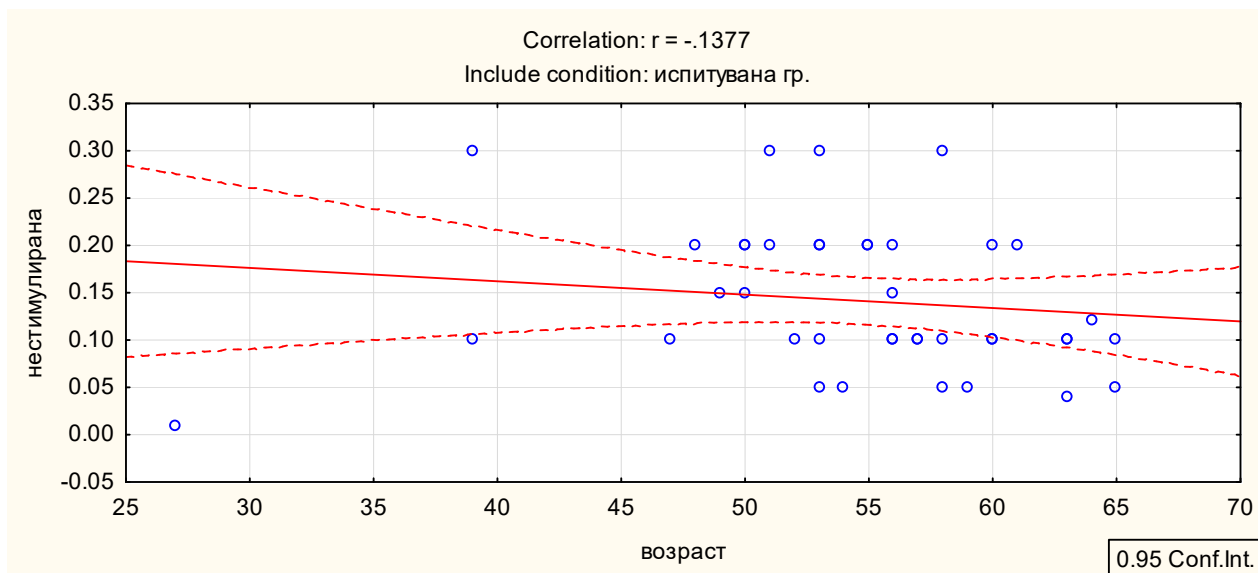
B.



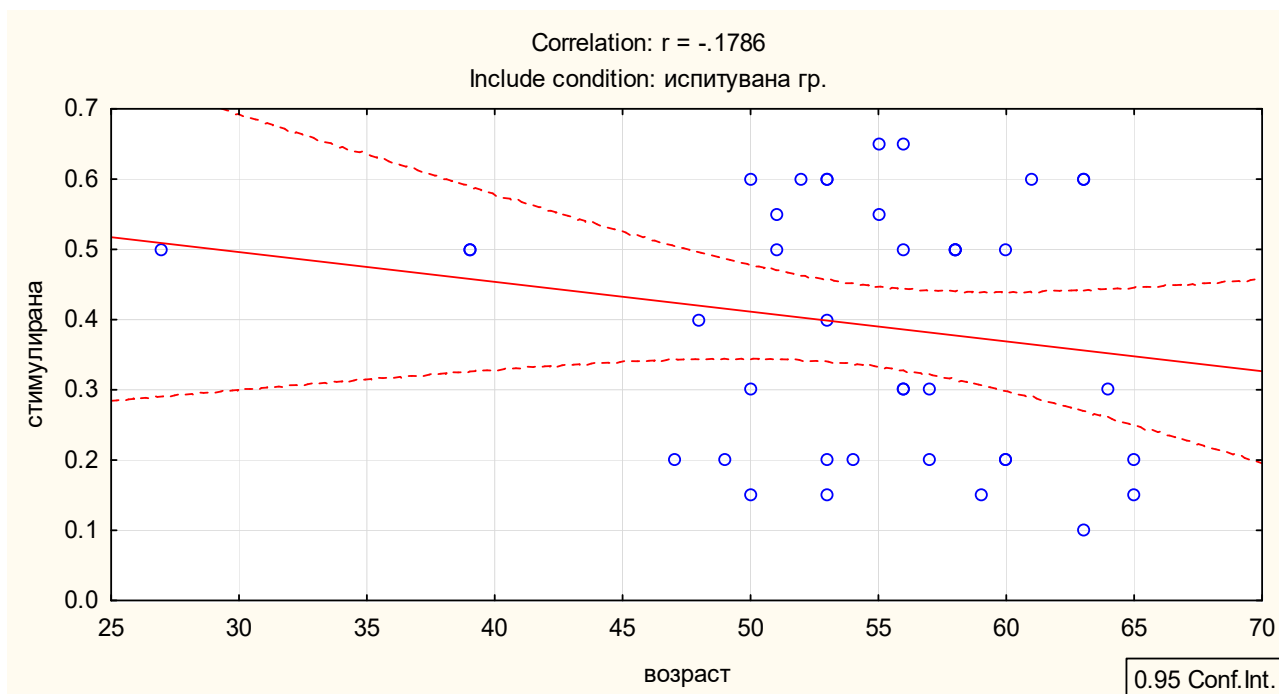
**Табела бр 7 Приказ на корелација помеѓу стимулирана и
нестимулирана плунка верзус возраста во испитуваната и контролна
група/Pearson coefficient correlation
(r)**

испитувана група	Стимулирана плунка
возраст	r=-.1786
	p=.270
	Нестимулирана плунка
возраст	r=-.1377
	p=.397
контролна група	Стимулирана плунка
возраст	r=-.2494
	p=.121
	Нестимулирана плунка
возраст	r=-.1773
	p=.274

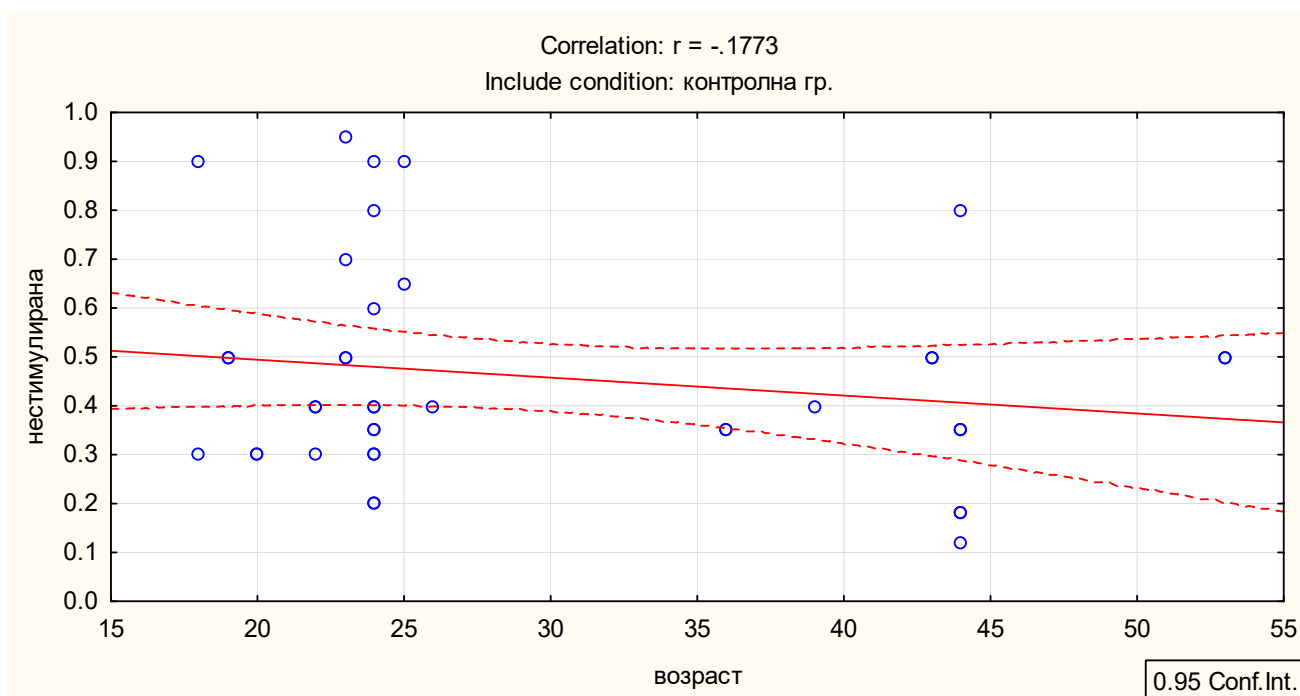
Графикон бр 7 Приказ на корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус возраста во испитуваната и контролна група



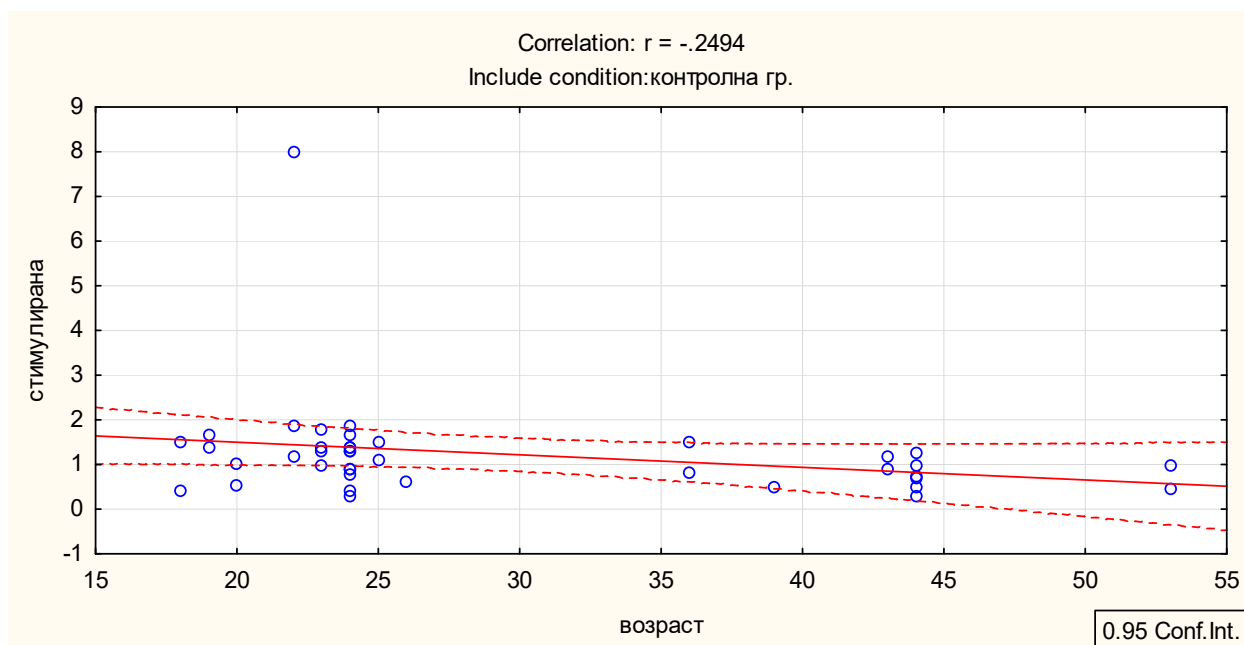
б.



В.



Г.



Корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус возраста во испитуваната и контролната група е слабо негативна статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (таб 7).

Табела бр 8 Приказ на корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус полот во испитуваната и контролна група/Spearman Rank Order Correlations (R)

испитувана	Пол
нестимулирана плунка	R=0.210971
стимулирана плунка	R=0.268264
контролна група	Пол
нестимулирана плунка	R=0.039670
стимулирана плунка	R= -0.166650

Во двете групи се регистрира слаба несигнификантна ранг корелација помеѓу стимулираната верзус полот и нестимулираната плунка верзус полот (таб 8)

Анализата поврзана со внатрешната конзистентност, покажаа задоволителни резултати со Cronbach's Alpha над 0.70 ($0.7 \leq \alpha < 0.8$ - прифатливо ниво) за нашата скала со овој специфичен примерок (таб 9).

Табела бр 9 Приказ на Cronbach's Alpha

Reliability Statistics		
Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	N of Items
.721	.738	9

На сите констатации, коефициентите ја исполниле критериумската вредност да се > 0.20 , “сува ми се усниците”-Q7 е со највисок коефициент(0,642), освен “јадам бомбони и лижавчиња за да добијам влажност во устата”- Q4 со вредност која е пониска и изнесува 0.157. Ако го отстраниме Q4 ќе доведе до мало подобрување во Cronbach's Alpha, ова нè наведува на размислување дека не треба да ја отстраниме оваа ставка.(таб10).

Табела бр 10 Приказ на Corrected Item-Total Correlation и Cronbach's Alpha if Item Deleted

	Corrected Item-Total Correlation R	Cronbach's Alpha if Item Deleted
Q1	.485	.686
Q2	.519	.676
Q3	.259	.720
Q4	.157	.744
Q5	.476	.682
Q6	.232	.729
Q7	.642	.656
Q8	.518	.673
Q9	.417	.693

Табела бр 11 Приказ на одговорите на 9 прашања поврзани со субјективните тестови за утврдување на ксеростомијата

	број	%	број	%
Q1 прашање			Q6 прашање	
никогаш	4	10.0	1	2.5
ретко	16	40.0	14	35.0
понекогаш	14	35.0	6	15.0
често	6	15.0	9	22.5
секогаш			10	25.0
Q2			Q7	
никогаш	2	5.0		
ретко	6	15.0	17	42.5
понекогаш	12	30.0	12	30.0
често	16	40.0	7	17.5
секогаш	4	10.0	4	10.0
Q3			Q8	
никогаш	1	2.5	5	12.5
ретко	15	37.5	2	5.0
понекогаш	10	25.0	12	30.0
често	9	22.5	16	40.0
секогаш	5	12.5	5	12.5
Q4			Q9	
никогаш	7	17.5	6	15.0
ретко	11	27.5	6	15.0
понекогаш	5	12.5	12	30.0
често	14	35.0	9	22.5
секогаш	3	7.5	7	17.5
Q5				
никогаш	4	10.0		
ретко	11	27.5		
понекогаш	14	35.0		
често	8	20.0		
секогаш	3	7.5		

На првото прашање “*Се будам ноќе за да се напијам вода*”- **Q1**, во најголем дел 40.0% ретко, 35.0% понекогаш и 15.0% често, а 10.0% никогаш.

На второто прашање “*Чувствувам сувост во устата*”- **Q2**, во најголем дел 40.0% често, 30.0% понекогаш, 15.0% ретко и 10.0% секогаш, а 5.0% никогаш.

На третото прашање “*Теешко џвакам сува храна*”- **Q3**, во најголем дел 37.5% ретко, 25.0% понекогаш, 22.5% често и 12.5% секогаш, а 2.5% никогаш.

На четвртото прашање “*Јадам бомбони и лизавчиња за да добијам влажност во устата*”- **Q4**, во најголем дел 35.0% често, 27.5% ретко, 12.5% понекогаш и 7.5% секогаш, а 17.5% никогаш.

На петото прашање “*потешко голтам одреден вид храна*”- **Q5**, во најголем дел 35.0% понекогаш, 27.5% ретко, 12.5% понекогаш, 20.0% често и 7.5% секогаш, а 10.0% никогаш.

На шестото прашање “*сува ми е кожата на лицето*”- **Q6**, во најголем дел 35.0% ретко, 27.5% ретко, 25.0% секогаш, 22.5% често, и 15.0% понекогаш, а 2.5% никогаш.

На седмото прашање “*сува ми се усниците*”- **Q7**, во најголем дел 42.5% ретко, 30.0% понекогаш, 17.5% често, и 10.0% секогаш.

На осмото прашање “*сува ми се очите*”- **Q8**, во најголем дел 40.0% често, 30.0% понекогаш, 12.5% секогаш, и 5.0% ретко, а 12.5% никогаш.

На деветото прашање “*слузницата на носот ми се суши*”- **Q9**, во најголем дел 30.0% понекогаш, 22.5% често, 17.5% секогаш, и 15.0% ретко, а 15.0% никогаш(таб 11).

