



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
Стоматолошки факултет - Скопје
Катедра за болести на устата и пародонтот



**ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЈАТА НА САЛИВАРНИТЕ
ЕЛЕКТРОЛИТИ И НИВНОТО ЗНАЧЕЊЕ ЗА ОДРЖУВАЊЕ НА ОРАЛНОТО
ЗДРАВЈЕ**
-Магистерски труд-

Ментор:
проф. д-р Ќиро Ивановски

Кандидат:
д-р Ридван Асани

Скопје
2022



Ss. Cyril and Methodius University in Skopje
Faculty of Dentistry - Skopje
Department of Oral and Periodontal Diseases



**DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF THE SALIVARY
ELECTROLYTES AND THEIR IMPORTANCE IN THE MAINTENANCE OF ORAL
HEALTH**
-Master's paper-

Mentor:
Prof. Kjiro Ivanovski, PhD

Candidate:
Dr.Ridvan Asani

**Skopje
2022**

АПСТРАКТ

Вовед: Присуството на плунка е витално за одржувањето на цврстите забни ткива, како и за оралната мукоза. Истражувањата поврзани со квалитативните и квантитативните промени во лачењето на плунката се значајни за превенцијата, раната дијагноза и соодветниот третман на голем број на орални заболувања. Количествоот на саливарните електролити може да биде мониторирано преку анализа на плунката, а тие играат голема улога во одржувањето на здравјето на оралниот медиум. **Цел:** Главната цел на нашето истражување беше да ги одредиме референтните вредности на саливарните електролити: натриум, калиум, калциум, хлор и фосфати во вкупната нестимулирана и стимулирана плунка и да укажеме на нивната улога за одржување на оралното здравје. **Материјал и методи:** За реализација на поставената цел, во истражувањето беа вклучени 150 испитаници од територијата на Република Северна Македонија. Испитаниците беа од двата пола (машки и женски), на возраст од 20 до 45 години. Со цел одредување на просечните вредности на саливарните електролити: натриум, калиум, хлор, калциум и фосфати; колекционираавме нестимулирана и стимулирана плунка од сите испитаници, со Spitting методата, според упатствата приложени од Navazesh. Концентрацијата на натриум, калиум, хлор и калциум во плунка ја определувавме со помош на јон-селективна електрода, со апаратот – SmartLyte. Концентрацијата на фосфатите во плунка ја определувавме со методата PHOSPHOMOLYBDATE/UV, спектрофотометриски на бранова должина од 340nm. По анализата на електролитите со јон-селективната електрода, плунката за анализа на фосфатите беше разредена со дестилирана вода во сооднос 1:2. **Резултати:** Сумарната анализа на добиените просечни вредности на саливарните електролити во стимулираната и нестимулираната плунка кај нашите испитаници со Wilcoxon Signed Ranks Test, укажа дека јоните на натриум, калиум, хлор и калциум се со значително поголеми концентрации присутни во стимулираната плунка. Просечната вредност на фосфатните јони во стимулираната плунка е сигнификантно помала во споредба со просечната вредност на овие јони во нестимулираната плунка. Калциумот и фосфатите играат клучна улога во процесите на минерализација и реминерализација на цврстите забни структури. Зголеменото ниво на калиум е проследено со зголемување на вирулентноста на пародонтопатогените микроорганизми, а тоа влијае на влошувањето на прогнозата на пародонталната болест. Значењето на натриумот и хлорот за оралното здравје е поврзано со перцепцијата на вкусовите дразби. **Заклучоци:** Постојат големи физиолошки варијации во концентрацијата на саливарните електролити кај различни испитаници. Како референтни вредности за саливарните електролити ги препорачуваме: натриум (3.80 - 22.94 mmol/l), калиум (10.34 - 29.41 mmol/l), хлор (1.28 - 15.99 mmol/l), калциум (0.17 - 0.58 mmol/l) и фосфати (2.12 - 10.90 mmol/l). Саливарните електролити играат значајна улога во одржувањето на оралната хомеостаза.

Клучни зборови: плунка, електролити, натриум, калиум, калциум, хлориди, фосфати

ABSTRACT

Introduction: The presence of saliva is vital for the maintenance of the hard tooth tissues as well as for the oral mucosa. Research on qualitative and quantitative changes in saliva secretion is important for the prevention, early diagnosis and appropriate treatment of a number of oral diseases. The amount of salivary electrolytes can be monitored through the analysis of saliva, and they play a major role in maintaining the health of the oral medium. **Objective:** The main objective of our research was to determine the reference range values of salivary electrolytes: sodium, potassium, calcium, chlorine and phosphates in total unstimulated and stimulated saliva and to point out their role in maintaining oral health. **Material and methods:** For the realization of the set objective, 150 subjects from the territory of the Republic of North Macedonia were included in the research. The subjects were of both sexes (male and female), aged 20 to 45 years. In order to determine the average values of salivary electrolytes: sodium, potassium, chlorine, calcium and phosphates; we collected unstimulated and stimulated saliva from all subjects, using the Spitting method, according to the instructions provided by Navazesh. The concentration of sodium, potassium, chlorine and calcium in saliva was determined using an ion-selective electrode, with the device - SmartLyte. The concentration of phosphates in saliva was determined by the PHOSPHOMOLYBDATE/UV method, spectrophotometrically at a wavelength of 340 nm. After the analysis of the electrolytes with the ion-selective electrode, the saliva for the analysis of the phosphates was diluted with distilled water in a ratio of 1: 2. **Results:** The summary analysis of the obtained average values of salivary electrolytes in the stimulated and unstimulated saliva in our subjects with the Wilcoxon Signed Ranks Test, indicated that the ions of sodium, potassium, chlorine and calcium are with significantly higher concentrations present in the stimulated saliva. The average value of phosphate ions in stimulated saliva is significantly lower compared to the average value of these ions in unstimulated saliva. Calcium and phosphates play a key role in the processes of mineralization and remineralization of the hard tooth tissues. Elevated potassium levels are accompanied by an increase in the virulence of periodontal pathogens, which in turn worsens the prognosis of periodontal disease. The importance of sodium and chlorine for oral health is related to the perception of taste stimuli.

Conclusions: There are large physiological variations in the concentration of salivary electrolytes in different subjects. As reference values for salivary electrolytes we recommend: sodium (3.80 - 22.94 mmol / l), potassium (10.34 - 29.41 mmol / l), chlorine (1.28 - 15.99 mmol / l), calcium (0.17 - 0.58 mmol / l) and phosphates (2.12 - 10.90 mmol / l). Salivary electrolytes play an important role in maintaining oral homeostasis.

Keywords: saliva, electrolytes, sodium, potassium, calcium, chlorides, phosphates

СОДРЖИНА

1.ВОВЕД.....	1
2.ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА.....	6
3.МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ.....	13
4.ЦЕЛИ И ХИПОТЕЗИ.....	14
5.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА РАБОТА.....	15
6.РЕЗУЛТАТИ.....	21
7.ДИСКУСИЈА.....	72
8.ЗАКЛУЧОЦИ.....	90
9.КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	91

1. ВОВЕД

Присуството на плунка е витално за одржувањето на цврстите забни ткива, како и за оралната мукоза. Намаленото лачење на плунка, не само што резултира со забрзано влошување на оралното здравје, туку и значително влијае врз квалитетот на животот на секоја индивидуа^[1].

Согледувањето на значењето на плунката и нејзината улога во одржувањето на оралното здравје, придонесува стоматолозите и другите здравствени работници да ја согледаат нејзината улога и проблемите кои се јавуваат при намалено лачење на плунката или пак промените коишто настануваат во составот на плунката. Истражувањата поврзани со квалитативните и квантитативните промени во лачењето на плунката се значајни за превенцијата, раната дијагноза и соодветниот третман на голем број на орални заболувања. Во голем број на научни истражувања е испитувана улогата на плунката како дијагностички медиум. Испитувањата на одредени квалитативни карактеристики на плунката, можат да послужат за определување на подложноста на одредена индивидуа кон карies, а исто така, можат да послужат како еден вид на огледало на физиолошките и патолошките промени во организмот. Една од главните предности на плунката како дијагностички медиум е тоа што таа е лесно достапна, а методите за нејзината колекција се неинвазивни. Со помош на анализа на плунката, можат да бидат мониторирани присуството и количеството на хормони, лекови, антитела, микроорганизми и јони, односно електролити^[1].

Присуството на плунката во устата ги овозможува: влажноста, говорењето, цвакањето, голтањето и перцепцијата на голем број сензации^[2]. Одржувањето на оралната хомеостаза е овозможено со непреченото функционирање на плунковните жлезди. Тоа се егзокрини органи кои се одговорни за создавање на плунката. Плунковните жлезди се класифицираат според големината, според локализацијата и според хистолошката градба.

Плунковните жлезди (*glandulae salivatores*) го излачуваат секретот во оралната празнина, која претставува почетен дел на дигестивниот тракт. Според типот на клетките од кои се изградени и видот на секретот кој го излачуваат, поделени се на: серозни, мукозни и серомукозни^[3]. Во зависност од големината и нивната локализација (анатомска поставеност), плунковните жлезди се поделени во две групи: мали и големи плунковни жлезди.

Малите плунковни жлезди се многубројни, мукозни и серомукозни плунковни жлезди, кои се наоѓаат во субмукозниот слој на целата орална лигавица, со исклучок на лигавицата на гингивата и тврдото непце. Именувани се според нивната локализација и тоа: glandulae labiales (присутни во лигавицата на усните), glandulae buccales (присутни во лигавицата на образите), glandulae palatinae (присутни во лигавицата на мекото непце) и glandulae linguaes (присутни во лигавицата на јазикот) ^[4]. Малите плунковни жлезди постојано лачат плунка, со што ја влажнат оралната лигавица, а имаат кратки и едноставни изводни канали.

Големите плунковни жлезди се издвојуваат како засебни органи и се сместени надвор оралната празнина во засебни сврзнаткивни ложи. Тука се вбордуваат три пари на плунковни жлезди: паротидни (заушни) плунковни жлезди – glandulae parotis, подјазични плунковни жлезди – glandulae sublinguales и подвилични плунковни жлезди – glandulae submandibulares^[4]. За разлика од малите, големите плунковни жлезди лачат плунка под дејство на вегетативниот нервен систем (симпатикус и парасимпатикус)^[5]. Плунката ја лачат како резултат на различни дразби: физички, хемиски, психички итн. Пародитната плунковна жлезда доминантно лачи серозна плунка, сублингвалната лачи доминантно мукозна плунка, додека пак, субмандибуларната плунковна жлезда лачи серомукозна плунка^[5]. Благодарение на составните компоненти на плунката, како што се одделни ензими, плунката делумно учествува во хемиската обработка на храната.

Според хистолошката градба, плунковните жлезди се изградени од жлездени ацинуси каде што се создава примарниот секрет на идната плунка, собирни каналчиња (интеркалирани, вметнати), одводни каналчиња (пругести) и главен одводен канал. Во собирните и одводните каналчиња не само што се собира и одведува плунката, туку настануваат и одредени измени во јонскиот состав на плунковниот секрет, благодарение на што се создава дефинитивниот секрет-плунка^[6].

Според класичната класификација, извршена врз основа на морфолошкиот изглед на клетките, сите секреторни клетки на плунковните жлезди се вбројуваат во две екстремни групи: серозни и мукозни^[7].

Ацинусните клетки на плунковните жлезди имаат пирамидален облик и тркалезно се распоредени во еден ред. На тој начин ацинусните клетки создаваат една тркалезна празнина која се нарекува ацинусен лумен^[4].

Почетните делови на собирните и одводните каналчиња припаѓаат на ацинусната структура. Тие се наречени каналчиња од прв ред. Изградени се од кубични или цилиндрични клетки, а содржат мал број на органели. Овие каналчиња (вметнати или интеркалирани) служат за проток на плунката и се смета дека тие не учествуваат во модифицирањето на составот на плунката. Освен што служат за проток на плунка, клетките на каналчињата од прв ред учествуваат и во создавање на одредени органски компоненти во составот на плунката, како што се лизозимот и лактоферинот и имаат улога при лачењето на бикарбонатните јони. Преостанатите делови од собирните и одводните каналчиња се нарекуваат каналчиња од втор ред. Клетките на овие каналчиња содржат голем број на митохондрии, а нивниот број се поврзува со карактеристичната функција - транспорт на електролити. Имено, во овие каналчиња јонот на Na^+ се реапсорбира од примарната плунка, додека пак јонот на K^+ се излачува, а за таа активност на овие клетки им е потребна енергија која се добива во митохондриите. Главниот одводен канал на плунковните жлезди ја собира плунката од каналчињата од втор ред. Освен што го овозможува протокот на плунката, во главниот одводен канал настанува известно модифицирање на јонскиот состав на плунката^[6].

Големите плунковни жлезди и малите мукозни жлезди го излачуваат својот секрет во оралната празнина, каде што се меша секретот од сите жлезди. Плунката претставува мешан производ на секрети кои се излачуваат од страна на трите пари големи плунковни жлезди (заушна, подвилична и подјазична), од малите мукозни жлезди и од гингивалната течност. Притоа се формира мешан секрет или мешана плунка (мешана салива)^[6].

Лачењето на плунката е регулирано од ендокриниот и централниот нервен систем. Од ендокриниот систем најзначајна улога за лачење на плунка има кората на надбubreжната жлезда, која во крвта излачува повеќе хормони. Од овие хормони за саливацијата најзначаен е алдостеронот. На ниво на собирните и на одводните каналчиња на плунковните жлезди, алдостеронот учествува во регулирањето на метаболизмот на натриумот и на калиумот, а преку метаболизмот на натриумот индиректно учествува и во регулирањето на

метаболизмот на хлорот. Под дејство на алдостеронот, Na^+ се ресорбира во крвта, додека K^+ , како замена за Na^+ , се секрецира во плунковниот секрет. Благодарение на оваа улога на алдостеронот, плунката претставува телесна течност која е најбогата со калиум. Вредноста на калиумот во плунката може да биде трипати поголема во споредба со вредноста на калиумот во серумот^[6].

Врз лачењето на плунката значајно влијание имаат и катехоламините, особено адреналинот^[8], кој е хормон на срцевината на надбubreжната жлезда и на симпатикусните нервни завршетоци. Адреналинот предизвикува вазоконстрикција на крвните садови на плунковните жлезди, што води кон намалување на протокот на крв низ жлезденито паренхим и намалување на количеството на излачена плунка.

Централниот нервен систем има најзначајна улога при регулацијата на саливацијата. Постојат три центри кои ја регулираат функцијата на плунковните жлезди и на саливацијата: примарен центар на саливација, во продолжениот мозок (*medulla oblongata*), секундарен центар на саливација, во таламус (мозочна крстосница на сензитивните нерви), терцијарен центар на саливација, во оперкуларно-инсуларната зона на кората на големиот мозок . При стимулација на секој од наведените центри може да се добие ефект на зголемено лачење на плунка.