Од вкупниот број на пациентите на прашањата за субјективните тестови даваат одговор 8.3% “никогаш”, а 27.2% даваат одговор “ретко”.

11.4% од пациентите на прашањата за субјективните тестови даваат одговор “секогаш”, а 26.1% даваат одговор “често”.

“Понекогаш ” даваат одговор 26.9% од пациентите.

Табела бр 12 Приказ на 10 објективни клинички тестови за утврдување на ксеростомијата-Challacombe-овата скала

	број	%	број	%
Q1 тест			Q6 тест	
да	25	62.5	22	55.0
не	15	37.5	18	45.0
Q2			Q7	
да	26	65.0	16	40.0
не	14	35.0	24	60.0
Q3			Q8	
да	20	50.0	14	35.0
не	20	50.0	26	65.0
Q4			Q9	
да	3	7.5	14	35.0
не	37	92.5	26	65.0
Q5			Q10	
да	15	37.5	11	27.5
не	25	62.5	29	72.5

Целта на Challacombe-овата скала е да визуелно се идентификува и измери дали пациентот има ксеростомија (сува уста) (таб 12 и 13).

Најголем процент на потврдни одговори од вкупниот број се регистрира кај 10 објективни клинички тестови за утврдување на ксеростомијата-Challacombe-овата скала, во вториот тест **”Огледалце се лепи на јазикот”** кај 65.0% од пациентите. Потоа следи тестот **” Огледалце се лепи на букалната слузница”** кај 62.5% од пациентите тестот. **” Променета површина на гингивата”** тестот се регистрира кај 55.0%. **” Пенеста плунка”** тестот се регистрира кај 50.0%. **”транслуцентна слузница”** тестот се регистрира кај 40.0%. **” Де напипауција на јазикот”** тестот се регистрира кај 37.5%. Со 35.0% потврден одговор се регистрира кај тестовите **”набразден јазик”** и **”присаство на цервикален кариес”**. Со 27.5% потврден одговор се регистрира кај тестовите

”присаство на дебриес“. Најмал процент од 7.5% се регистрира кај тестот **”нема колекција на плунка на подот на усната празнина“**(таб 12).

Секој потврден одговор добива по еден бод

Според изведениот тест-Challacombe-овата скала:

Од 1 - 3 покажува благасувост, се регистрира кај 14 (35.0%) пациентите.

Адитивниот резултат од 4 – 6 укажува на умерена сувост и се регистрира во најголем процент од 60.0%(24) кај пациентите.

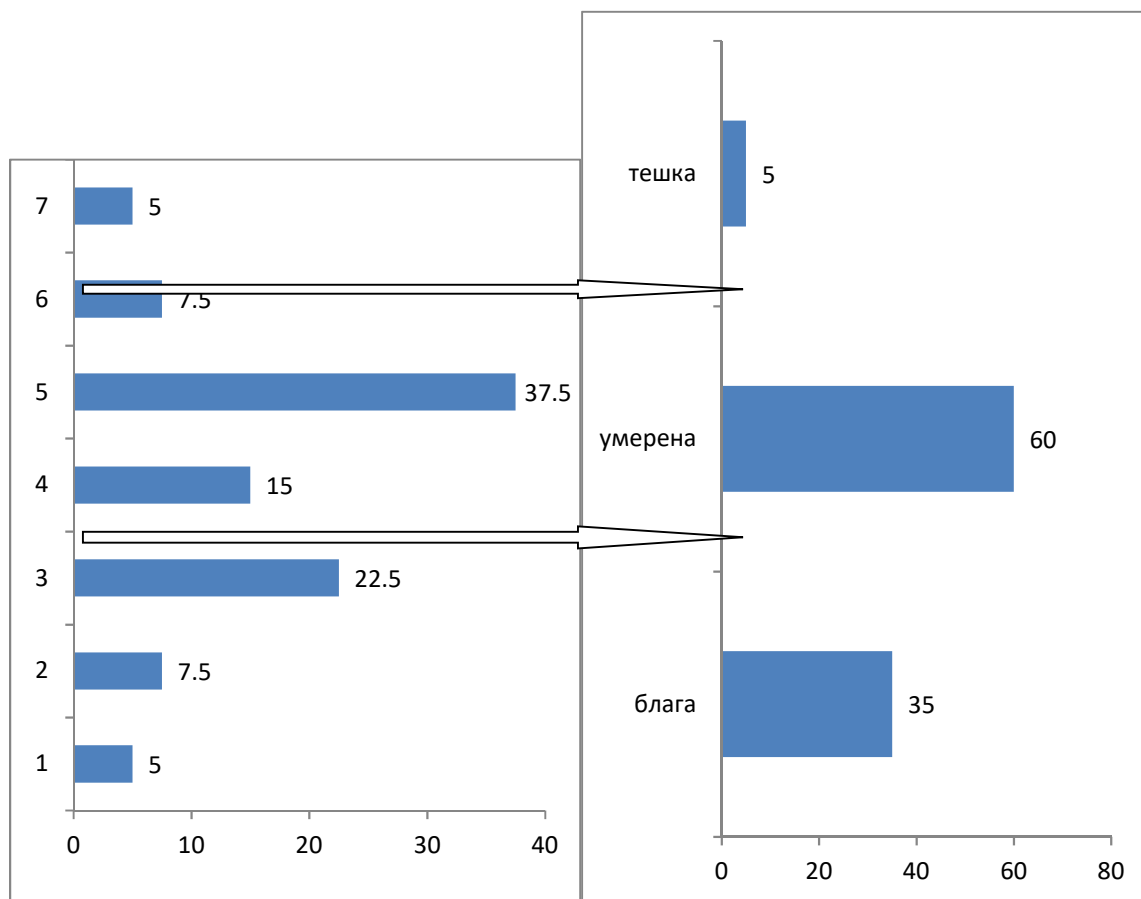
Адитивноста од 7-10 укажува на тешка сувост се регистрира кај 5.0%(2) од пациентите(таб и граф 13)

Процентуалната застапеност на умерената сувост е статистички сигнификантна верзус процентуалната застапеност на благата и тешката сувост за $p < 0.05$.

**Табела бр 13 Приказ на вкупен број потврдни одговори според -
Challacombe-овата скала**

вкупен број	број	%	сувост	број	%
1	2	5.0	блага	14	35.0
2	3	7.5			
3	9	22.5			
4	6	15.0	умерена	24	60.0
5	15	37.5			
6	3	7.5			
7	2	5.0	тешка	2	5.0
вкупно	40	100.0		40.0	100.0

**Графикон бр 13 Приказ на вкупен број потврдни одговори според -
Challacombe-овата скала и поделбата**



Во нашето испитување централна вредност имаше саливарната сцинтиографија како можност најреално да се согледа динамиката на продукцијата и излучувањето на плунката. Во саливарната сцинтиографија се добиваат вредности за секоја плувачна жлезда поединечно . Во прв момент ни се чинеше дека е практично да ги собереме просечните вредности од секој пар на жлезди , но по консултација со литературните податоци и подобро разбирање на самаат постапка во интерес на точноста на податоците сепак одлучивме да ги разгледаме поединечно. Најголема разлика во просечните вредности добивме за времето на излучување во првата мин по стимулација со вит ц Velocity. Резултатите се прикажани на таб 14,15,16,17.

**Таб.14 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Velocity за левата паротидна жлезда**

Velocity	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	30,107	14,3	4,60			
Контрола	40.43	2.7	2.8	6.50	0,006	

**Таб.15 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Velocity за десната паротидна жлезда**

Velocity	просек	Стд.дев	Ст грешка	t	p	
испитувана	30,083	18,56	5,84			
Контрола	40.43	2.7	2.8	5.12	0,008	

**Таб.16 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Velocity за левата субмандибуларна
жлезда**

Velocity	просек	Стд.дев	Ст грешка	t	p	
испитувана	20,84	11,043	3,50			
Контрола	27,3	7.4	1,8	4.72	0,04	

**Таб.17 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Velocity за десната субмандибуларна
жлезда**

Velocity	просек	Стд.дев	Ст грешка	t	p	
испитувана	20,069	7,043	2,50			
контрола	27,3	7.4	1,8	5.64	0,03	

За реална проценка на создавањето на плунката од значење е нормалната структура на паренхимот на плувачите жлезди. Доколку е здрав паренхимот тогаш времето на врзување на фармацевтикот треба да биде без поголеми отстапувања од контролната група . Во саливарната сцинтиграфија тоа е времето на уапте. Од резултатите не добивме статистички значајна разлика на уапте рацио за ниедна од испитуваните жлезди(таб 18,19,20,21)

**Таб.18 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Uptake ratio за левата паротидна
жлезда**

Uptake ratio	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	3,07	4,7	4,93			
контрола	2,89	8.5	0,11	0.40	0,8	

**Таб.19 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Uptake ratio за десната паротидна
жлезда**

Uptake ratio	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	2,93	5.3	0,15			
контрола	2,89	8.5	0,11	0.20	0,9	

**Таб.20 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Uptake ratio за левата
субмандибуларна жлезда**

Uptake ratio	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	2,01	0,67	0,15			
контрола	1,92	0,4	0,88	0.40	0,8	

**Таб.21 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот Uptake ratio за десната
субмандибуларна жлезда**

Uptake ratio	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	1,98	0,32	1,23			
контрола	1,92	0,4	0,88	0.20	0,9	

Од резултатите за саливарната скинтиографија параметар кој се анализира е и времето на екскреција односно за кое време од максималното земање се елиминира радиофармацевтикот.кај двете жлезди времето на екскреција беже поголемо односно добивме побавна елиминација на фармацевтикот кај испитуваната група (таб 22,23,24,25)

Таб.22 Приказ на просечните вредности на саливарната скинтиографија од параметарот време на екскреција(ЕТ) за левата паротидна жлезда

ЕТ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	5,5	1,73	4,93			
контрола	3,1	1,2	0,27	6,23	0,00001	

Таб.23 Приказ на просечните вредности на саливарната скинтиографија од параметарот време на екскреција(ЕТ) за десната паротидна жлезда

ЕТ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	5,05	4,5	1,06			
контрола	3,1	1,2	0,27	6,12	0,0001	

**Таб.24 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот време на екскреција(ЕТ) за левата
субмандибуларна жлезда**

ЕТ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	8,8	3,93	2,15			
контрола	3,7	1,3	0,29	8,12	0,00001	

**Таб.25 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот време на екскреција(ЕТ) за десната
субмандибуларна жлезда**

ЕТ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	7,93	4,15	2,45			
контрола	3,7	1,3	0,29	8.11	0,00001	

Процентот на екскреција (ПЕ)означува колкав процент на радиофармацеутикот се излучил за времето на екскреција Добиените резултати се прикажани на табела 26,27,28,29

**Таб.26 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот процент на екскреција(ПЕ) за левата
паротидна жлезда**

ПЕ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	73,1	14.83	4,68			
контрола	54,7	12,6	2,27	15,32	0,00001	

**Таб.27 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот процент на екскреција(ПЕ) за десната
паротидна жлезда**

ПЕ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	70	14,83	2,85			
контрола	54,7	12,6	2,27	11,12	0,0001	

**Таб.28 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот процент на екскреција(ПЕ) за левата
субмандибуларна жлезда**

ПЕ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	53,2	15,43	4,32			
контрола	40,1	8,6	1,9	8,12	0,00001	

**Таб.29 Приказ на просечните вредности на саливарната
сцинтиграфија од параметарот процент на екскреција(ПЕ) за десната
субмандибуларна жлезда**

ПЕ	просек	Стд.дев	Стд грешка	t	p	
испитувана	60	15,82	4,82			
контрола	40,1	8,6	1,9	9.13	0,00001	

Просечната вредност на uptake ratio-UR при саливарната скинтиографија на паротидната изнесува 3.0 ± 2.1 , во ранг од 2.395 до 4.7 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (2.89 ± 0.5), разликата е статистички несигнификантна .

Просечната вредност на uptake ratio-UR при саливарната скинтиографија на субмандибуларната изнесува 1.95 ± 3.4 , во ранг од 1.72 до 3.47. Просечната вредност е незначително повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (1.92 ± 0.4), разликата е статистички несигнификантна.

Просечната вредност на време на екскреција-ЕТ при саливарната скинтиографија на паротидна изнесува 5.27 ± 1.7 , во ранг од 2.0 до 7.75 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (3.1 ± 1.2), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0000$).

Просечната вредност на време на екскреција-ЕТ при саливарната скинтиографија на субмандибуларна изнесува 8.36 ± 3.9 , во ранг од 3.0 до 16.0.

Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (3.7 ± 1.3), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.0001$ (Difference test, $p = 0000$).

Просечната вредност на процент на екскреција-РЕ при саливарната скинтиографија на паротидна изнесува 71.2 ± 9.9 , во ранг од 50.98 до 94.24 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (54.7 ± 10.6), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0000$).

Просечната вредност на процент на екскреција-РЕ при саливарната скинтиографија на субмандибуларна изнесува 56.6 ± 10.5 , во ранг од 29.165 до 82.265. Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (40.1 ± 8.6), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0000$).

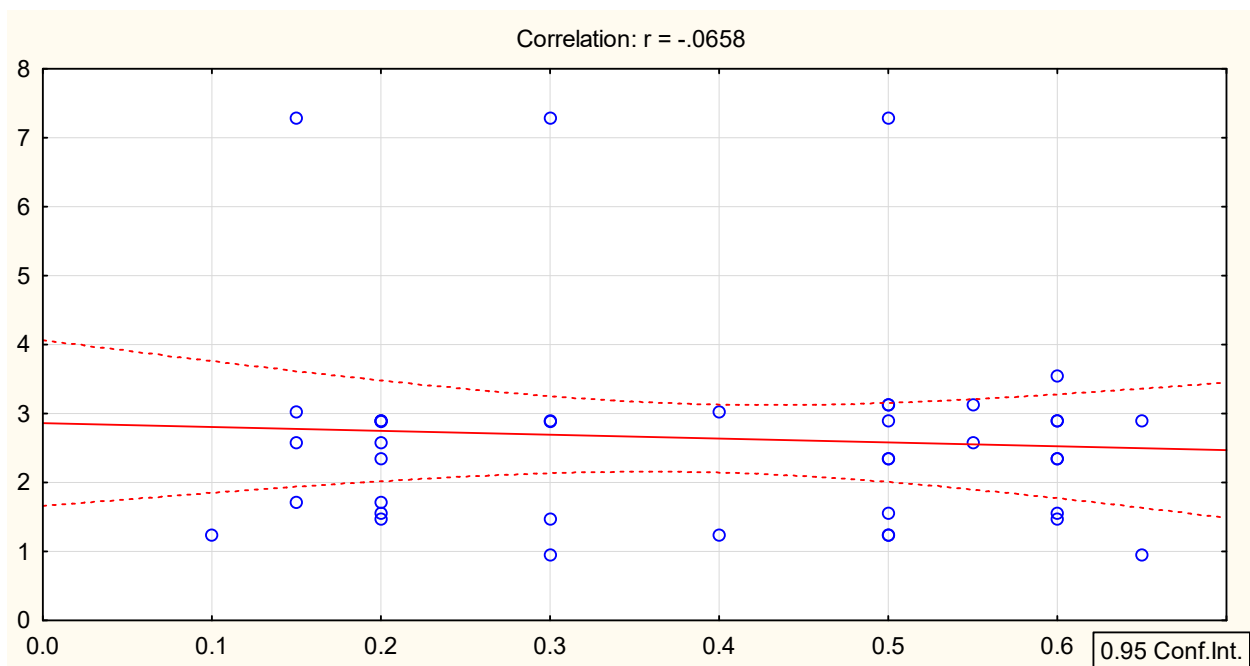
Просечната вредност на брзина на екскреција во првата минута стимулација -VE при саливарната скинтиографија на паротидна изнесува 30.8 ± 17.8 , во ранг од 4.22 до 64.22. Референтната вредност која е добиен од контролната група (40.43 ± 12.7) е повиока од испитуваната група, разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.000$).