Мешаната плунка, грубо може да се подели на: нестимулирана и стимулирана плунка.

Нестимулираната мешана плунка претставува производ на севкупниот жлезден апарат во услови на нестимулација, односно кога не влијаат никакви нутритивни супстанции врз густативните и другите рецептори во усната празнина^[9]. Сепак, оваа дефиниција треба критички да се земе предвид бидејќи апсолутно нестимулирана плунка речиси и не постои, особено во будна состојба и кога постои потполна активност на кората на големиот мозок.

Плунката, која се лачи во услови на стимулација на многубројните рецептори во усната празнина, се нарекува стимулирана плунка. Овој секрет се лачи значително повеќе (1,5-2,0 ml/min), во споредба со нестимулираната плунка. Најголем придонес при лачењето на стимулираната плунка има паротидната жлезда, која е и најголема по волумен. Оваа плунковна жлезда за релативно кратко време може да создаде големо количество на

плунковен секрет, бидејќи има и најголем капацитет за создавање на плунка поради својата големина. Придонесот на заушните жлезди во продукцијата на стимулираната плунка изнесува над 50%^[10].

Постојат повеќе начини на стимулација на секрецијата на плунката. Наједноставен начин на стимулација е механичката стимулација којашто се постигнува со дразба на механорецепторите, кои се сместени во оралната мукоза, меѓутоа најинтензивна стимулација на секрецијата на плунката се постигнува со густативна стимулација, кога се дразнат рецепторите за вкус кои се наоѓаат на површината на јазикот^[11].

Голем број фактори имаат влијание врз обемот на лачење нестимулирана плунка: психичка стимулација, количеството на вода во организмот, лекови, дневно-ноќен ритам, положба на телото, изложување на светлина. Фактори, пак, кои не влијаат врз обемот на секрецијата на нестимулираната плунка се: пол, возраст, телесна тежина^[11].

Стимулираната саливарна секреција се случува како одговор на мастиаторна, густативна или некој друг вид на стимулација. Количеството на излачената стимулирана плунка е значително поголемо во споредба со количеството на излачената нестимулирана плунка. Фактори кои имаат влијание врз лачењето на стимулираната плунка се: видот на стимулацијата, големината на плунковните жлезди, возраста, пушењето и повраќањето^[11].

Фактори коишто влијаат врз квалитативните карактеристики на плунката се: количеството на излачена плунка, должината на стимулација и природата на стимулусот^[11].

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

Павлов^[12] во 1910-та година, во често цитирана статија, посочил дека составот на плунката кај кучињата зависи од природата на стимулусот. Песокот стимулирал лачење на воденеста плунка, додека живото месо стимулирало лачење на вискозна плунка.

Pickerill^[13], пак, презентирал дека кај човекот, алкалноста на плунката е висока при кисели стимулуси. Но, во тој период, постоеле многу малку систематизирани студии за тоа како различни стимулуси влијаат врз различните саливарни жлезди кај човекот.

Бидејќи самиот механизам на продукција на плунката е тесно поврзан со разликата во електролитните концентрации помеѓу нестимулирана и стимулирана плунка, многу автори ги насочиле своите истражувања, со цел темелно да ги осознаат и најситните детали на механизмот на продукција на плунката.

Создавањето на плунка започнува во ацинусниот епител, при што водата се одвојува од крвотокот и се транспортира до лumenот на плунковната жлезда. Транспортот на водата е контролиран од страна на осмотски градиент кој се создава од транспортот на јони^[14]. За да го објаснат ова, Thaysen и сор.^[15] препорачале модел на „секреција во две фази“. Истражувањата спроведени врз субмандибуларните жлезди на стаорци, покажале дека ацинусните клетки секреираат „примарна“ течност, богата со NaCl (прва фаза). Оваа течност потоа се модифицира за време на нејзиното поминување низ одводните канали, при што најголем дел од NaCl се реапсорбира, а се секреираат јони на калиум (K^+) (втора фаза)^[16].

Молекуларната основа за транспорт на течности во епителот, првпат била описана од Silva и сор.^[17] Според овој модел, секундарниот активен транспорт на Cl^- е движечката сила на оваа секреција на флуиди. Со цел да се одвива транsepителијалното движење на Cl^- низ ацинусните клетки, потребна е $3Na^+/2K^+$ аденоzинтрифосфатна пумпа (NaK-ATP-аза) на базолатералната мембрана, за да може да се создаде обратно насочен Na^+ електрохемиски градиент, кој е користен од базолатералниот $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ – котранспортер (Nkcc1) за да акумулира интрацелуларни Cl^- јони над неговиот потенцијал на рамнотежа. Ацетилхолинот (Ach) ослободен од терминалниот дел на парасимпатичките нервни влакна, се врзува за мускаринските рецептори локализирани на клеточната мембрана на ацинусните клетки. Оваа реакција предизвикува започнување на комплексна интрацелуларна каскада на

настани, чијшто краен резултат е ослободувањето на интрацелуларен калциум (Ca^{2+}) од внатрешните депоа. Ова зголемување на Ca^{2+} е одговорно за активацијата на Cl^- и K^+ мембранските канали кои што предизвикуваат исфрлање на K^+ јоните во интерстициумот и насочување на Cl^- јоните во ацинусниот лumen [18].

Novak и Young [19], докажале дека $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (Nkcc1) котранспортерот е примарниот пат вклучен во навлегувањето на Cl^- од страна на ацинусните клетки. Martinez и Cassity [20] докажале дека некои диуретици како што се фуросемид и бутетанид, во голема мерка го нарушуваат Nkcc1-посредуваниот јонски транспорт, а како резултат на тоа, саливарната секреција се намалува за просечно 65%. Во 2000 година, Evans и сор. [21] докажале дека глувците со дефицит на Nkcc1 манифестирале редуцирана саливација (просечно намалување за 70%). Тогаш, било предложено дека можеби постои дополнителен транспортен систем вклучен во навлегувањето на Cl^- јоните [19].

Ацинусните клетки покажуваат експресија на комбиниран Na^+/H^+ (nhe1) и т.н. „разменувачки“ систем, кои ја регулираат интрацелуларната pH, меѓутоа, истите, истовремено се вклучени и во интрацелуларната акумулација на Cl^- . Овој комбиниран јонски транспортен механизам зависи од интрацелуларната активност на карбоанхидразата [22]. Јаглеродниот диоксид (CO_2) влегува во цитоплазмата преку клеточната мембрана и тој брзо се хидрира, при што се создава јаглеродна киселина (H_2CO_3). Оваа киселина дисоциира на H^+ и HCO_3^- од страна на интрацелуларните карбоанхидрази. Активацијата на холинергичните рецептори доведува до активација на Nhe1 транспортерот, што доведува до интрацелуларна алкализација и како резултат на тоа настанува интрацелуларна акумулација на HCO_3^- . $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ разменувачите го искористуваат овој HCO_3^- градиент за да го поддржат навлегувањето на Cl^- [23,24].

Долго време се верувало дека анјонскиот разменувач (Ae2-Slc4a2), присутен кај скоро сите клеточни типови, е одговорен за најголем дел од HCO_3^- -зависното навлегување на Cl^- во секреторниот епител [21, 25, 26, 27]. Меѓутоа, некои експерименти од поново време укажуваат на експресија на друг разменувач кај ацинусните клетки на саливарните жлезди, и тоа од Slc4 фамилијата – едновалентен катјон-зависен транспортер (Ae4 – Slc4a9) [24]. Изненадувачки, овој транспортер, за кого претходно се мислено дека е присутен примарно

кај дуктусните клетки, сепак е клучен во хемиските патишта на навлегување на Cl^- во ацинусните клетки на саливарните жлезди.