Просечната вредност на брзина на екскреција во првата минута о стимулација -VE при саливарната сцинтиографија на субмандибуларна изнесува 20.4 ± 10.4 , во ранг од 2.885 до 4.482 . Референтната вредност која е добиен од контролната група која изнесува 27.32 ± 7.4 е повисока од вредност на испитуванта група, регистрираната разликата е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.000$).

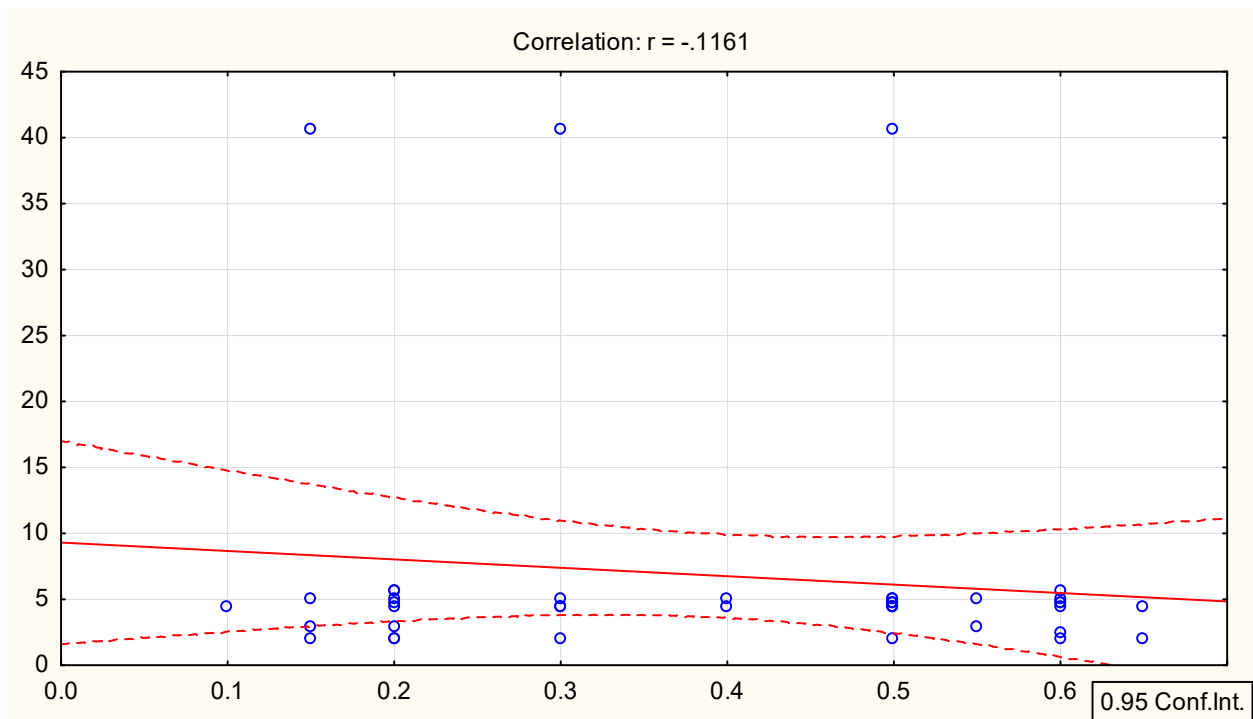
Табела бр 30 Приказ на корелација помеѓу стимулирана плунка верзус саливарната сцинтиографија на паротидната и субмандибуларната
/Pearson coefficient correlation
(r)

стимулирана плунка	URp/2	URs/2	URp/18	URs/18
	r=-.0658	r=.0160	r=-.1293	r=-.1406
	p=.687	p=.922	p=.427	p=.387
	URp max	URs max	ET p	ET s
	r=-.0608	r=-.1490	r=.0361	r=.1557
	p=.709	p=.359	p=.825	p=.337
	PE p	PE s	VE p	Ve s
	r=-.1017	r=-.0592	r=.0194	r=.1216
	p=.532	p=.717	p=.905	p=.455

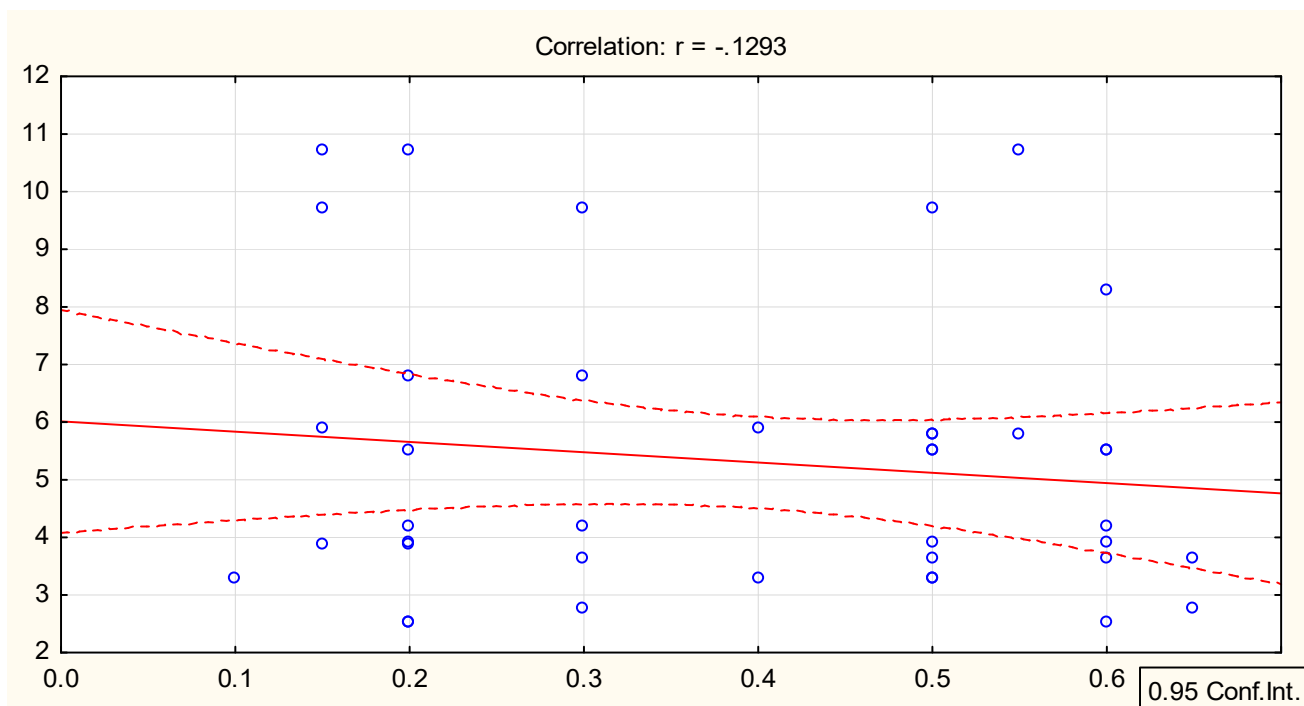
а. URp/2мин.



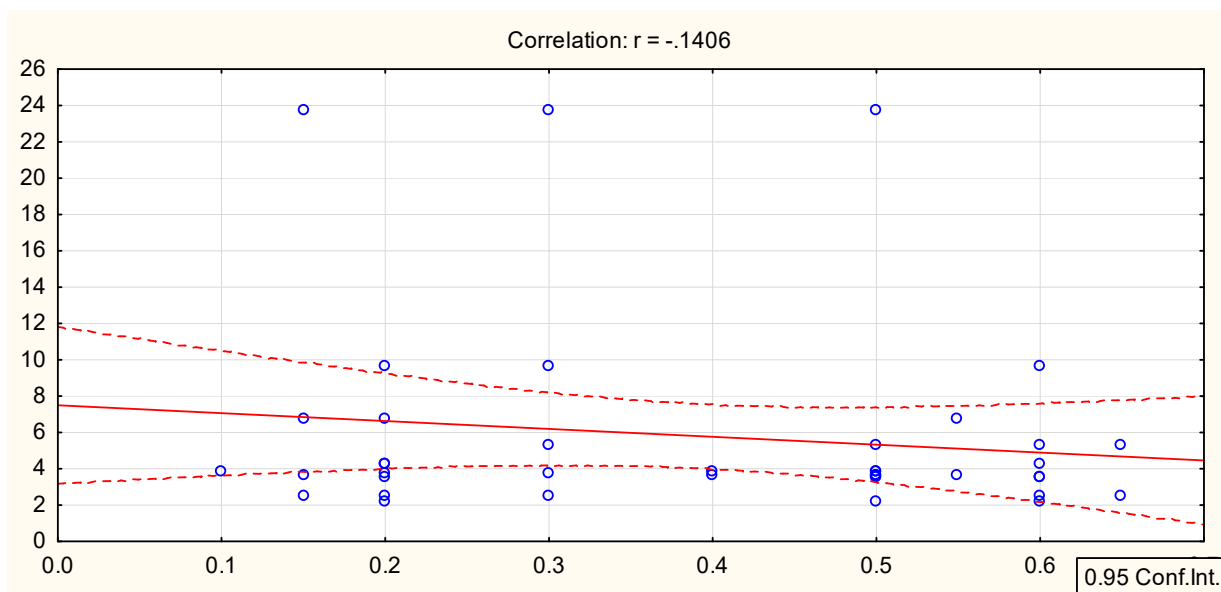
б. URs/2мин.



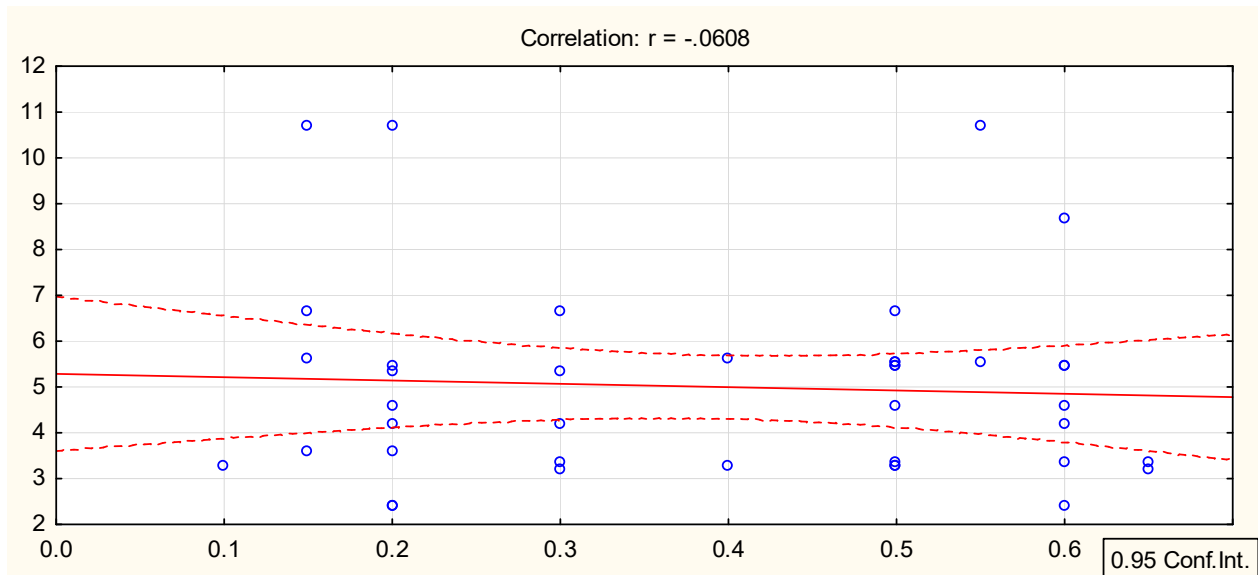
в. URp/18мин.



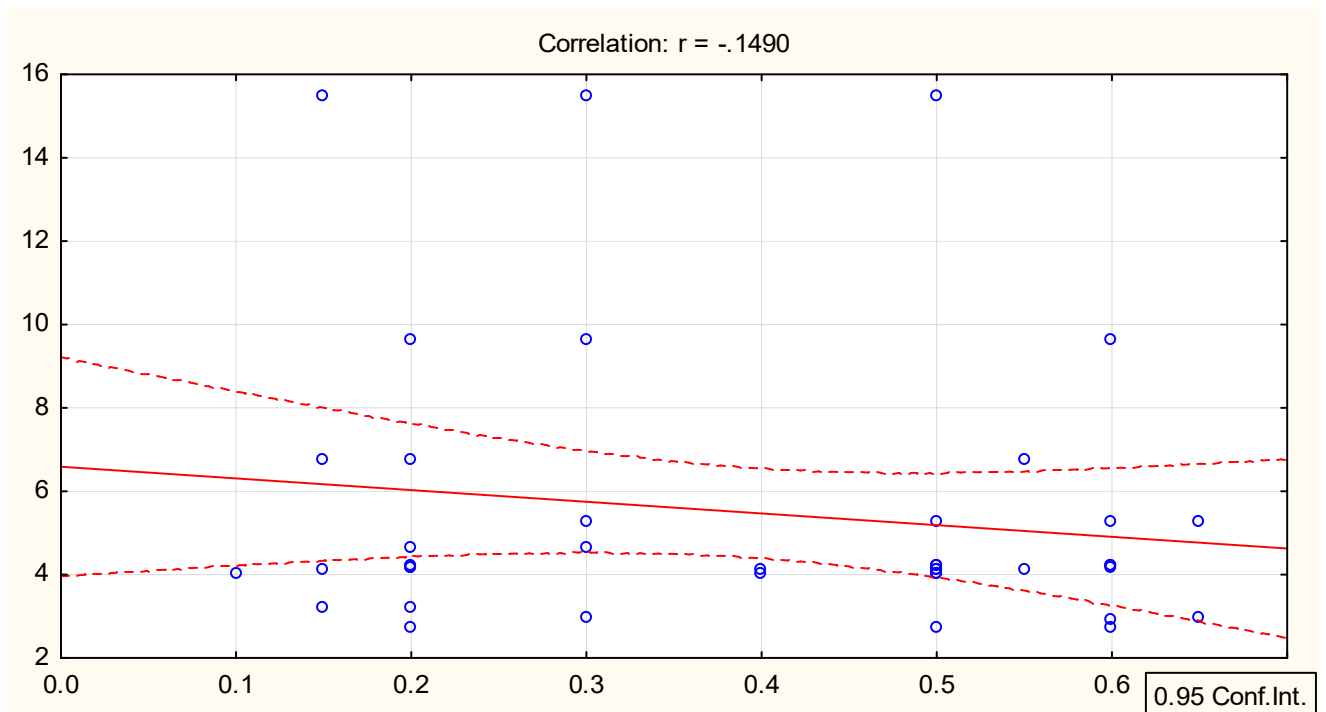
г. URs/18мин.



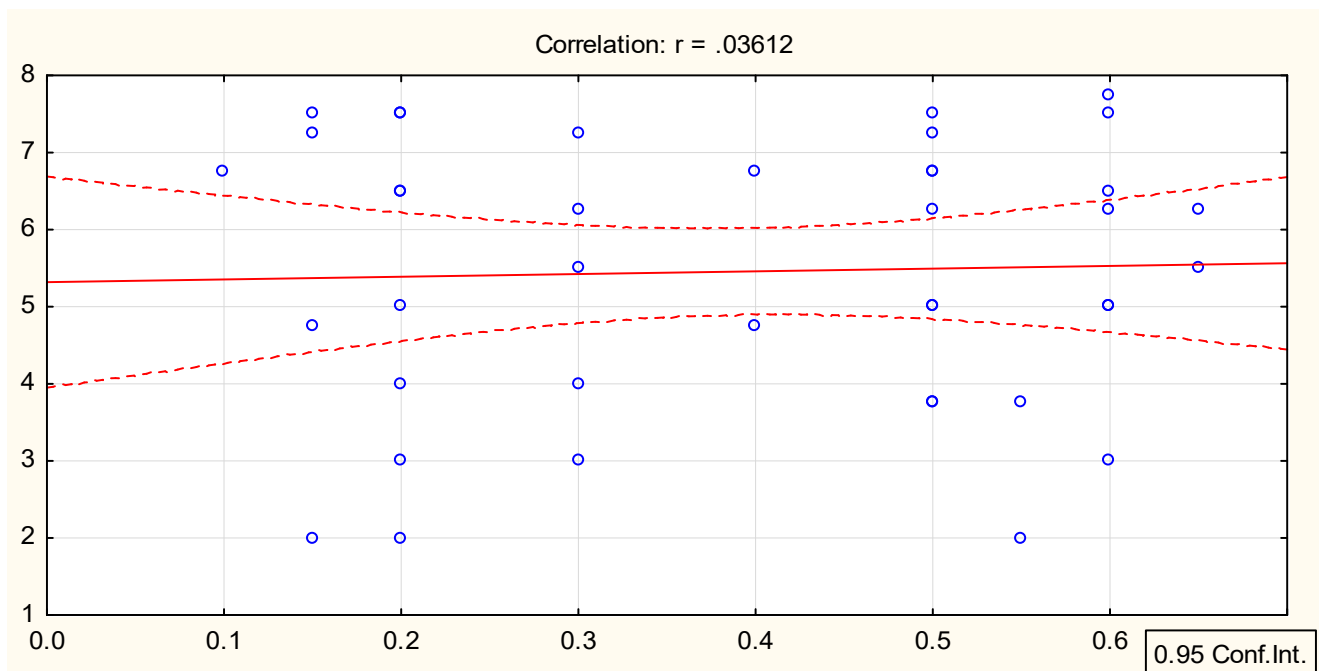
д. URp max



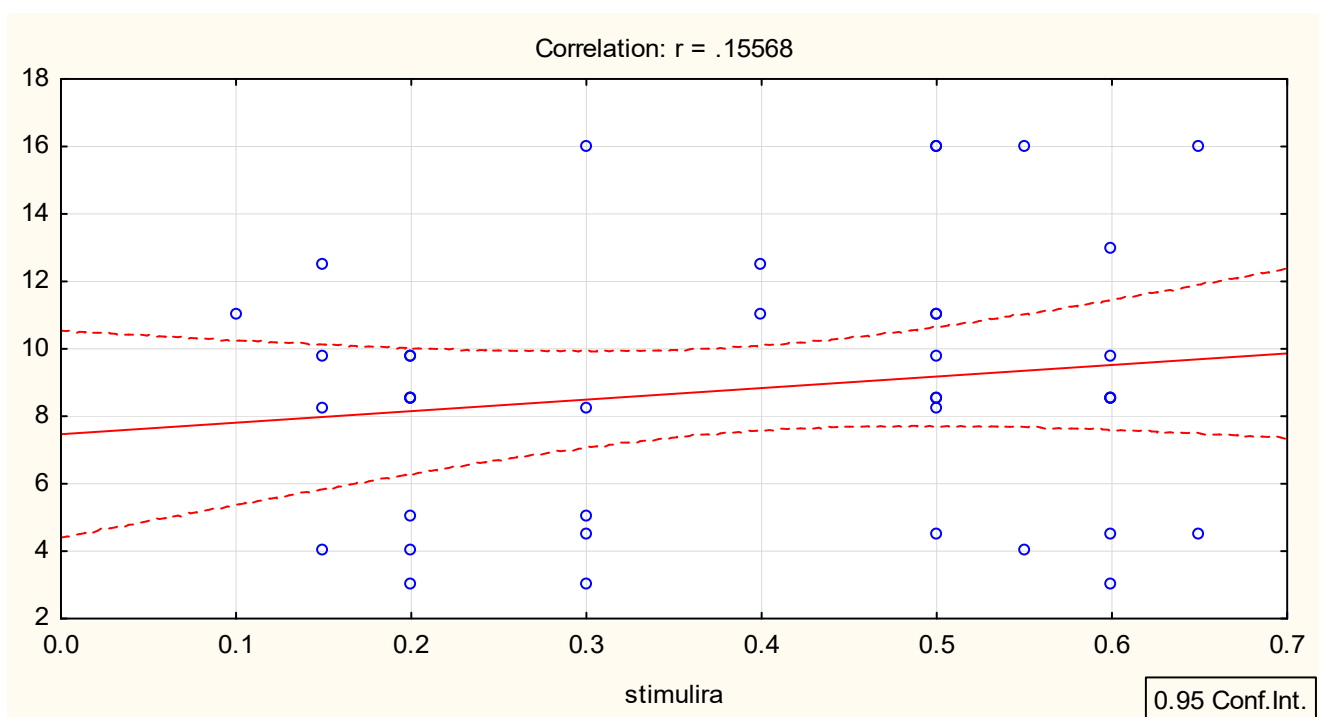
г. URs max



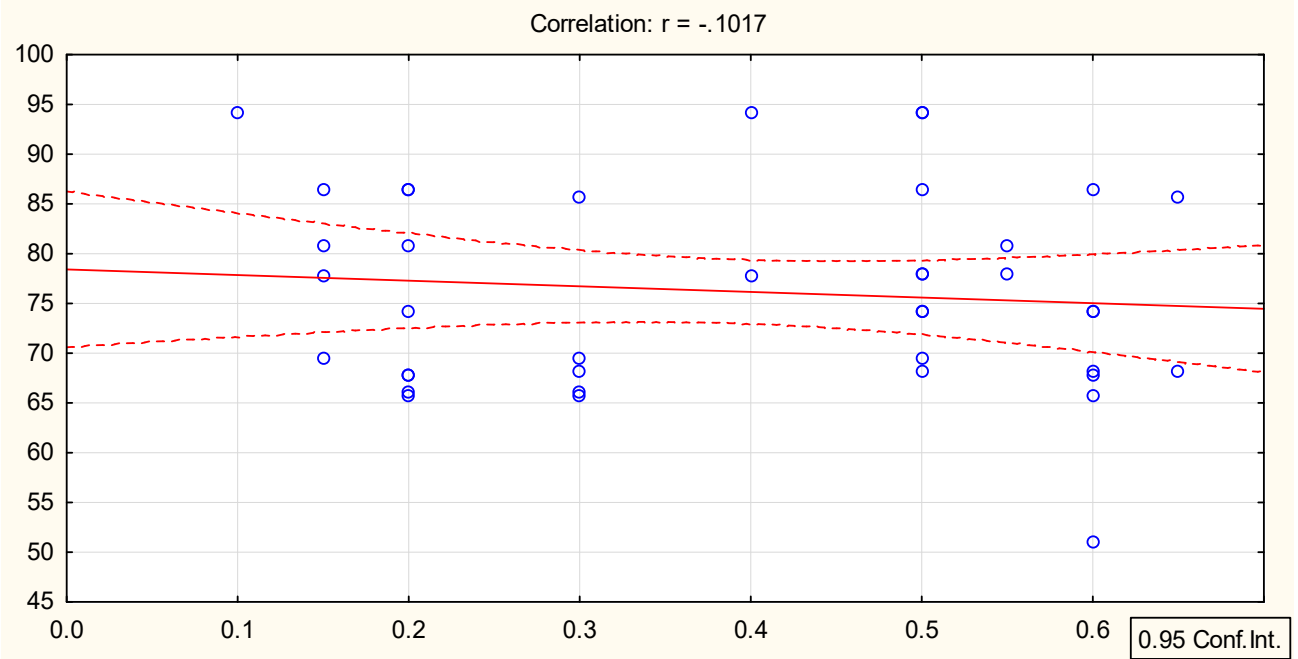
e. ET p



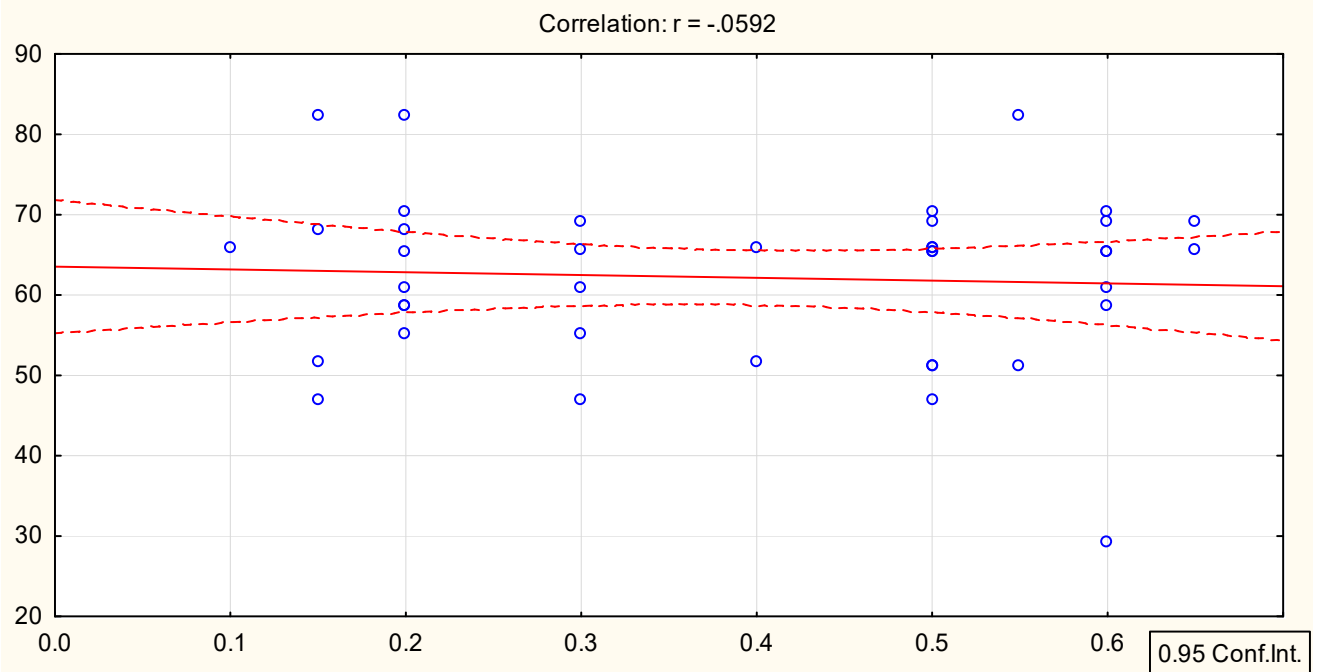
ж. ET s



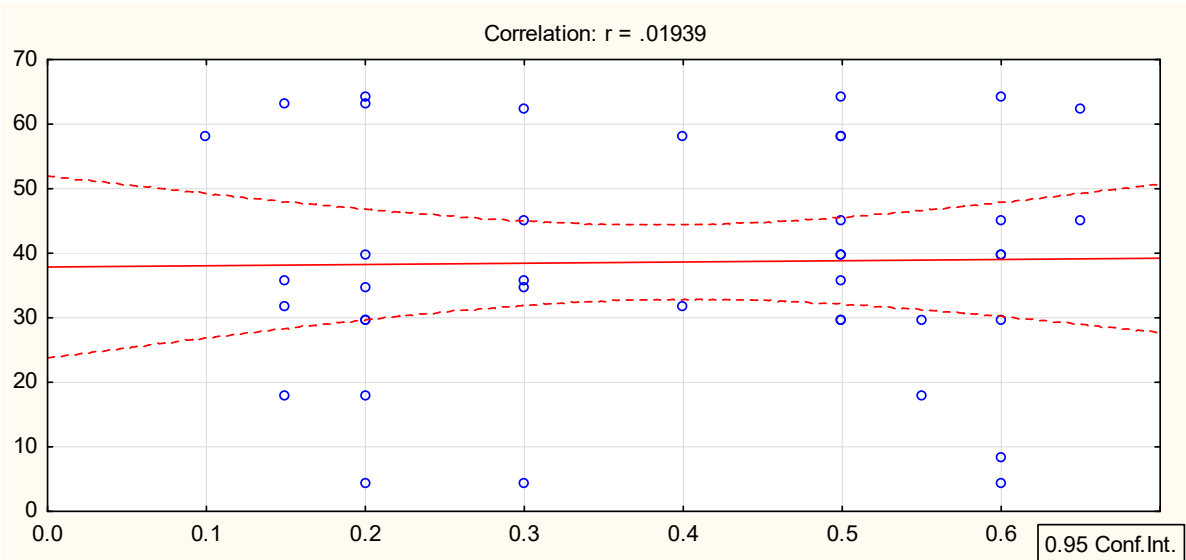
3. PE p



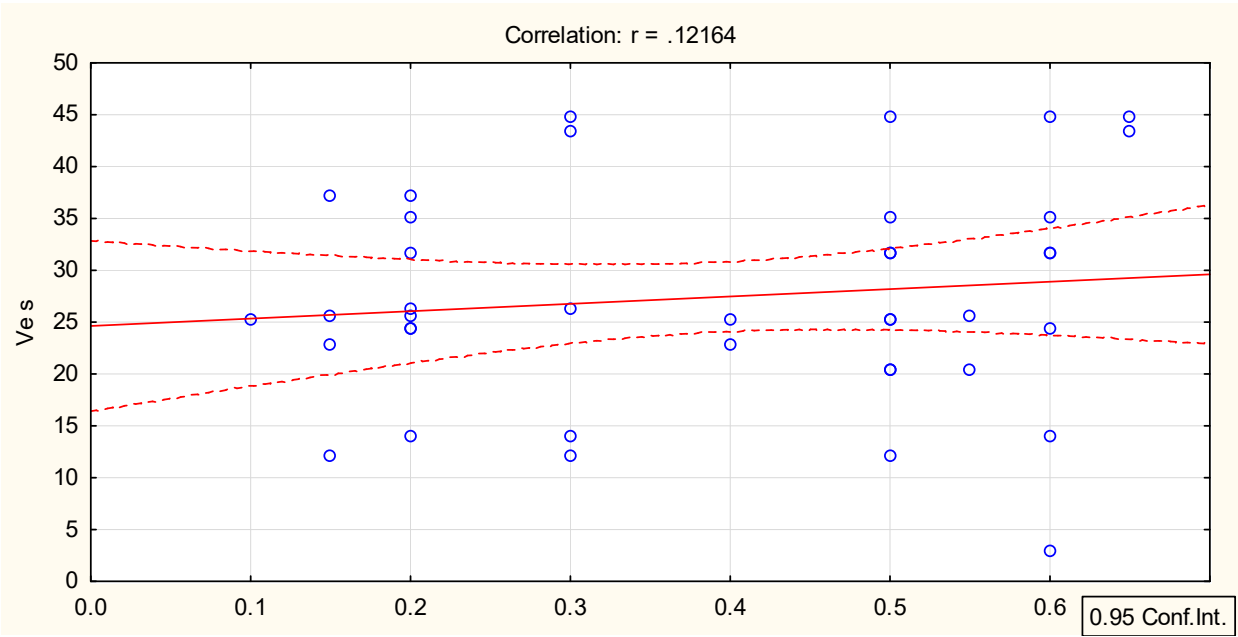
и. PE s



j. VE p



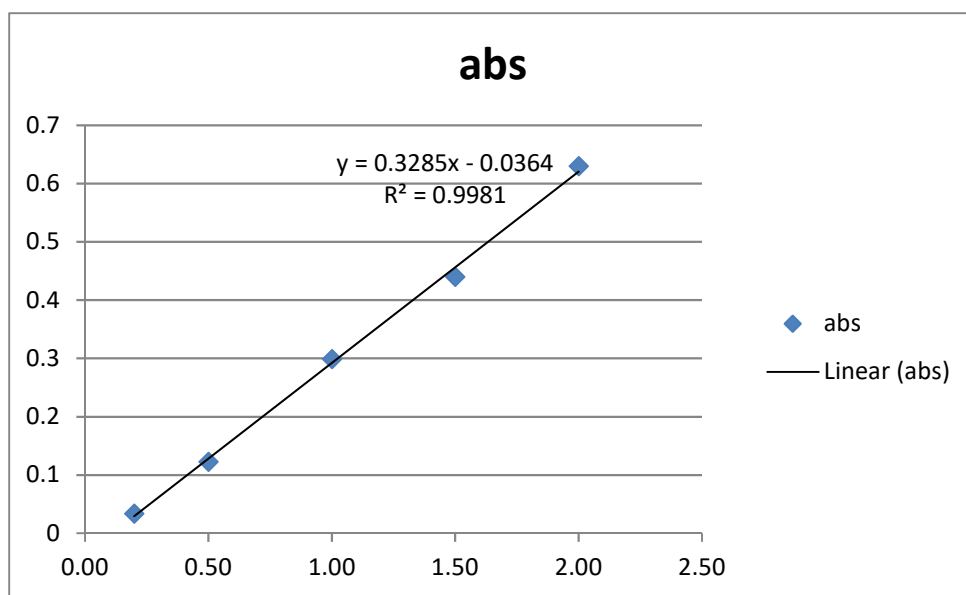
κ. Ves



Се регистрира слаба статистички сигнификантна корелација помеѓу стимулирана плунка верзус сите параметри на саливарната сцинтиографија (UR, ET, PE,VE) на паротидната и субмандибуларната(таб 30 и граф 14).