Преку повеќе експерименти, Peña-Münzenmayer и сор. [23] потврдиле дека глувците со дефицит на Ae4 покажале намалено количество на излачена плунка за дури 30%. За споредба, глувците со дефицит на Ae2 не покажале намалување во количеството на излачена плунка. Причината за ова, се уште останува непозната.

Поради тоа што паротидната и субмандибуларната плунка се разликуваат во нивниот состав, промените во составот на вкупната плунка можат да бидат резултат на различниот удел на различни плунковни жлезди во вкупниот состав на излачената плунка. Pickerill^[13] во 1912-та и Schneyer^[28] во 1955-та година во своите истражувања, не дошле до ваков заклучок, За разлика од нив Gore^[29] во 1938-та година описан еден експеримент во кој цвакањето на восок го зголемило лачењето на плунка од паротидната жлезда, во споредба со субмандибуларната жлезда.

Калциумот игра значајна улога во одржувањето на интегритетот на цврстите забни ткива^[30]. Во плунката, соодносот на калциум, наспрема фосфатите (Ca/P) е поголем кај жените, отколку кај мажите^[31]. Концентрацијата на калциум е различна во плунката која потекнува од различни саливарни жлезди, односно калциумот е два до трипати позастапен во плунката од субмандибуларната жлезда, отколку во плунката од паротидната жлезда^[33]. Различни концентрации на калциум во вкупната плунка се прикажани во различни студии [31,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45].

Втор по застапеност неоргански елемент во коските на човекот, после калциумот, е фосфорот, кој во природата најчесто се наоѓа врзан за кислородот, во форма на фосфати^[46]. Неговата концентрација варира во плунка по потекло од различни плунковни жлезди, односно, неговата концентрација е повисока во плунката од паротидната жлезда, во споредба со неговата концентрација во плунката од субмандибуларната жлезда^[47]. Концентрацијата на фосфатите во плунката се намалува, доколку постои зголемено лачење на плунката^[48]. Различни концентрации на фосфатите во вкупната плунка се прикажани во голем број на различни истражувања [31,33,35,37,38,40,41,42,44,45,49,50,51].

Иако постојат 6 различни типови на калциумови фосфати, кои можат да се создадат во најразлични услови, само 4 од нив се појавуваат во забниот камен, а само 1, нечиистиот

хидроксиапатит, може да биде најден во емајлот и дентинот на забот. Значајно е да се земат предвид факторите коишто влијаат врз растворливоста на емајлот, што е всушност тесно поврзано со денталниот кариес и ерозиите на емајлот на забот.

Некои од првите квантитативни студии биле оние на Ericsson^[52], кога веќе се знаело дека емајлот има апатитна структура со основна формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Меѓутоа, емајлот не е чист хидроксиапатит, туку содржи траги и од други супстанци, како што се: магнезиум, бикарбонати и флуориди. Значајно е да се напомене дека флуоридите ја намалуваат растворливоста на емајлот.

Larsen и Bruun^[53] ги истражувале комплексните интеракции помеѓу емајлот и плунката. Во главно, се дискутирало за вредноста на таканаречената „критична pH”, која ја претставува pH вредноста на плунката при којашто емајлот започнува да се раствори. Докажано е дека вредности на pH на плунката под 5.5 ќе го иницираат процесот на растворирање на емајлот на забот, во зависност од концентрацијата на калциум и фосфати во плунката. Над оваа pH од 5.5, плунката е презаситена со минерали за забот. На овој начин се добива нова, стекната, емајлова пеликула, којашто се создава веднаш по моментот на еродирање на забот со некоја киселина, како оние киселини кои се присутни во соковите, кои ја прават ерозијата иреверзибилна. Бидејќи кариесот се појавува под слој од дентален плак, а течноста во денталниот плак содржи повисока концентрација на фосфати од плунката^[54], критичната pH за создавање на кариес (отприлика 5.2) е помала од онаа вредност потребна за да настане дентална ерозија. pH на денталниот плак може да падне и до 4.0 по внесување на јаглехидрати, како што се глукозата^[55] и сахарозата.

Плунката, во нормални услови е презаситена со четири од шесте типа на калциумови фосфати: хидроксиапатит, брушит, бета-трикалциум фосфат и октакалциум фосфат. Затоа, постои тенденција овие калциумови фосфати да преципитираат во денталниот плак како калкулус (забен камен)^[56]. Пациентите со бубрежни заболувања, често имаат високи нивоа на уреа во нивната плунка, а денталниот плак оваа уреа може да ја претвори во амонијак. Тоа резултира со висока pH во денталниот плак кај овие пациенти, што ги прави особено подложни за формирање на забен камен, поради зголемениот степен на заситеност со различни калциумови фосфати.

Натриумот е еден од главните екстрацелуларни јони, кои ги претставуваат основните електролити во човековите телесни течности^[57]. При зголемено излачување на плунка, постои повисока саливарна концентрација на натриум^[48]. Направени се неколку студии за да се одреди количеството на натриум во човековата мешана плунка^[31,35,37,44,50,58,59,60].

Калиумот е главниот интрацелуларен јон и неговата концентрација во плунка е поголема од неговата концентрација во плазма^[61,62]. Направени се неколку студии за да се определи количеството на калиум во мешаната плунка. Al-Jaafery^[37] детектирал негативна корелација помеѓу саливарната концентрација на калиум и количеството на излачена плунка, но, резултатите на El-Samarrai^[31] покажале дека концентрацијата на калиум останува константна, без разлика на количеството на излачена плунка^[31,35,37,44,50,58,59,63].

Shannon^[64], спровел истражување за да ги одреди нивоата на: натриум, калиум и хлориди; кај три различни групи на испитаници со различен дентален статус. Испитаниците биле поделени во три групи и тоа: кариозни, кариес-резистентни и испитаници со реставрации. Не била детектирана сигнификантна разлика за нивоата на калиум помеѓу трите испитувани групи. Средната вредност на натриумот кај кариес-резистентната група на испитаници била сигнификатно пониска ($p<0.05$) од средната вредност на натриумот кај другите две испитувани групи. Не била пронајдена сигнификантна разлика за натриумот помеѓу кариозната и реставрираната група на испитаници. Средната вредност на хлоридите кај кариес-резистентната група на испитаници била сигнификантно пониска од средната вредност на хлоридите кај кариозната група на испитаници. Слична, но и позначајна разлика била пронајдена помеѓу средните вредности на хлоридите помеѓу испитаниците од кариес-резистентната и реставрираната група на испитаници. Иако била детектирана сигнификантна разлика за нивоата на натриум и хлориди кога биле споредувани кариес-резистентната и кариозната група на испитаници; не била детектирана разлика кога биле споредувани кариозната и реставрираната група на испитаници.

Hugoson^[65] во 1972-та година ја испитувал концентрацијата на: вкупни протеини, натриум, калиум и калциум, како и количеството на излачена плунка од паротидната жлезда кај 26 жени за време на бременост и 8 недели постпартално. Тој утврдил намалено количество на излачена плунка за време на бременоста, но зголемување на концентрацијата

на вкупните протеини, во нестимулирана и стимулирана (со лимонска киселина) плунка од паротидната жлезда.

Кога станува збор за натриумот, не биле детектирани промени во неговата концентрација во нестимулирана плунка, но, во стимулираната плунка, за време на бременост, концентрацијата на натриумот била намалена. Била пронајдена позитивна корелација помеѓу концентрацијата на натриумот и количеството на излачена плунка.

Концентрациите на калиум и калциум во нестимулирана и стимулирана плунка од паротидната жлезда, биле зголемени за време на бременоста, а се намалиле постпартално. Не била пронајдена корелација помеѓу концентрацијата на калиум и количеството на излачена нестимулирана и стимулирана плунка. Во нестимулираната плунка била утврдена негативна корелација помеѓу концентрацијата на калциум и количеството на излачена плунка.

Niedermeier и со^[66] ги анализирале саливарните концентрации на натриум и калиум кај пациенти со хипертензија и нормотензија, како и влијанието на исхраната богата со овие елементи, врз концентрацијата на истите во плунка. Средната вредност на концентрацијата на натриум кај пациентите со нетретирана хипертензија, била сигнификантно пониска во споредба со средната вредност на концентрацијата на натриум кај пациентите со нормотензија, а пациентите биле со слична возраст. Плунката на пациентите со хипертензија, имала слична концентрација на калиум со плунката на пациентите со нормотензија. Концентрацијата на натриум и калиум во плунка кај испитаниците со хипертензија и нормотензија, не била променета по релативно големо внесување на овие елементи преку исхраната во период од 3 до 6 дена.

Yu-xiong Su и со^[67] ги истражувале електролитните промени во субмандибуларната плунка кај испитаници со субмандибуларна сијалолитијаза, во споредба со плунката од здрави испитаници од контролната група. Саливарната концентрација на калциум била сигнификантно поголема кај испитаниците со сијалолитијаза, во споредба со оние од контролната група. Спротивно на тоа, концентрацијата на магнезиум во плунката на испитаниците со субмандибуларна сијалолитијаза, била сигнификантно помала, во споредба со плунката на испитаниците од контролната група.

Во 2015-та година, Singh и соп.^[68] спровеле истражување со цел да ги поврзат нивоата на саливарните електролити со денталниот кариес кај деца со Down-ов синдром. Како контролна група биле земени здравите браќа/сестри на испитаниците. Од саливарните електролити, биле испитувани: натриум, калиум, хлор, калциум и фосфати. Нивоата на саливарните електролити кај испитаниците со Down-ов синдром биле сигнификантно поголеми во споредба со нивоата на саливарните електролити кај испитаниците од контролната група.

Baima и соп.^[69] во 2021-та година, по анализата на 873 студии, вклучиле 13 студии во својот систематизиран преглед. Имено, тие вклучиле студии чија цел била споредба на електролитниот саливарен статус помеѓу испитаници со пародонтална болест и испитаници со здрав пародонт. Во сите вклучени студии, нивоата на натриум и калиум биле сигнификантно поголеми кај испитаниците со пародонтална болест, во споредба со испитаниците од контролната група. Кога станува збор за саливарните концентрации на калциум, во повеќето студии, тие биле зголемени кај испитаниците со пародонтална болест.

Истата година, Rammos и соп.^[70] направиле систематизиран преглед на потенцијалната вредност на саливарните биомаркери во: дијагнозата, менаџментот и прогнозата на срцевата слабост. Кај испитаниците со срцева слабост, саливарната концентрација на натриумот и хлоридите била пониска, а саливарната концентрација на калиумот била повисока, во споредба со испитаниците од контролната група.

3. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ

Поради бројните фактори коишто влијаат на количеството на електролитите во плунката, а вклучувајќи го и фактот дека повеќето студии поврзани со електролитите во плунката се спроведени кај испитаници коишто пушат цигари или земаат некакви медикаменти, потребно беше да се спроведе студија во контролирани услови, кај здрави индивидуи, со која ќе се одредат референтните вредности на електролитите во плунката. Исто така, во нашава држава, не постојат студии во кои се определени референтните вредности на електролитите во плунка. Овие податоци и неспорниот факт дека плунката се повеќе ќе се користи како дијагностички медиум, претставуваа мотив за спроведување на нашето истражување. Со нашето истражување и спроведување на една ваква студија, сме еден чекор поблиску до искористувањето на плунка како дијагностички и прогностички медиум.

4. ЦЕЛИ И ХИПОТЕЗИ НА ТРУДОТ

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Главната цел на нашето истражување беше да ги одредиме референтните вредности на саливарните електролити: натриум, калиум, калциум, хлор и фосфати во вкупната нестимулирана и стимулирана плунка и да укажеме на нивната улога за одржување на оралното здравје.

Покрај главната цел, ги поставивме и следните специфични цели на истражувањето:

1. Утврдување на разликата помеѓу концентрацијата на електролитите во нестимулирана и стимулирана плунка.
2. Утврдување на разликата помеѓу концентрацијата на саливарните електролити помеѓу машката и женската популација.
3. Укажување на улогата на саливарните електролити во одржување на оралното здравје.
4. Утврдување на корелација помеѓу концентрацијата на саливарните електролити и возраста на испитаниците.

ГЛАВНА ХИПОТЕЗА:

Постои разлика помеѓу концентрацијата на електролитите во нестимулираната и стимулираната плунка.

ДОПОЛНИТЕЛНИ ХИПОТЕЗИ:

1. Концентрацијата на калиумот е повисока во нестимулираната плунка во споредба со концентрацијата на натриумот.
2. Концентрациите на натриум, калциум и хлор во стимулирана плунка, се повисоки во споредба со нивните концентрации во нестимулирана плунка.
3. Концентрацијата на фосфатите е повисока во нестимулирана плунка, во споредба со концентрацијата на фосфатите во стимулирана плунка.
4. Не постои корелација помеѓу возраста и концентрацијата на саливарните електролити во нестимулираната и стимулираната плунка.

5.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА РАБОТА

За реализација на поставената цел, во истражувањето беа вклучени 150 испитаници од територијата на Република Северна Македонија. Испитаниците беа од двата пола (машки и женски), на возраст од 20 до 45 години.

Критериуми за вклучување на испитаниците во студијата беа:

- испитаниците да бидат млади, без системски заболувања
- испитаниците да бидат информирани за начинот на колекционирање на плунка

Критериуми за исклучување на испитаниците беа:

- испитаници кои земаат лекарства
- испитаници со заболувања на плунковните жлезди
- испитаници со системски заболувања
- испитаници со кариозни лезии во устата
- испитаници со гингиво-пародонтални заболувања
- испитаници со вирусни, габични или бактериски заболувања во оралната празнина

Материјали кои беа употребени во ова истражување се:

- 1.Пластични чаши за една употреба (за колекционирање на плунката)
- 2.Пластични епрувети за една употреба (за колекционирање на плунката)
- 3.Епендорф епрувети за една употреба (за анализа на плунката)
- 4.Дејонизирана вода
- 5.Гуми за цвакање (за стимулација на излачување на плунка)
- 6.Апарат SmartLyte (за анализа на примероците)
- 7.Спектрофотометар (за анализа на примероците)
- 8.Центрифуга
- 9.Вортекс апарат
- 10.Заштитни ракавици за една употреба
- 11.Пипетори и наставци за пипетори

Сите материјали и реагенси кои ги користевме, беа со степен на чистота за анализа.