Во нашите цели на испитување беше зацртано и да се одреди вкупното количество на протеини во плунката по обработката на податоците ги добивме следните резултати. Просечната вредност на концентрацијата на протеини во плунка кај контролната група изнесуваше $0,72 \pm 0,15$ гр/л во ранг од 0,28 до 0,98 гр/мл додека кај испитуваната група изнесуваше $1,02 \pm 2,34$ гр/л во ранг од 0,35 до 1,88. И двете вредности се во рамките на нормалните вредности на тотални протеини во плунката 0,7 до 2 гр /л. Просечната вредност на концентрацијата на тотални протеини во плунка кај испитуваната група е незначително повисоко од контролната. Разликата е статистички не сигнификантна. Испитувањата беа спроведени спектрофотометриски со коефициент на корелација од 0,998 што укажува на апсолутна валидност на резултатите граф 15.

Граф 15 Коефициент на корелација од спектрофотометриските анализи



Дискусија

Недостатокот на плунка или сувост на устата е чест проблем со кој се среќаваат пациентите. Податоците на СЗО говорат дека 10-30 % од светската популација се соочува со овој проблем, а воедно еднаков дел или можеби нешто помал се справуваат со последиците кои ги имаат од ваквата состојба по квалитетот на животот.

Секрецијата на плунка е вроен рефлекс кој е стимулиран од мастикацијата и вкусовите дразби. Нестимулираниот дел на плунката е во главном под кортикална контрола и служи за одржување на влажноста на оралната слузница. Најчесто намалувањето на количеството на нестимулирана плунка предизвикува чувство на сувост на устата поготово во тек на ноќта кога се намалува и кортикалната активност.

Досега се опишани три главни причини за сувоста на устата и тоа заболувања на плунковните жлезди, сувост на устата како придружен симптом на зрачењата во пределот на главата и вратот кај карциномите и најчесто како последица од користење на одредени медикаменти.

Покрај тоа што голем дел од светската популација е изложен на ваквата состојба проблемот се усложнува затоа што сувоста на устата субјективно се оценува, тешко се дијагностицира и многу малку објективи параметри се на располагање. Иако логично е да чувството на сувост на устата биде пратено со објективен параметар како намалена излучување на плунка не секогаш добиваме таков наод.

Па така на пример литературните податоци говорат дека луѓето кои развиваат сувост на устата како резултат на примена на медикаменти многу побрзо го регистрираат и искажуваат своето чувство за разлика од подолготрајните хронични процеси како на пр. Сјогреновиот синдром каде пациентите субјективно чувство на сувост на устата го доживуваат и искажуваат многу подоцна. Колку е голем проблемот на објективизација на сувоста на устата и уделот на субјективното доживување на секој поединец поодделно покажува и податокот дека децата родени со аплазија на плунковните жлезди, најчесто

сувоста на устата не ја искажуваат како проблем бидејќи не го познаваат чувството на влажност на слузницата.

Воопшто сувоста на устата не се третира како голем проблем освен за тие кои справуваат со него, па затоа и малку се работи на објективизација или валидизација на клиничките тестови или развој на нови методи.

Иако нее животнио загрозувачки проблем сепак голем процент од населението некогаш во својот живот се среќава со овој проблем, кој поголем дел силно го доживуваат но и претставува пречка во секојдневниот живот како од аспект на нормален говор така и од аспект на исхрана и намалена отпорност на оралната слезница.

Неадекватното излачување на плунка клинички се презентира со чувство на сува уста или ксеростомија.

Ксеростомијата обично се манифестира кога количеството на нестимулирана плунка е намалено за 50%. Меѓутоа ксеростомијата може да се манифестира и при нормален проток на плунка посочувајќи на можни промени во квалитетот и составот на плунката.

Голем број на медикаменти кои се идентификувани како ксерогени, се поврзани со ксеростомијата, субјективниот симптом на сувост на устата. Податоците говорат дека медикаментозното- предизвиканата сувост на устата е поврзана со богата листа на над 1.500 медикаменти во различни категории на медикаменти, вклучувајќи: аналгетици, аноректици, антиаритмици, антихолинергици, антиконвулзивни лекови, антидепресиви, антидиархоеали, анти-еметици, антихистамини/деконгестиви, антихипертензивни, лекови за Паркинсон, антипсихотици, антиспазмотици и диуретици [47].

Со оглед на разновидноста на механизмите на дејствување на овие ксерогени лекови, очекувано е да медикаментозно- предизвиканата сувостна устата биде со широк дијапазон на сериозни симптоми, од кои најмногу се предизвикани од антихолинергиците. Многу поединци конзумираат повеќе од еден медикамент, што може да биде причина за зголемен степен на сувост на устата.

Медикаментозно-предизвиканата ксеростомија (MIX) е медикаментозна-предизвикана сензација на сувост на устата. Сепак, неизвесно е колку MIX е придружена или може да се припише на медикаментозно-предизвикана хипофункција на плунковните жлезди (MISGD) која е дефинирана како намалување на производството на плунка која може да има изменет состав. Во зависност од степенот на намаленост на производството на плунка, MISGD има тенденција да биде придружена со објективни и забележителни симптоми на орална сувост, вклучувајќи сува, леплива мукозна површина, лобулиранана предната површина на јазикот [48].

Веројатно објективните знаци на сувост се резултат од намалувањето на плунковната функција поради намален волумен или поради изменетиот плунковен состав и задржувањето на плунката на површината.

Повеќето објавени студии за медикаментозно-предизвиканата орална сувост се врз основа на субјективните или пријавените симптоми на сувост на устата и релативно мал број студии објективно ги анализираат аспектите на производство на плунката. Па често се наметнуваат дилемите дали е намалено производството на плунка или задржувањето на плунката на усната површина, исто така, може да се размислува и во правец дека медикаментозно-предизвикана ксеростомија е настаната од промената на сензорна перцепција поради влијанието на медикаментите врз периферниот и централниот нервен систем.

Релативно мал број на истражувања го мерат плунковниот проток или корисат параметри за клиничката процена на сувост. Често процената на MIX се прави преку одговарање на одредени прашања од страна на испитаници или со користење на визуелна аналогна скала при што од испитаниците се бара да ја оценат сериозноста на оралната сувост. Nederfors et al. [49] испитувале над 4.000 испитаници на возраст од 20-89 години, со прашањето, "Дали често чувствувате сувост во вашата уста?", резултатите од испитувањето сугерираат на преваленција од 21 и 27% кај мажите и жените [49]. Постои тренд на зголемување на преваленцијата на испитаниците кои се во шестата, седмата и осмата деценија

поготово кај испитаници кои користат медикаменти. Во други истражувања кои користеле помала големина на примерок добиена е преваленца меѓу 10 и 80%, што најверојатно се должи на разликата на големината на примерокот во истражувањата. Генерално се претпоставува дека возраста сама по себе предизвикува незначително зголемување во преваленцата на сувост на устата [77], и овој заклучок е поддржан од страна на истражувањето на **Nederfors**⁴⁹.

Поведени од овие сознанија ја превземавме оваа студија, во која сакавме првенствено да утврдиме дали настанува реално намалување на протокот на плунката или субјективното чувство се должи можеби на променетиот состав на плунката или субјективната перцепција на пациентите. Доколку настанува пореметување на кое ниво е и конечно колку субјективните и објективните тестови кои ги користиме во секојдневната клиничка пракса се валидни.

Вкупно беа проследени 80 пациенти поделени во две еднакви групи испитувана и контролна група.

Прв момент кој не интересираше беше да го одредиме количеството на стимулирана и нестимулирана плунка и кај двете групи, па на тој начин реално да процениме дали се работи за намалено количество на плунка.

Кај пациентите беше собрана нестимулирана и стимулирана плунка со помош на метода на исплукување. Стимулацијата на плунка се вршеше со 1-2 капка на лимунска киселина капната на врвот на јазикот.

Колекцијата на плунка се изведе во исто време наутро при што пациентите беа советувани да не земаат течности, запазувајќи ги сите препораки и постапки за колекција на плунка

Се претпоставува дека хипосаливацијата е главната причина за оралната сувост и дека медикаментозно-предизвиканата ксеростомија се должи на ефектите на медикаментите врз плунковните протоци. Волф и Kleinberg [50] употребиле хартиени ленти за земање на мостри на преостанатата мукозна плунка и нивните резултати покажале намалена орална мукозна влажност во ‘хипосаливаторите’

наспроти “нормосаливаторите” [50]. Osailan et al. го користеле истиот метод со цел да демонстрираат намалена мукозна влажност кај испитаници со намалена стапка на нестимулирана плунка [51]. Со цел да се утврди поврзаноста на MIX со MISGD, мора да се дефинира што се подразбира под MISGD. Smidt et al. [52] со употребата напресек од 0,1 ml / мин за процена на нестимулираниот протокот, откриваат значително зголемување на хипофункцијата на плунковните жлезди кај испитаници со ксеростомија наспроти оние кои немаат ксеростомија. Dawes [53] открил дека кај група на испитаници кои имаат нормална стапка на плунковниот проток се забележува орална сувост кога нивната стапка на плунковниот проток е намален под 50% [53]. Може да се дојде до заклучок дека кога намалувањето на нестимулирана плунка под 0,1 ml / мин, испитаниците доживуваат медикаментозно-условена сувост, изначително е намален плунковниот проток.

Многу медикаменти предизвикуваат ксеростомија како пропратна појава, но многу малку се тествани за нивните објективни промени врз плунковниот проток [54]. Хипофункцијата на плунковните жлезди обично се проценува преку мерење на плунковните протоци кои се зависни од нервно медикаментната стимулација. Во текот на едно деноноќие, плунковната секреција е стимулирана преку вкусови стимулации или стимулирано цвакање во кратки периоди (прибл. 4 ч). Плунковниот проток во текот на будноста (прибл. 15 ч) во отсуство на стимулација може да смета за значајна сувост на устата. Затоа нестимулираната плунка обично се мери со цел да се процени плунковната хипофункција, најидеално во период од не помалку од 5 минути за да се намалат варијациите [55]. Сепак, тешко е да се дефинира хипосаливацијата бидејќи плунковните протоци покажуваат широка разновидност во нормалната популација.

Sreebny и Vissink [56] презентирале стапки од нестимулиран проток од голем број на студии, и заклучиле дека нормалната стапка на протокот за сите возрасти е приближно 0,35 ml / min, но стандардните отстапувања имаат тенденција да бидат на високо ниво (околу 0,3 ml / мин). Кај студиите во кои се споредуваат мажите и жените од сите старосни возрастни групи, откриено е дека вкупната стапка на

нестимулиран проток кај жени е 70% од протокот кај мажите (56). Во прилог на 12- часовните деноноќни варијации во нестимулираниот проток е прикажано дека измерените протоци може да се разликуваат до 70% во зависност од периодот во денот на земањето наподатоците[57]. Општо прифатената бројка за многу ниска стапка на нестимулиран проток е $0,1 \text{ ml} / \text{min}$, додека $0,15 \text{ ml} / \text{min}$ или помалку може да се смета за ниска. Разгледувајќи ги индивидуалните објавени студии, оваа бројка може да биде прилагодена ; На пример, во една студија од Dodds и Џонсон [58] со над 1.000 испитаници сугерираат на бројка од $0,14 \text{ ml} / \text{min}$ за најниските 10%, а слична бројка може да се извлече од една студија од страна Heintze et al. [59].

По разгледувањето на резултатите од нашето испитување утврдивме дека и нашите наоди се во согласност со наодите од литературата, па така просечната вредност на стимулирана плунка во испитуваната група е пониска и изнесува 0.4 ± 0.2 , а во контролната група е повисока и изнесува 1.2 ± 1.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантен за $p < 0.05$ ($t = 4.43226$, $p = 0.000030$)(таб и граф 4).

Просечната вредност на нестимулирана плунка во испитуваната група изнесува 0.1 ± 0.07 , а во контролната група изнесува 0.5 ± 0.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантен за $p < 0.05$ ($t = 8.73144$, $p = 0.000000$)(таб и граф 5.)

Согласно со литературните податоци и општо прифатени критериуми просечното ниво на нестимулирана плунка кај испитуваната група е $0,1 \text{ ml} / \text{min}$ што е гранична вредност. Вредностите под оваа би говореле за некаква хипофункција на жлездите .

Литературните податоци говорат дека повеќе фактори влијаат на сериозноста на медикаментозно условената ксеростомија , па така повеќе автори наведуваат дека ксеростомијата кај постарите возрасни групи е поврзана со бројот на конзумирани медикаменти [49, 62], без оглед на тоа дали секој медикамент сам по себе е ксерогеничен. Nederfors et al. [49] и Sreebny et al. [60] откриле ксеростомијаво околу 40% кај оние испитаници кои конзумираат по три медикаменти на ден.

Smidt et al. во нивната евалуација на ксеростомија во една студија на стари лица над 65 години во 668 заеднички додале прашањето, ' Дали повеќе од 3 месеци сте почувствувале сувост во устата? [61]. Застапеноста на ксеростомија била пониска од горенаведените студии, 12,3% во целост и се зголемил до 16,6% кај оние испитаници кои конзумирале два до три медикаменти. Се чини дека постарите лица кои конзумираат повеќе медикаменти покажуваат повисоки стапки на ксеростомија во споредба со помладите испитаници;

На пример, кај испитани чиво нивните 30-ти години кои користат два или повеќе медикаменти, откриена е стапка од 15% [63] во споредба со стапка од 60% кај постари лица. [64]

Дозата и времетраењето кај некои медикаменти се поврзани со степенот на ксеростомија. Откриено е дека селективните серотонински инхибитори (SSRIs) кои се користат како анорексианти (сибутрамин) и антидепресиви (десвенлафаксин) во зависност од конзумираната доза предизвикуваат зголемена ксеростомија [65,66]. Зголемувањето на дозата на антихолинергиците кои се користат како терапија за хронична опструктивна белодробна болест (тиотропиум) предизвикуваат зголемување на ксеростомијата. [67]. Слично на тоа, откриено е дека зголемувањето на дозата на анти-хипертензивниот алфа-2 адреноцептор кое е агонист на guanfacine предизвикува сувост на устата, кај повисок процент на третирани испитаници [56]. Меѓутоа постојата и различни ставови па неодамна објавени студии на одредени медикаменти не го поддржуваат гледиштето дека подолготрајното конзумирање на медикаменти ќе предизвика зголемување на ксеростомијата. Па така во едно тестирање на толтеродинот, поголем процент од испитаниците доживеале ксеростомија во период од 12 недели, во споредба со подолги периоди од 6 или 12 месеци [68]. Откриено е дека Гуанфацинот предизвикува сувост на устата, во 60% од испитаниците во првата година од терапијата во споредба со 15% по 1 година од терапијата [56]. Вториот резултат може да се должи на тоа што испитаниците се навикнале на ксеростомијата.

Сериозноста на ксеростомија зависи од видот на медикаменти; иако постојат релативно мал број на студии кои ја истражуваат тежината на ксеростомијата и групите на медикаменти, многу од овие студии имаат направено споредба на различни анитмускарински рецепторни медикаменти кои се користат во урологијата [69]. Податоците од неколку студии сугерираат дека полесно се толерира забавеното испуштање на формулациите на антихолинергичните агенсии отколку нивно брзо испуштање [70,73]. Други студии имаат откриено дека Алфа-2 аденорецепторните агонисти на клондинот предизвикуваат помал степен на сувост на устата кога се администрираат како трансдермални облоги, отколку како таблети. [74,75]

Во нашиот материјал добивме слични резултати па беше регистрирана статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу стимулирана плунка верзус должина на терапија изразена во години (таб. 6 и граф 6-а).