Испитувањето беше спроведено во Биохемиската лабораторија на Катедрата за болести на устата и пародонтот, на Стоматолошки факултет – Скопје, при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Методологија на работа:

Испитаниците кои беа вклучени во истражувањето, неколку дена пред колекционирањето на плунката, беа информирани за начинот и целта на спроведувањето на студијата. Испитаниците беа информирани, два часа пред колекцијата на плунката да не конзумираат храна, кафе, чај и газирани пијалоци. Пред самото колекционирање на плунката, на испитаниците им беше посочено да седнат на столче во лабораторијата. За време на колекционирањето на плунката, испитаниците беа исправени, не комуницираа со другите околу нив и не гледаа кон светлина. На секој испитаник му беше дадено упатство за колекционирање на плунката, а истото беше и вербално образложено од страна на истражувачите.

Колекционирањето на плунката беше спроведено со Spitting методата, според упатствата приложени од Navazesh [71].

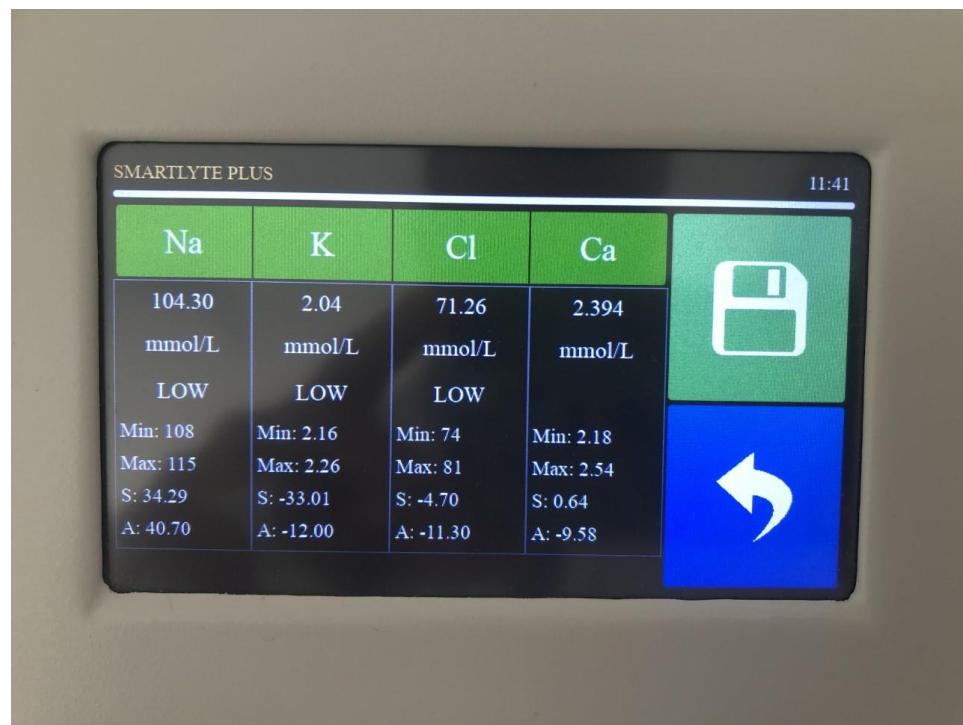
Пред колекционирањето на плунката, на секој испитаник му беше дадена пластична чашка со дејонизирана вода, една пластична, стерилна чаша за колекционирање на примерок, две пластични епрувети за еднократна употреба (една за нестимулирана плунка и една за стимулирана плунка) и сталак за епрувети. Во тетратка наменета за истражувањето, секој испитаник беше заведен со: име, презиме и реден број; а истиот реден број беше запишан и на пластичните епрувети со примерокот од истиот испитаник. Испитаниците најпрво ја исплакнуваа устата со дејонизирана вода во времетраење од 30 секунди. Од испитаниците колекционираме минимум 2ml нестимулирана плунка и минимум 3ml стимулирана плунка. Во првата фаза од испитаниците колекционираме нестимулирана плунка во времетраење од 10 минути. По петминутна пауза започнувавме и со колекционирањето на стимулирана плунка, која исто така беше колекционирана во времетраење од 10 минути. Колекционираната плунка од пластичните стерилни чаши ја префрлувавме во пластични, стерилни, градуирани епрувети со конусно дно. Вака колекционираната плунка, најпрво ја промешувавме со помош на вортекс апарат, со

најголема брзина-2, а потоа ја центрифугираме во времетраење од 10 минути, на 4000 RCF (xg). По обработката на плунката (вортексирање и центрифугирање), следуваше анализата на примероците. Со помош на микропипетор, земавме 1ml од супернатантот на центрифугираната плунка и го пренесувавме во мали, пластични епрувети за еднократна употреба.

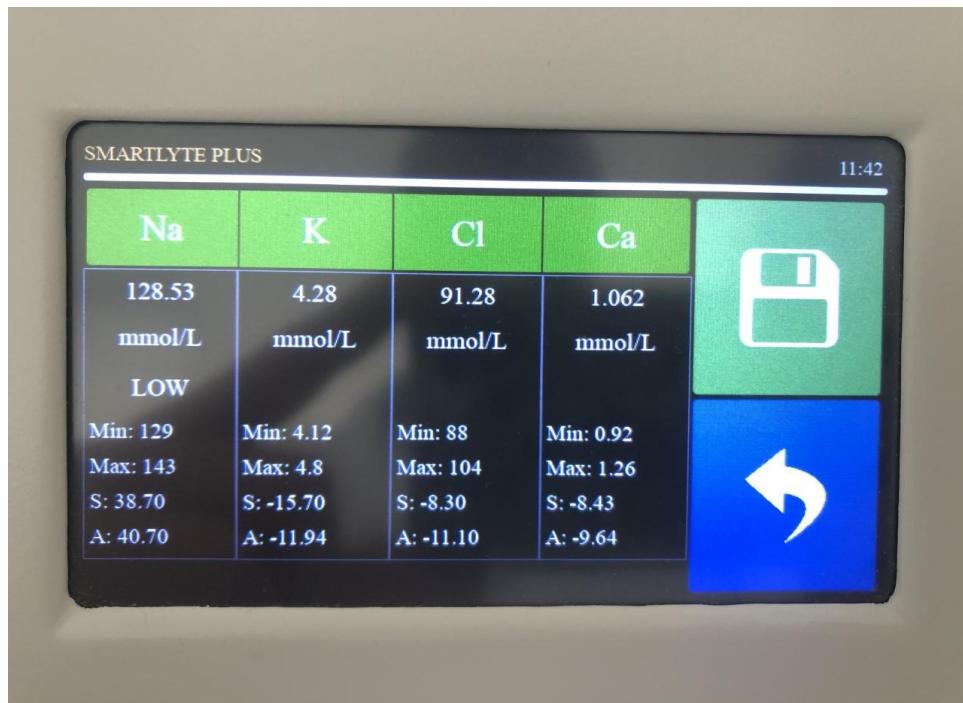
Концентрацијата на натриум, калиум, хлор и калциум во плунка ја определувавме со помош на јон-селективна електрода, со апаратот – SmartLyte. Пред да се започне со анализа на примероците, ги чистевме и кондиционираме електродите на апаратот, а самиот апарат беше и калибриран. Потоа спроведовме три нивоа на контрола на прецизноста на определување на електролитите, користејќи стандардни раствори со позната концентрација на електролити (Слики 1, 2, 3 и 4).



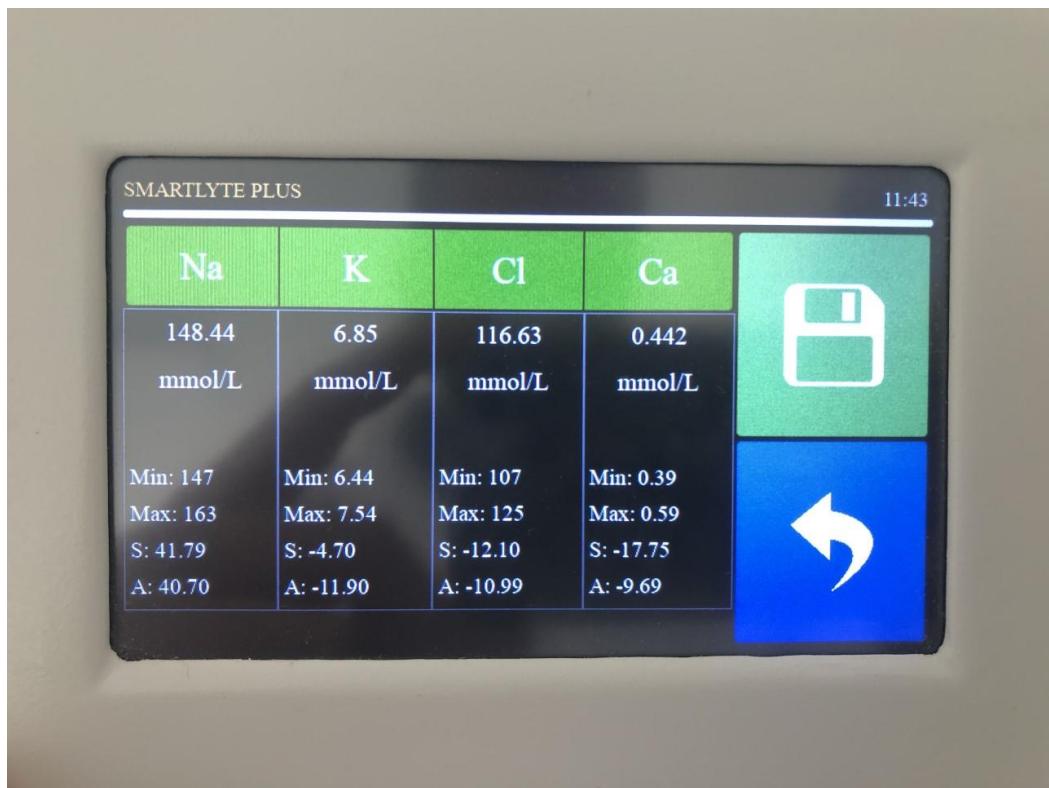
Слика 1: Ампули со стандардни раствори со позната концентрација на електролити



Слика 2: Прво ниво на контрола



Слика 3: Второ ниво на контрола



Слика 4: Трето ниво на контрола

Концентрацијата на фосфатите во плунка беше определувана со методата PHOSPHOMOLYBDATE/UV, спектрофотометриски на бранова должина од 340nm. По анализата на електролитите со јон-селективната електрода, во мала Епендорф епрувeta зедовме 500 μ l од супернатантот на центрифугираната плунка, која беше разредена со дестилирана вода во сооднос 1:2. Малите Епендорф епрувти со разредената плунка, за определување на концентрацијата на фосфати, ги замрзнувавме на -20°C. По собирањето на сите примероци беше спроведена спектрофотометриската анализа, за определување на вкупните саливарни фосфати. Притоа, замрзнатите примероци не смеат да стојат повеќе од 30 дена во замрзнувач.

Податоците од истражувањето беа обработени во Statistica for Windows 7,0 и SPSS верзија 20, а истите беа прикажани табеларно и графички.

Анализата на квалитативните серии беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви.

Квантитативните серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, и стандардна грешка).

Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на возраста и испитуваните саливарни електролити. Spearman rank correaltion беше употребен за утврдување на поврзаноста помеѓу возраста и саливарните електролити.

За споредба на пропорциите беше користен Difference test. За споредба на нивото на саливарните електролити помеѓу двата пола во нестимулирана односно стимулирана плунка беше користен Mann Whitney U test. Анализата на две зависни нумерички варијабли (нивото на саливарните електролити за секој од половите како и вкупно за целиот примерок во нестимулирана/стимулирана плунка) беше правена со Wilcoxon signed rank test.

Бинарна и мултиплла линеарна регресиона анализа беше употребена за одредување и квантифицирање на полот и возраста како независни значајни предиктори за нивото на саливарните електролити во нестимулирана и стимулирана плунка.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнificantност од $p<0,05$.

6.РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето претставуваше проспективна рандомизирана клиничка студија која беше спроведена во периодот 2021/2022 година во Биохемиската лабораторија на Катедрата за болести на устата и пародонтот, на Стоматолошки факултет – Скопје, при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Во истражувањето беше опфатен примерок од 150 испитаници, кои ги исполнуваа однапред поставените инклузиони и ексклузиони критериуми, а беа селектирани по метод на случаен избор (random sampling).

Од секој испитаник беше колекционирана плунка со Spitting методата, според упатствата од Navazesh^[71]. После плакнење на устата со дејонизирана вода во времетраење од 30 секунди, од испитаниците беа колекционирани минимум 2ml нестимулирана плунка и минимум 3ml стимулирана плунка. Во првата фаза беше колекционирана нестимулирана плунка во времетраење од 10 минути, а после 5 минутна пауза и дефинирана стимулација, следеше колекционирање на стимулирана плунка во времетраење од 10 минути.



Слика 1: Алгоритам на колекционирање на плунка

По обработката на плунката (вортексирање и центрифугирање), најпрво беше направена анализа на саливарните концентрации на: натриум, калиум, хлор и калциум, со јон-селективна електрода (SmartLyte апарат), а потоа беше направена и спектрофотометриската анализа, за определување на вкупните саливарни фосфати. Добиените резултати се однесуваа на два начини на колекционирање на плунка и тоа прв начин – колекција на нестимулирана плунка, и втор начин – колекција на стимулирана плунка.

Согласно почитување на етичките истражувачки аспекти, неколку дена пред колекционирањето на плунката, испитаниците беа информирани за начинот и целта на спроведувањето на студијата. Истовремено учесниците беа информирани за преземените процедури за доверливост и загарантирана анонимност на добиените резултати и нивна примена само за научни цели. Партиципирањето во студијата беше доброволно, без никаков облик на принуда и со можност за откажување во било кој момент од истражувањето.

5.1. Генерални карактеристики

Анализата според генералните карактеристики на примерокот – 150 испитаници (100%) се однесуваше на полот и возраста на испитаниците вклучени во истражувањето.

5.1.1. Анализа на примерокот според пол

Во истражувањето, согласно инклузионите и ексклузионите критериуми, беа вклучени вкупно 150 (100%) испитаници од кои 76 (50,7%) беа мажи и 74 (49,3%) беа жени. Односот помеѓу половите (мажи:жени) изнесуваше 1,02:1 (Табела 1 и Графикон 1).

Табела 1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол

Мажи	Пол		Примерок
	N	%	
Жени	N	%	
	76	50,67%	
	74	49,33%	
Вкупно		150 (100%)	

Анализата на процентуалната разлика помеѓу застапеноста на испитаниците од двета пола во примерокот, за $p>0,05$, беше статистички несигнификантна (Difference test: Difference 1,34% [(-9,86-12,49) 95% CI]; Chi-square=0.054; df=1; p=0,817).