Корелација пак помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус возраста во испитуваната и контролната група беше слабо негативна статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (таб 7).

Пронајдено е дека возраста на испитаниците влијае врз стапката на плунковниот проток. Кај постарите возрасни групи е воочена намаленост на плунковниот проток, што може да се претпостави дека тоа е последица на конзумирањето медикаменти. Ефектите од возраста сама по себе во однос на испитаниците кои не користат медикаменти, се поретко студирани и во некои од нив е пронајден ефектот на возраста [58,76], а други укажуваат на тоа дека таков ефект не е значаен [77], бидејќи има малку докази за влијанието на возраста (само по себе) врз ксеростомијата. Во однос на разликите меѓу половите во горенаведените студии, исто така, треба да се разгледуваат во контекст на конзумирањето медикаменти. На пример, една студија со постари (над 65 години) испитаници покажа дека стапката на нестимулиран проток кај женските пациенти е 63% од мажите. Меѓутоа, оваа разлика не е воочлива кога не-медикаментозните испитаници се сметаат како посебна група [61].

Во нашето испитување не најдовме никаква поврзаност помеѓу полот и степенот на изразеноста на хипосаливацијата.

Меѓутоа постојат и значителен број на испитувања каде не постои намалување на плунковниот проток а сепак пациентите даваат податоци за сувост на устата, па се поставува прашањето како може испитаниците да доживеат такви сензации

Една можност е дека променетиот плунковен состав кој може да влијае на плунковната функција вклучувајќи го и обложувањето и задржувањето на површините на меките ткива. Osailan и сор. проучувале група на пациенти со различни дијагнози на сувост на устата вклучувајќи ја и медикаментозно-предизвиканата сувост 20%имале знаци (скорови добиени преку клинички скала) и симптоми (скорови добиени со користење на релевантни прашања) на сувост, иако нивниот нестимулиран плунковен проток бил поголем за 0,2 ml / мин, од општо прифатената бројка за хипофункција од 0,1 (или 0,15) ml / min [51]. Анализата на составот на плунката од пациентите не открива намалени нивоа на високо молекуларната мукозна тежина (MUC5B), кој е важен гликопротеин во одредувањето на визко еластичните својства на плунката [78]. Некои истражувања укажуваат на намалена вискозност и адхезивност на плунката што одново укажува на променет состав на плунката.

Можните претпоставки зошто би бил променет составот на плунката потекнуваат од механизмите на влијание на медикаментите односно периферните и централните насоки на медикаментозната инхибиција на нервните сигнали во плунковниот рефлекс. Плунковниот рефлекс е овозможен преку аферентните стимули кои пристигнуваат преку кранијалните нерви VII и IX во јадрото на сингуларниот тракт во мозочното стебло.

Централните нервни патишта се поврзуваат до плунковните јадра и парасимпатичките нерви на супериорното плунковно јадро инервирани во субмандибуларниот сублингвалните жлезди преку субмандибуларните ганглии, додека парасимпатичките нерви од инфериорното плунковно јадро ја инервираат паротидната жлезда.

Надолните патишта од кората на мозокот преку латералниот хипоталамус го модулираат преносувањето на стимули во плунковното јадро и алфа-2 адренорецепторните агонисти, како на пример антихипертензивни, создаваат инхибиторен ефект на преносот што може да предизвика пореметување во функцијата. Инхибиторите на трансмиторите на серотонинот и норадреналинот се одговорни за повторно конзумирање (re-uptake), се претпоставува дека може да предизвикаат дисфункција преку активирање на алфа-2 адренергичните рецептори од зголемени ендогени нивоа на норадреналин. Во периферијата, главна цел на медикаментите кои предизвикуваат дисфункција се холинергичните мускарински рецептори (M3 и M1) на ацинусните клетки на плунковните жлезди. Антихипертензивните (и можеби, исто така, назалниот деконгестив) медикаменти може да ја променат протеинската содржина на плунката преку дејствување врз периферните бета-1 адренергичните рецептори, но речиси и не постојат докази дека се предизвикан промени во плунката преку рецепторите во оваа патека.

Секрецијата на течност од плунковните жлезди е нервно-посредуван рефлекс. Секрецијата од големите плунковни жлезди е предизвикана од вкусови со лимонска киселина и други силни кисели вкусови предизвикувајќи висок проток на плунка, додека солено, горчливо и слатко предизвикуваат помалку плунка. Високите стапки на проток на плунката се случуваат и по активирање на механорецептори во периодонталниот лигамент и мукоза. Малите плунковни жлезди, можат да ја зголемат секрецијата како одговор на стимулацијата на вкусот, но можеби механорецепторите кои реагираат на движењето и тактилната стимулација на мукозата играат важна улога во предизвикувањето секреција од субмукозните лабијални и палатиналните мали плунковни жлезди.

Интерференцијата со аферентното сигналирање не изгледа како примарна улога во MISGD, иако може да се шпекулира дека конзумирањето на помека храна, како резултат на недоволна плунка за навлажнување на потврдата храна, може да ја влоши состојбата на сувост на устата поради намалена стимулација на рефлексот на цвакањето на плунковните жлезди. Намалената рефлексна стимулација може да резултира со атрофија на плунковната жлезда.

Плунковната секреција е зависна од автономни нервно-посредувани трансмитери. Под анестезија, повеќето плунковни жлезди не лачат течност, и постојат само неколку примери на спонтанa секреција на плунковните жлезди, па дури и во овие жлезди секрецијата престанува кога снабдувањето на автономниот нерв на плунковните жлезди е отсечен. Кога снабдувањето на парасимпатичкиот нерв е електрично стимулиран под анестезија, се предизвикуваат големи количини на плунка, додека слична стимулација на симпатичките нерви предизвикува само мал проток на плунка. Експериментите со двојна парасимпатичка и симпатичка нервна стимулација демонстрирале дека под анестезија индивидуалните дејства на нервите, особено протеинската секреција предизвикана од симпатичкиот нерв, се зголемени, додека волуменот на секреција е зачуван кај паротидата кај стаорците. Се смета дека таквите двојни стимулациони експерименти подобро ги рефлектираат појавите што доведуваат до рефлексна плунковна секреција, бидејќи се очекува дека и парасимпатичните и симпатичките импулси дејствуваат истовремено врз секреторните клетки. Концептот на периферната симпатичка инхибиција на плунковниот секрет, кој подоцна стана широко прифатен, пред еден век беше оценет како експериментален артефакт.

Експерименталната електрична стимулација на симпатичките нервни резерви до плунковните жлезди или употребата на алфа-1 адренергични агонисти во анестезирањето на животни доведува до вазоконстрикција на крвните садови и до активација на паранхимните клетки. Во контекст на рефлексните условувања, се активираат само симпатичките нервни влакна во плунковните жлезди, додека вазоактивните нервни влакна не се активираат.

Денервационите студии кај стаорци демонстрирале дека симпатичките импулси допринесуваат во количеството на протеинот кој се излучува преку рефлексна стимулација на вкус [79] . Очигледна е важноста на зачуваната парасимпатичка инервација кога ќе се помисли на сувоста предизвикана од блокирање на ефектите на ацетилхолинот од атропинот.

Блокадите на ефектите на симпатичките посредувани стимули од страна на пропранолол бета-блокери предизвикуваат намалување на концентратот на протеин во плунката. Иако адренергичното сигнализирање од симпатичките нерви доведува до зголемување на излучувањето на протеин од паротидните и субмандибуларните жлезди, излучувањето на муцин од мукозните жлезди кај сублингвалните жлезди на стаорците и малите жлезди на луѓето е зависно од парасимпатичките и пептидергичните стимулации [80]. Покрај тоа што парасимпатичките нерви –посредувачките стимули универзално предизвикуваат течна секреција од плунковните жлезди, променлива е улогата на симпатичката инервација во поттикнувањето на излучување на протеинот.

Нашите наоди говорат дека не постојат промени во протеинскиот состав на плунката кај испитуваната група наспроти контролната група, па претпоставките за можните патишта за промена на составот на плунката остануваат да бидат допрва испитани. Засега вакви промени не се докажани ниту во нашиот материјал ниту пак постојат конклузивни податоци во литературата.

Од друга страна се поставува прашањето за механизмите преку кои настанува пореметувањето на секрецијата на плунката.

Начелно се разгледуваат пореметување од медикаментите во излучувањето на плунката како

- Прекинување на рефлексното сигналирање во периферијата: Аферентно сигнализирање .
- Прекини или пореметување во еферентната сигнализација и мускаринските рецептори,
- Централен прекин на рефлексната сигнализацијата,
- Прекин во централна сигнализација преку алфа-2 адренорецепторни агонисти
- Медикаменти со несакани дејства на $\alpha_2\text{Ad}$ аденорецепторите

За пореметувањата во аферентното рефлексно сигнализирање стана збор во претходниот текст, додека останатите можности вреди да се разгледаат пооделно.

Прекин во еферентната рефлексна сигнализација и антагонистите на мускаринскиот рецептор.

Плунковнатаа секреција во голема мера зависи од активирањето на мускаринските ацетохолински рецептори (mAChRs) на плунковните ацинусни клетки од ослободениот ацетилхолин од парасимпатичните нерви [76]. Фармаколошките студии укажуваат на тоа дека излучувањето е речиси целосно зависно од сигнализацијата преку m3AChRs рецепторите во паротидната жлезда кај стаорците и зајаците, додека излучувањето на субмандибуларните жлезди кај стаорците и зајаците е зависно од m3AChRs и m1AChRs. Селективното прекинување на пот типовите на мускаринските рецептори кај глувците покажуваат дека m1AChRs играат улога во лачењето плунка во устата како одговор на стимулација со холинергични агонисти, вклучувајќи пилокарпин [81,82]. На m1AChRs не се изразени во сите субмандибуларни клетки и за активирање се чини дека се потребни повисоки дози на агонист споредено со активирање на m3AChR, подеднакво и студиите за калциум сигнализацијата во субмандибуларните ацинусни клетки ин витро потенцираат дека за разлика од m3 рецепторите, M1 рецептори не се насекаде изразени [81].

Со оглед на огромното значење на холинергичната сигнализација во плунковната секреција, јасно е дека ксеростомијата поврзана со антихолинергичните медикаменти најверојатно се должи на медикаментозно-предизвиканта хипофункција на плунковните жлезди . Во зависност од медикаментите, сувоста на устата е од различна тежина; на пример, толтеродинот создава помалку сувост на устата отколу фезотеродинот иако секој медикамент се поврзува со голем број на мускарински рецептори, вклучувајќи M3 (83,83,85,86). Сувоста на уста може да се амортизира до одреден степен, преку пролонгирано ослободување на медикаментите во однос на брзото ослободување [87].

Тиотропиумот инхалациски бронходилататор кој се користи во третманот на хроничната опструктивна белодробна болест, кој се поврзува со мускаринските рецептори, вклучувајќи го и М3, пронајдено е дека предизвикува сушење на устата во 9,3-16% од испитаниците во споредба со 1,6-2,7% од испитаниците во плацебо групата [88,89]. Орфенадринот, проциклидинот и трихексифенидинот се антихолинергици кои се антагонисти на мускаринските рецептори и можат да предизвикаат сувост на устата како пропратен ефект, веројатно поради блокадата на М1 и М3 рецепторите.

Трицикличните антидепресиви кои се користат во третманот на депресијата не само што ја инхибираат реапсорпцијата на серотонинот и норадреналинот од страна на транспортерите во ЦНС, туку и интеракцијата со мускаринските рецептори [90]. Во голем процент (27%) од третираниите испитаници ТСАс предизвикувале сувост на устата [91], а се демантирало дека амитриптилинот и нортриптилинот ја намалуваат стимулираната секреција на слюнка [92,94] додека амитриптилинот и ТСА дотиопинот исто така, значително ја намалил слепката на (58%) стимулираниот слюнкоток на слотидите .

Антихистаминици, кои се користат во третманот на алергија, гадење и повраќање може да предизвикаат различни степени на сувост на устата кај испитаниците, како резултат на интеракција со мускаринските рецептори. Поспецифични блокатори на- хистамински Н1 рецептори се помалку поврзани со сувост на устата [56,69]. Некои медикаменти кои се користат во контролирање на мачнината од движење како на пример скополамин имаат антихолинергичните дејства и предизвикуваат хипосаливација и сувост на устата преку овој механизам.

Централен прекин на рефлексната сигнализација

Вкусот, механичките или остритедразби создаваат аферентни сигнали преку влакната на лицето (CN VII), глософарингеалните (CN IX) и тригеминалните (CN V) нерви. Јадрото на сингуларниот тракт е инервирано од CN VII и CN IX и интерневронеите се испраќаат во плунковните центри, односно, супериорното и инфериорното плунковно јадро во медула облонгата. Веројатно, интерневронеите ги снабдуваат примарните симпатички плунковни центри кои се лоцирани во горните торакални сегменти на р’бетниот мозок, иако не се знае точно каде во оваа област се наоѓаат центрите [95]. Еферентните нервни влакна од плунковното јадро управуваат со еферентните сигнали преку chorda lingual nerve до субмандибуларните ганглии, оттаму, во субмандибуларните и сублингвалните жлезди.

Паротидната жлезда е снабдувана од еферентните влакна од глософарингеалниот нерводо отичната ганглија, и постгангличните влакна аурикулотемпорален нерв.

Централните нерви од други јадра во мозокот кои ги снабдуваат плунковните јадра во медула облонгата, силно влијаат врз плунковниот рефлекс. Плунковното јадро има разновидни влезови од фронталната кортикална област како што е прикажано во експерименти во кои се следат нервите [96]. Оваа централна невронеиска активност се чини дека придонесува како стапката на мирување на плунковната секреција во устата бидејќи стапката на плунковниот проток е намалена за време на спиење и е виртуелно отсутна под дејство на анестезија. Ретроградното маркирање на невронеите покажува дека примарните парасимпатички плунковни центри се поврзани со латералниот хипоталамус каде се случува регулацијата на исхраната, пиењето и телесната температура. Екситаторните невронеи содржат гама-аминобутерна киселина додека инхибиторните содржат глутин/глицин нервни синапси со плунковните центри [95].

Потиснувањето на импулсниот транспорт од плунковното јадро до плунковните жлезди доведува до намалена саливација и сувост на уста, која најочигледно се покажува за време на страв и анксиозност и како и други автономни регулации, вклучува комплексни интеракции со повисоки (лимбички и кортикални) центри во мозокот. Различни сензорни модалитети, вклучувајќи аудитивните, визуелните и соматосензорните, се поврзани со страв и потенцијално може да влијаат на лачењето на плунка преку патиштата во амигдалата, хипоталамусот и мозочното стебло.

Претходни невроанатомски студии покажаа дека постојат холинергични влезови на плунковните центри од други јадра вклучувајќи ги *substantia innominata*, *pedunculopontine nucleus* (PPN) и *lateral dorsal tegmental nucleus* (LDT). Неодамна е докажано дека неврните во ЦНС изразуваат M3 и други мускарински ацетилхолински рецептори [97].

Бидејќи холинергичните неврони од PPN и LDT се поврзани со одржување на будноста и покажуваат зголеменост на импулсите за време на будност, тоа може да поради тоа што овие влезови ја зголемуваат активноста на невроните на супериорните плунковни јадра и ја зголемуваат саливацијата за време на будност, додека намалувањето на импулсниот влез од PPN и LDT ја потиснува саливацијата време на спиењето и причина на ова може да биде деноноќниот образец на одмор или нестимулираната саливација забележани кај човекот [57]. Присуството на мускаринските рецептори на невроните на плунковните јадра исто така може делумно да ги објаснат набљудуваните ефекти на зголемената секреција на плунка евоцирани од интрацеребро-вентикларното инјектирање на пилокарпин или атропин кој откриено е дека, соодветно, ја стимулира и ја инхибира саливацијата [98,99].

Централна Сигнализација и алфа-2 адренорецепторни агонисти

Откриено е дека α_2 Ad агонистите клонидин, guanabenz, guanfacine, метилдопа и моксонидин кои се користат во третманот на хипертензија, предизвикуваат сувост на устата, во висок процент на третираните пациенти (56). Агонистите на

Алфа-2 адреноцепторите ($\alpha_2\text{Ad}$) (на пример клонидин) покажале дека ја намалуваат плунковната секреција кај луѓето. Студиите на животински модели укажуваат на тоа дека механизмот на хипосаливација ги вклучува $\alpha_2\text{Ad}$ s кои се дистрибуирани низ централниот нервен систем, како и високо ниво на специфични $\alpha_2\text{Ad}$ места на врзувања кои се наоѓаат во јадрата на хипоталамусот и амигдалата.

Латералниот хипоталамус пренесува до парасимпатичните плунковни јадра на мозочното стебло и лезиите на латералниот хипоталамус произведуваат еден типичен модел на дегенерација на секреција со непосредна, минлива хиперсаливација поради ослободувањето на невротрансмитерите од продолженото оштетување на базалната саливација и намалувањето на пилоркапината- предизвикана саливација. [100]

Блокадата на Алфа-2 адреноцептор може да ја зголеми плунковната секреција, додека $\alpha_2\text{Ad}$ агонисти ја инхибираат секрецијата [101,102]. Инјектирање на моксонидин (на $\alpha_2\text{Ad}$ и imidazoline агонист) ја намалува саливацијата предизвикана од пилокарпин кај стаорци, а предходното инјектирање на RX 821.002, антагонист $\alpha_2\text{Ad}$, го укинало инхибиторниот ефект на моксонидинот [100]. Се чини дека под физиолошки услови, $\alpha_2\text{Ad}$ сигнализација е дел од централното инхибиторно коло поврзано со контролата на секрецијата на плунковните жлезди кои вклучуваат пренесување од хипоталамусот на стаорците до средниот мозок и автономни центри на малиот мозок, вклучувајќи ги плунковните јадра. Дополнително, постојат директни еферентни врски помеѓу големиот мозок и плунковните жлезди. $\alpha_2\text{Ad}$ механизмите на плунковната секреција веројатно вклучуваат еферентни патишта кои минуваат низ LH пред да стигнат до мозочното стебло или повеќе каудални автономни центри кои се поврзани со контролата на функцијата на плунковните жлезди. Повеќе студии покажаа постоење на високо ниво на $\alpha_2\text{Ad}$ во LH и дејствувањето на моксонидин врз $\alpha_2\text{Ad}$ може да предизвика инхибиторни ефекти како последица на пресинаптичката инхибиција на норадреналин или ослободувањето на глутаматот или постсинаптичката хиперполаризација, двата механизми се

конзистенти со со пред-и постсинаптичката локација на $\alpha 2Ad$ во мозокот. Затоа, дејствувањето на моксонидин врз $\alpha 2Ad$ веројатно лоциран постсинаптички во LH може да го инхибира екцитаторни механизми на LH активирани од пилокарпин за да се намали саливацијата [100,103].

Медикаменти со несакани дејства на $\alpha 2Ad$ аденорецепторите

Амфетаминот е ксероген медикамент кој дејствува врз централните транспортети на серотонин и норадреналин (SERT and NET) што придонесува до зголемени нивоа на норадреналин, допамин и серотонин во нервните терминали . Амфетаминот создава инхибиторен ефект на плунковниот проток преку ослободување на норадреналинот од нервите во медулата што предизвикува активација на инхибиторен $\alpha 2Ad$ [104]. Овие централни ефекти од амфетаминот кои предизвикуваат сувост на устата се контраст со неговото дејство во периферијата кое доведува до зголемување на секрецијата на протеин од плунковните клетки и зголемен концентрат на протеин во плунката.

Во истата студија, TCA дезипраминот го намалил плунковниот излез речиси 50%, додека пароксетин SSRI (20 mg) немал ефект врз производството на плунка во согласност со претходниот извештај дека пароксетинот (30 mg) не влијаел врз саливацијата [105]. Сувост на устата е еден од пријавените несакани дејства на венлафаксинот во клиничките испитувања, и се чини дека намалувањето на производството на саливација од страна на венлафаксинот може да се должи на намалената активност на парасимпатичните плунковни неврони во мозочното стебло, како резултат на акумулација на норадренергичкоја се должи на инхибиција на норадреналин reuptake блокада.

Разгледувајќи го вака опсежниот материјал и испитувања во однос на пореметувањето и регулацијата на лачењето на плунката во нашето испитување се одлучивме да ја проследиме функцијата на плунковите жлезди преку саливарна сцинтиографија

Концентрирањето на ^{99m}Tc -pertechnetate во плунковните жлезди е забележано како попатен наод при испитувања на тироидната жлезда и скен на мозокот уште од самите почетоци на воведувањето на овие техники во 1960 . Првите испитувања со саливарна сцинтиографија се публикувани од Borner et al. in 1965(106). За жал брзиот развој на новите техники како ултразвук компјутерска томографија аспирациона цитодијагностика магнетна резонанца ја потиснаа оваа метода како рутинска дијагностичка алатка.

И покрај сите недостатоци саливарната сцинтиографија останува единствена метода преку која може да се следи динамиката во работа на големите плункови жлезди. Достапни се релативно голем број на студии (106) кои ја користат саливарната сцинтиографија пред се за корелација помеѓу стимулираната и нестимулираната плунка и параметрите кои се добиваат од испитувањето така најдена е статистички сигнификантна корелација помеѓу стимулираната плунка и земањето на радиофармецеутикот и екскрециона фаза што е во согласност и со нашите наоди каде најдовме слаба но статистички сигнификантна корелација помеѓу стимулираната плунка и сите параметри од саливарната сцинтиографија Таб 30 граф 14.

Една од причините за која се одлучивме да ја вклучиме и саливарната сцинтиографија беше пред се недостатокот во литературата на било какви податоци од оваа поле и интересот да откриеме на кое ниво настанува евидентното пореметување о секрецијата на плунка кај медикаментозно условената ксеростомија. Добиените резултати укажуваат на нормално земање на радиофармецеутикот како од паротидната така и од субмандибуларната жлезда што говори и за очувана функција и нормален пренхим на жлездите .За разлика од оваа состојба испитувањата кај дијабетичните пациенти покажале намалено и одложено земање кое авторите го толкуваат со поштетувањатана базалната мембрана и крвните садови на плунковните жлезди кај пациентите со дијабет (107) .Отстапување од нормалните вредности имаше во количество наизлучена плунка по првата минута од стимулација, вредностите за овој параметар беа значително помали од контролната група што говори за една послаба осетливост или тромост

во реакцијата на жлездите. Подеднакво и времето на постигнување на максимум до минимум беше побавно. Веројатно треба подолго време да се излачи одредено количество на плунка.

Се смета дека Бета адренергичните анатагонисти можно е д апредивидуваат промени во лачењето на плунката преку активација на ЦНС и преку активацијата на алфа2 адренергичните рецептори во саливарните жлезди како симпатоколитици . Испитувањата со овие медикаменти се малку бројни и контаверни , па така во студијата на Недерфордс (49) не се забележани промени во плунковиот проток за време на медикацијата но од друга страна зголемен плунков проток по повлекување на медикаментот кај испитаниците.

Една од поставените цели на нашети испитување беше и да ја утврдиме валидноста на едноставните секојдневни клинички тестови кои се користата и колку можеме да се потпреме на нив во дијагностицирањето на ксеростомија . Во однос субјективниот тест кој се базира на исказ на пациентот анализата поврзана со внатрешната конзистентност, покажаа задоволителни резултати со Cronbach's Alpha над 0.70 ($0.7 \leq \alpha < 0.8$ - прифатливо ниво) за нашата скала со овој специфичен примерок (таб 9).

Од внатрешниот инвентар на прашања најголема чувствителност покажа прашањето - суви ми се усничките- со највисок коефициент(0,642)

Во однос на објективните тестови за клинички знаци беше користена Challacombe-овата скала преку која визуелно се идентификуваали пациентот има ксеростомија (таб 12 и 13).

Најголем процент на потврдни одговори од вкупниот број се регистрира кај во вториот тест **”Огледалце се лепи на јазикот”** кај 65.0% од пациентите. Потоа следи тестот **” Огледалце се лепи на букалната слузница”** кај 62.5% од пациентите тестот. Најмал процент од 7.5% се регистрира кај тестот **”нема колекција на плунка на подот на усната празнина”**(таб 12). Почитувајќи ги резултатите овие делови од инвентарот на тестовите треба да најверодостојно посочуваат на дијагностицирањето на сувост на устата.

Согледувајќи ги податоци можеме да понудиме едно воопштено размислување.

Проблемот со медикаментозно условена сувост на устата е реален. Доказ затоа се нашите резултати. Пациентите покажаа помало количество на плунка по стимулација во тек на првите десет минути. Колку повозрасни се пациентите и колку подолго ја земаат терапијата толку поизразени се симптомите. Тестовите кои се применуваат како субјективниот прашалник покажа солидна валидност како и Challacombe-овата скала каде прилепувањето на огледалцето за букалната слезница и јазик покажа најголема валидност во клиничката евалуација . Саливарната сцинтиграфија ни ја откри сушината на проблемот. Кај овие пациенти продукцијата и составот на плунката не се компромитирани туку реактивноста на плувачните жлезди кон стимулација е поспора , па времето на излучување е значително подолго па оттука и чувството на сувост на устата . Секако во размислувањето за терапијата би требало да биде во насока на поттикнување на излучувањето на плункатаа со цел да се надминат проблемите .

Заклучоци

Испитувањето го спроведовме со основна идеја да ги проследиме дијагностичките методи и нивната веродостојност во дијагностицирањето на медикаментозно условената ксеростомија.

Во тек на испитувањето исто така сакавме да утврдиме зависност помеѓу испитуваните параметри и реалното количество на плунка. Покрај овие замисли можеби основна цел ни беше и да утврдиме на кое ниво настанува пореметувањето во лачењето на плунката кај овие пациенти, а се со основна идеја да се изнајдат начини за соодветна дијагноза, врз основа на тоа да се испланира терапијата и да им се помогне на оваа група на пациенти.

Од направеното испитување и по согледување на резултатите можеме да заклучиме дека во мајголем дел се потврдија почетните хипотези па можеме да ги понудиме следните заклучоци

1. Просечната вредност на стимулирана плунка во испитуваната група е пониска и изнесува 0.4 ± 0.2 , а во контролната група е повисока и изнесува 1.2 ± 1.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($t = 4.43226$, $p = 0.000030$)
2. Просечната вредност на нестимулирана плунка во испитуваната група изнесува 0.1 ± 0.07 , а во контролната група изнесува 0.5 ± 0.2 , разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантен за $p < 0.05$ ($t = 8.73144$, $p = 0.000000$)
3. Се регистрира статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу стимулирана плунка верзус должина на терапија изразена во години.
4. Се регистрира статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу нестимулирана плунка верзус должина на терапија изразена во години.

5. Корелација помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка верзус возраста во испитуваната и контролната група е слабо негативна статистички несигнификантна за $p > 0.05$

6. Во двете групи се регистрира слаба несигнификантна ранг корелација помеѓу стимулираната верзус полот и нестимулираната плунка верзус полот

6. Анализата поврзана со внатрешната конзистентност на тестот на субјективен исказ, покажаа задоволителни резултати со Cronbach's Alpha над 0.70 ($0.7 \leq \alpha < 0.8$ - прифатливо ниво) за нашата скала со овој специфичен примерок .

7. Најголем процент на потврдни одговори од вкупниот број се регистрира кај 10 објективни клинички тестови за утврдување на ксеростомијата-Challacombe-овата скала, во вториот тест *”Огледалце се лепи на јазикот”* кај 65.0% од пациентите. Потоа следи тестот *” Огледалце се лепи на букалната слузница”* кај 62.5% од пациентите тестот. Најмал процент од 7.5% се регистрира кај тестот *”нема колекција на плунка на подот на усната празнина”*.

8. Просечната вредност на uptake ratio-UR при саливарната сцинтиографија на паротидната изнесува 3.0 ± 2.1 , во ранг од 2.395 до 4.7 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (2.89 ± 0.5), разликата е статистички несигнификантна .

9. Просечната вредност на uptake ratio-UR при саливарната сцинтиографија на субмандибуларната изнесува 1.95 ± 3.4 , во ранг од 1.72 до 3.47.

Просечната вредност е незначително повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (1.92 ± 0.4), разликата е статистички несигнификантна.

10. Просечната вредност на време на екскреција-ЕТ при саливарната сцинтиографија на паротидна изнесува 5.27 ± 1.7 , во ранг од 2.0 до 7.75. Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од

контролната група(3.1 ± 1.2), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

11. Просечната вредност на време на екскреција-ЕТ при саливарната сцинтиографија на субмандибуларна изнесува 8.36 ± 3.9 , во ранг од 3.0 до 16.0 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група(3.7 ± 1.3), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.0001$ (Difference test, $p = 0.0000$).

12. Просечната вредност на процент на екскреција-РЕ при саливарната сцинтиографија на паротидна изнесува 71.2 ± 9.9 , во ранг од 50.98 до 94.24 . Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група(54.7 ± 10.6), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

13. Просечната вредност на процент на екскреција-РЕ при саливарната сцинтиографија на субмандибуларна изнесува 56.6 ± 10.5 , во ранг од 29.165 до 82.265. Просечната вредност е повисока од референтната вредност која е добиен од контролната група (40.1 ± 8.6), разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

14. Просечната вредност на брзина на екскреција во првата минута стимулација - VE при саливарната сцинтиографија на паротидна изнесува 30.8 ± 17.8 , во ранг од 4.22 до 64.22.

Референтната вредност која е добиен од контролната група(40.43 ± 12.7) е повиока од испитуваната група, разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.000$).

15. Просечната вредност на брзина на екскреција во првата минута о стимулација - VE при саливарната сцинтиографија на субмандибуларна изнесува 20.4 ± 10.4 , во ранг од 2.885 до 4.482 . Референтната вредност која е добиен од контролната група која изнесува 27.32 ± 7.4 е повисока од вредност на испитуваната група,

регистрираната разлика е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.000$).

16. Се регистрира слаба статистички сигнификантна корелација помеѓу стимулирана плунка верзус сите параметри на саливарната сцинтиографија (UR, ET, PE, VE) на паротидната и субмандибуларната жлезда

17. Просечната вредност на концентрацијата на тоталните протеини во плунка кај контролната група изнесуваше $0,72 \pm 0,15$ гр/л во ранг од 0,28 до 0,98 гр/мл додека кај испитуваната група изнесуваше $1,02 \pm 2,34$ гр/л во ранг од 0,35 до 1,88. И двете вредности се во рамките на нормалните вредности на тотални протеини во плунката 0,7 до 2 гр /л.

18. Просечната вредност на концентрацијата на тотални протеини во плунка кај испитуваната група е незначително повисоко од контролната. Разликата е статистички не сигнификантна.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Keene, J.; Galasko, G. & Land, M. (2003). Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *Journal of the American Dental Association*, Vol.134, No.1, (January 2003), pp.71-79, ISSN 0002-8177 Guggenheimer, J. & Moore, P. (2003). Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *Journal of the American Dental Association*, Vol.134, No.1, (January 2003), pp.61-69, ISSN 0002-8177.
2. Smith, R. & Burtner, A. (1994). Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Special care in dentistry*, Vol.14, No.3, (May-June 1994), pp.96-102, ISSN 0275-1879
3. Rodrigues, M.; Facchini, L. & Lima, M. (2006). Modifications in psychotropic drug use patterns in a Southern Brazilian city. *Revista de Saúde Pública*, Vol.40, No.1, (February 2006), pp.107-114, ISSN 0034-8910
4. Zaclikevis, M.; D'Agulham, A.; Bertassoni, L.; Machado, M.; de Lima, A.; Grégio, A. & Azevedo-Alanis, L. (2009). Effects of benzodiazepine and pilocarpine on rat parotid glands: histomorphometric and sialometric study. *Medicinal Chemistry*, Vol.5, No.1, (January 2009), pp.74-78, ISSN 1573-4064
5. De Almeida, P.; Grégio, A.; Brancher, J.; Ignácio, S.; Machado, M.; de Lima, A. & Azevedo L,. (2008). Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, Vol.106, No.1, (July 2008), pp.58-65, ISSN 1079-2104
6. Keene, J.; Galasko, G. & Land, M. (2003). Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *Journal of the American Dental Association*, Vol.134, No.1, (January 2003), pp.71-79, ISSN 0002-8177

7. Perry, P.; Alexander, B. & Liskow, B. (1997). Psychotropic drug handbook. 7th ed, American Psychiatric Press, ISBN 0-88048-851-4, Washington, USA.

8. Friedlander, A. & Mahler, M. (2001). Major depressive disorder: psychopathology, medical management and dental implications. Journal of the American Dental Association, Vol.132, No.5, (May 2001), pp.629-638, ISSN 0002-8177.

9. Greabu, M.; Battino, M.; Mohora, M.,; Totan, A.; Didilescu, A.; Spinu, T.; Totan, C.; Miricescu, D. & Radulescu, R. Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. Journal of medicine and life. Vol.2, No.2 (April-June 2009), pp.124-132, ISSN 1844-122X.

10. Grégio, A.; Durscki, J.; Lima, A.; Machado, M.; Ignácio, S. & Azevedo, L (2006). Association of amitryptiline and Diazepam on histomorphometry of rat parotid glands. Pharmacologyonline, Vol.2, (2006), pp.96-108, ISSN, 1827-8620.

11. Cho, M.; Ko, J.; Kim, Y. & Kho, H. (2010). Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. Journal of oral rehabilitation, Vol.37, No. 3, (March 2010), pp.185-193, ISSN 0305-182X.

12. Hopcraft, M. & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. Australian Dental Journal, Vol.55, No.3, (September 2010), pp.238-44, ISSN 0045-0421.

13. Atkinson, J. & Baum, B. (2001). Salivary enhancement: current status and future therapies. Journal of dental education, Vol.65, No.10, (October 2001), pp.1096-1101, ISSN 0022- 0337

14. Ben-Aryeh, H.; Miron, D.; Szargel, R. & Gutman, D. (1984). Whole-saliva secretion rates in old and young healthy subjects. *Journal of dental research*, Vol. 63, No.9, (September 1984), pp.1147-1148, ISSN 0022-0345.

15. Uher, R.; Farmer, A.; Henigsberg, N.; Rietschel, M.; Mors, O.; Maier, W.; Kozel, D.; Hauser, J.; Souery, D.; Placentino, A.; Strohmaier, J.; Perroud, N.; Zobel, A.; Rajewska-Rager, A.; Dernovsek, M.; Larsen, E.; Kalember, P.; Giovannini, C.; Barreto, M.; McGuffin, P. & Aitchison, K. (2009). Adverse reactions to antidepressants. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, Vol.195, No.3, (September 2009), pp.202-210, ISSN:1472-1465.

16. Nederfors, T.; Isaksson, R.; Mörnstad, H. & Dahlöf, C. (1997). Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex, and pharmacotherapy. *Community dentistry and oral epidemiology*, Vol.25, No.3, (June 1997), pp.211-216, ISSN 0301-5661.

17. Persson, R.; Izutsu, K.; Truelove, E. & Persson, R. (1991). Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, Vol.72, No.1, (July 1991), pp.42-46, ISSN 0030-4220.

18. Mandel, I. & Wotman, S. (1976). The salivary secretions in health and disease. *Oral sciences reviews*, Vol.8, (1976), pp.25-47, ISSN 0300-4759
19. Nagler, R. (2004). Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology*, Vol.5, No.4, (2004), pp.223-233, ISSN 1389-5729.

20. Wynn, R. & Meiller, T. (2001). Drugs and dry mouth. *General dentistry*, Vol.49, No.1, (January- February 2001), pp.10-14, ISSN 0363-6771.

21. Douglas, C. (2002) *Tratado de fisiologia aplicada à saúde* (5th ed), Robe Editorial, ISBN 8573630256, São Paulo, Brazil

22. Guggenheimer, J. & Moore, P. (2003). Xerostomia: etiology, recognition and treatment. Journal of the American Dental Association, Vol.134, No.1, (January 2003), pp.61-69, ISSN 0002-8177.
23. Suresh Kandagal Veerabhadrapa, Pramod Redder Chandrappa, Snehal Patil, Seema Yadav Roodmal, Akshay Kumarswamy, Mounesh Kumar Chappi. Evaluation of Xerostomia in Different Psychological Disorders: An Observational Study. J Clin Diagn Res. 2016 Sep; 10(9): ZC24–ZC27. Published online 2016 Sep 1. doi: 10.7860/JCDR/2016/19020.8437
24. Rosa María López-Pintor, Elisabeth Casañas, José González-Serrano, Julia Serrano, Lucía Ramírez, Lorenzo de Arriba, Gonzalo Hernández. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. J Diabetes Res. 2016; 2016: 4372852. Published online 2016 Jul 10. doi: 10.1155/2016/4372852
25. Tatiana M. F. Mattioli, Luciana R. A. Alanis, Silvana da Silva Sapelli, et al., Effects of Benzodiazepines on Acinar and Myoepithelial Cells. Front Pharmacol. 2016; 7: 173. Published online 2016 Jun 24. doi: 10.3389/fphar.2016.00173.
26. Tatiana Maria Folador Mattioli, Silvana da Silva, Ana Maria Trindade Grégio et al., The effects of antidepressants and pilocarpine on rat parotid glands: an immuno histochemical study. Clinics (Sao Paulo) 2011 Sep; 66(9): 1605–1610. doi : 10 .1590 / S1807-59322011000900017
27. Rommel N, Rohleder NH, Koerdt S, et al., Sympathomimetic effects of chronic methamphetamine abuse on oral health: a cross-sectional study.. BMC Oral Health. 2016 May 26;16(1):59. doi: 10.1186/s12903-016-0218-8.
28. Shin YH, Kim JM, Park K. The Effect of Capsaicin on Salivary Gland Dysfunction. Molecules. 2016 Jun 25;21(7). pii: E835. doi: 10.3390/molecules21070835. Review.

29. Stewart CR, Obi N, Epane EC et al.
30. Kakoei S, Hosseini B, Haghdoost AA et al.
Evaluation of Salivary Secretory Immunoglobulin A Levels in Diabetic Patients and Association with Oral and Dental Manifestations. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015 Nov;15(4):e507-11. doi: 10.18295/squmj.2015.15.04.011. Epub 2015 Nov 23.
31. Malicka B, Kaczmarek U, Skośkiewicz-Malinowska K. Prevalence of xerostomia and the salivary flow rate in diabetic patients. Adv Clin Exp Med. 2014 Mar-Apr;23(2):225-33.
32. Juan Aitken-Saavedra, Gonzalo Rojas-Alcayaga, Andrea Maturana et al. Salivary gland dysfunction markers in type 2 diabetes mellitus patients. J Clin Exp Dent. 2015 Oct; 7(4): e501–e505. Published online 2015 Oct 1. doi: 10.4317/jced.52329.
33. Habbab KM, Moles DR, Porter SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. Oral Dis. 2010 Nov;16(8):769-73. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01686.x.
34. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. J Dent Educ. 2001 Apr;65(4):328-39.
35. Maryam R, Shahla K, Fateme NB, et al. Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect. 2010;4(4):110–14.
36. Ghulam JK, Muhammad J, Muhammad I. Effect of smoking on salivary flow rate. Gomal Journal of Medical Sciences. 2010;8(2):221–24.4

37. Bouquot DJ, Schroeder K. Oral effects of tobacco abuse. *J Am Dent Inst Cont Education* 1992;43:3–17.
38. KhanGJ, MehmoodR, Salah-ud-Din et al.
39. Sujatha Dyasanoor, Shweta Channavir Saddu. Association of Xerostomia and Assessment of Salivary Flow Using Modified Schirmer Test among Smokers and Healthy Individuals: A Preliminutesary Study. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jan;8(1):211-3. doi: 10.7860/JCDR/2014/6650.3846. Epub 2014 Jan 12.
40. Weinberger AH, Reutenauer EL, Jatlow PI. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of oral selegiline hydrochloride for smoking cessation in nicotine-dependent cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Mar 1;107(2-3):188-95. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.10.009. Epub 2009 Nov 24.
41. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *NeuroToxicology.* 2007;28:182–195.
42. Farzaneh Agha-Hosseini, Mahdieh-Sadat Moosavi. An Evidence-Based Review Literature About Risk Indicators and Management of Unknown-Origin Xerostomia. *J Dent (Tehran)* 2013 May; 10(3): 273–282.
43. Mirzaii-Dizgah I, Agha-Hosseini F. Stimulated and unstimulated saliva progesterone in menopausal women with oral dryness feeling. *Clin Oral Investig.* 2011 Dec;15(6):859–62
44. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moghaddam PP, Akrad ZT. Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling. *Oral Dis.* 2007 May;13(3):320–3
45. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Zabihi-Akhtechi G. Serum and stimulated whole saliva parathyroid hormone in menopausal women with oral dry feeling. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jun;107(6):806–10

46. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mirjalili N. Relationship of stimulated whole saliva cortisol level with the severity of a feeling of dry mouth in menopausal women. *Gerodontology*. 2012 Mar;29(1):43–7
47. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth—2nd edition. *Gerodontology*. 1997;14(1):33–47. 48. Osailan S, et al. A validated clinical oral dryness score. *Oral Dis*. 2010;16(6):538.
48. Nederfors T, et al. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997; 25(3):211–6.
49. Wolff M, Kleinberg I. Oral mucosal wetness in hypo- and normosalivators. *Arch Oral Biol*. 1998;43(6):455–62.
50. Osailan S, et al. Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral Dis*. 2011;17(1):109–14.
51. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011;39(3):276–88.
52. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res*. 1987;66(Spec):648–53.
53. Napenas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*. 2009;97(2):76–83.
54. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(Suppl):35S–40.
55. Sreebny LM, Vissink A. Dry mouth. The malevolent symptom: a clinical guide. Ames: Wiley- Blackwell; 2010.
57. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol*. 1972;220(3):529–45.
58. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent*. 2005;33(3):223–33.

59. Heintze U, Birkhed D, Bjorn H. Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J*. 1983;7(6):227–38.
60. Sreebny LM, Valdin A, Yu A. Xerostomia. Part II. Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;68(4):419–27.
61. Smidt D, et al. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010;38(5): 422–35.
62. Narhi TO, et al. Association between salivary flow rate and the use of systemic medication among 76-, 81-, and 86-year-old inhabitants in Helsinki, Finland. *J Dent Res*. 1992;71(12): 1875–80.
63. Thomson WM, et al. The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Spec Care Dentist*. 1999;19(1):20–3.
64. Ikebe K, et al. Perception of dry mouth in a sample of community-dwelling older adults in Japan. *Spec Care Dentist*. 2001;21(2):52–9.
65. Gallagher JC, et al. The effect of dose titration and dose tapering on the tolerability of desvenlafaxine in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(2):188–98.
66. Deecher DC, et al. Desvenlafaxine succinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(2):657–65.
67. Malone-Lee JG, Walsh JB, Maugourd MF. Tolterodine: as a feasible and effective treatment for older patients with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(6):700–5.
68. Takei M, Homma Y. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder in Japanese patients. *Int J Urol*. 2005;12(5):456–64.
69. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*. 2003;9(4):165–76.

70. Appell RA, et al. Prospective randomized control trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(4):358–63.
71. Diokno AC, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(6):687–95.
72. Elinoff V, et al. Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract.* 2006;60(6):745–51.
73. Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(3):289–96.
74. Breidthardt J, Schumacher H, Mehlburger L. Long-term (5 year) experience with transdermal clonidine in the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Auton Res.* 1993;3(6): 385–90.
75. Burris JF, Mroczek WJ. Transdermal administration of clonidine: a new approach to antihypertensive therapy. *Pharmacotherapy.* 1986;6(1):30–4.
76. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res.* 1994;73(8):1416–20.
77. Ship JA, Baum BJ. Old age in health and disease. Lessons from the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;76(1):40–4.
78. Pramanik R, et al. Protein and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(3):245–53.
79. Matsuo R, et al. Reflex secretion of proteins in to submandibular salivary glands in conscious rats, before and after preganglionic sympathectomy. *J Physiol.* 2000; 527 (Pt1):175–84.
80. Culp DJ, et al. Rat sublingual gland as a model to study glandular mucous cell secretion. *Am J Physiol.* 1991;260(6 Pt1):C1233–44.

81. Nakamura T, et al. M(3) muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice. *J Physiol.* 2004;558(Pt2):561–75.
82. Gautam D, et al. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M1 and M3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol Pharmacol.* 2004;66(2):260–7.
83. Glavind K, Chancellor M. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: understanding the role of muscarinic subtype selectivity. *Int Urogynecol J.* 2011;22(8):907–17.
84. Dmochowski RR, Gomelsky A. Update on the treatment of overactive bladder. *Curr Opin Urol.* 2011;21(4):286–90.
85. Kaplan SA, Schneider T, Foote JE, et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2011;107(9):1432–40.
86. Chung SD, Chang HC, Chiu B, et al. The efficacy of additive tolterodine extended release for 1-year in older men with storage symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(4):568–71.
87. Versi E, et al. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):718–21.
88. Casaburi R, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest.* 2000;118(5):1294–302.
89. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest.* 2003;123(5):1441–9.
90. Leonard B, Richelson H. Synaptic effects of antidepressants: relationship to their therapeutic and adverse effects. In: Buckley P, Waddington JL, editors. *Schizophrenia and mood disorders: the new drug therapies in clinical practice.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.

- 91.Trindade E, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in children after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.*1998;28(6):1054–7.
- 92.BertramU, et al.Saliva secretion following long-termant depressant treatment with nortripty- line controlled by plasma levels. *Scand J Dent Res.*1979;87(1):58–64.
- 93.KnorrinL,Mornstad H. Qualitative changes in saliva composition after short-term administration no fimi pramine and zimeli dinein healthy volunteers. *Scand JDent Res.* 1981; 89(4):313–20.
- 94.Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol.*1995;40(11):983–9.
- 95.Bradley RM, Fukami H, Suwabe T. Neurobiology of the gustatory-salivary reflex. *Chem Senses.* 2005;30:I70–1.
- 96.Ishizuka KI, et al. Multi-source inputs converge on the superior salivatory nucleus neurons in anaesthetized rats. *Auton Neurosci.* 2010;156(1–2):104–10.
- 97.Ueda H, et al. Muscarinic receptor immunoreactivity in the superior salivatory nucleus neu- rons innervating the salivary glands of the rat. *Neurosci Lett.*2011;499(1):42–6.
- 98.Renzi A, De Luca Jr LA, Menani JV. Lesions of the lateral hypothalamus impair pilocarpine- induced salivation in rats. *Brain Res Bull.*2002;58(5):455–9.
- 99.Takakura AC, et al. Effects of AV3V lesion on pilocarpine-induced pressor response and salivary gland vasodilation. *Brain Res.*2005;1055(1–2):111–21.
- 100.Takakura AC, et al. Activation of alpha(2)-adrenoceptors in the lateral hypothalamus reduces pilocarpine-induced salivation in rats. *Neurosci Lett.*2009;450(3):225–8.
- 101.Moreira TS, et al. Central moxonidine on salivary gland blood flow and cardiovascular responses to pilocarpine. *Brain Res.* 2003;987(2):155–63.

102. Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on pupillary diameter at different illumination levels. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(1):65–8.
103. Moreira TdosS, et al .Inhibition of pilocarpine-induced saliva tion in rats by central noradrenaline. *Arch Oral Biol.* 2002;47(6):429–34.
104. Gotrick B, Giglio D, Tobin G. Effects of amphetamine on salivary secretion. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(3):218–23.
105. Hassan SM, Waincott G, Turner P. A comparison of the effect of paroxetine and amitriptyline on the tyramine pressor response test. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;19(5):705–6.
106. Hans P Aspects of salivary gland scintigraphy 1988 University of Amsterdam
107. Senthilkumar B, Sathasivasu bramanian S The Role of Salivary Gland Scintigraphy in the Evaluation of Salivary Gland Dysfunction in Uncontrolled Type II Diabetic Patients *World J Nucl Med.* 2013 Sep-Dec; 12(3): 94–100.