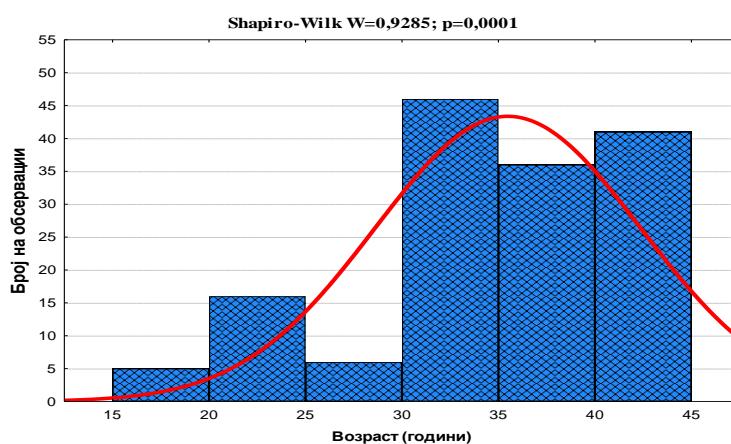
Графикон 1: Дистрибуција на примерокот според пол



5.1.2. Анализа на примерокот според возраст

Анализата на фреквенции за возрастта на испитаниците изразена во години, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за Shapiro-Wilk $W=0,9285$; $p=0,0001$ (Графикон 1а). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа беа користени непараметарски тестови.

Графикон 1а: Дистрибуција на фреквенциите на возрастта (години)



Просечната возраст на испитаниците во примерокот изнесуваше $35,49 \pm 6,91$ [95% CI (34,4 – 36,6)] години со минимална односно максимална возраст 20 vs. 45 години. Анализата укажа дека 50% од испитаниците во истражувањето беа помлади од 36,5 години, односно 75% беа помлади од 41 година (Табела 2).

Кај испитаниците од машки пол, просечната возраст изнесуваше $37,09 \pm 5,45$ [95% CI (35,8 – 38,3)] години, а кај оние од женски пол таа изнесуваше $33,8 \pm 7,8$ [95% CI (32,0 – 35,6)] години. Минималната возраст кај мажите беше 24 години, а кај жените 38 години. Максималната возраст и кај двета пола, согласно инклузионите критериуми, изнесуваше 45 години (Табела 2 и Графикон 1б).

Табела 2: Анализа на примерокот според пол и возраст во години

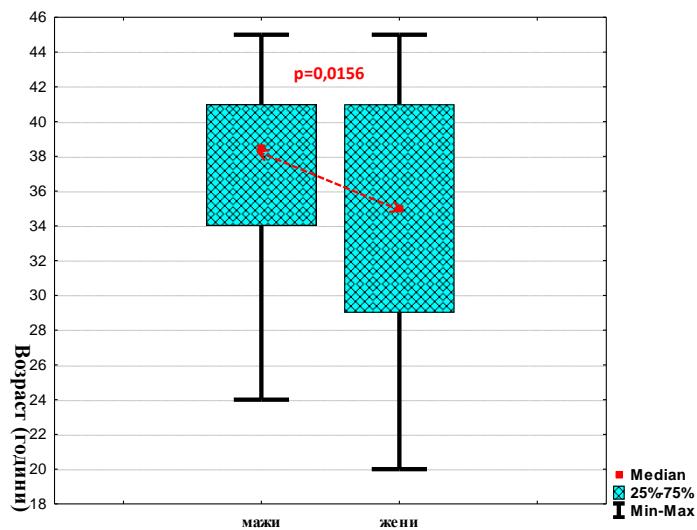
Пол	Возраст	Statistic	Стан.	95% Confidence Interval for Mean	
			Грешка Std. Error	Lower	Upper
Вкупно					
	Број (N)	150	0,56	34,37	36,61
	Mean ±SD	35,49±6,91			
	Мин/ Макс (Min/ Max)	20/45			
	Median (IQR)	36,5 (32-41)			
Мажи					
	Број (N)	76	0,62	35,84	38,34
	Mean ±SD	37,09±5,45			
	Мин/ Макс (Min/ Max)	24/45			
	Median (IQR)	38,5 (34-41)			
Жени					
	Број (N)	74	0,91	32,03	35,65
	Mean ±SD	33,84±7,82			
	Мин/ Макс (Min/ Max)	20/45			
	Median (IQR)	35 (29-41)			

Mann-Whitney U Test: Z=2,417; p=0,0156*

*сигнификантно за p<0,05

За $p<0,05$, согласно направената анализа, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двета пола во прилог на сигнификантно постари испитаници од машки пол (Mann-Whitney U Test: $Z=2,417$; $p=0,0156$).

Графикон 1б: Анализа на примерокот според пол и возраст



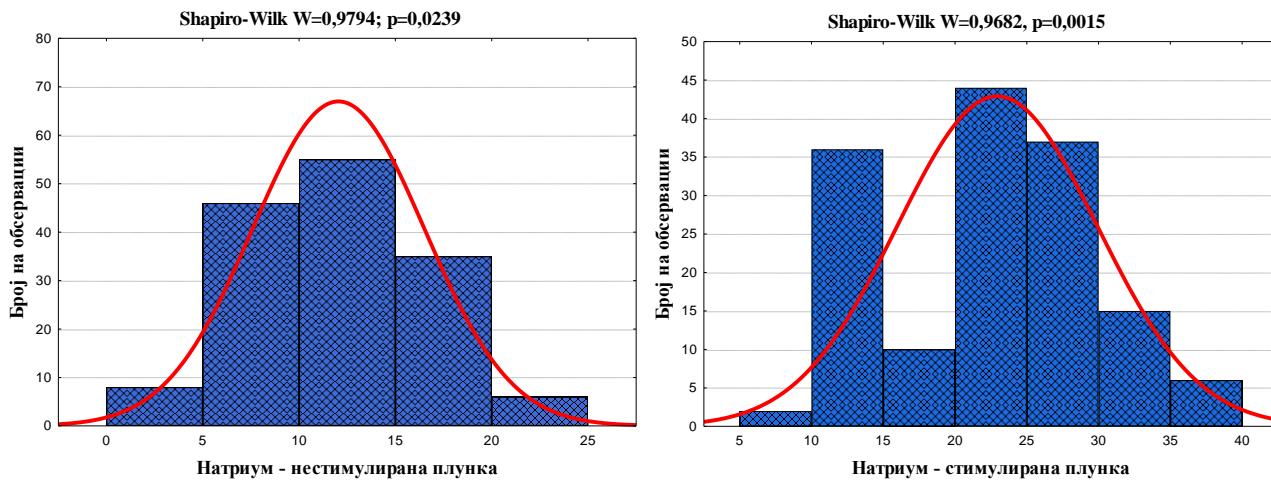
5.2. Саливарни електролити

Во овој дел од истражувањето направена беше анализа на референтните вредности на саливарните електролити: натриум, калиум, хлор, калциум, и фосфати во вкупната нестимулирана и стимулирана плунка. Предмет на анализата беше и утврдување на разликата во концентрацијата на саливарните електролити помеѓу машката и женската популација како и поврзаноста на истите со возраста.

5.2.1. Натриум - Na

Анализата на фреквенции добиени за натриумот – Na (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9794$; $p=0,0239$ vs. $W=0,9682$; $p=0,0015$. Согласно дистрибуцијата, во анализата беа користени непараметарски тестови (Графикон 2).

Графикон 2: Дистрибуција на фреквенциите на натриум (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка



Направена беше споредба во однос на нивото на Na помеѓу: а) мажите и жените, поединечно во нестимулирана односно во стимулирана плунка; како и б) испитаниците од исти пол во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 3-4 и Графикон 3-6).

Интрагрупна споредба на Na - напаравена беше споредба на нивото на Na помеѓу испитаниците од машки односно женски пол, поединечно во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 3 и Графикон 3).

Табела 3. Анализа на Na според пол во нестимулирана / стимулирана плунка

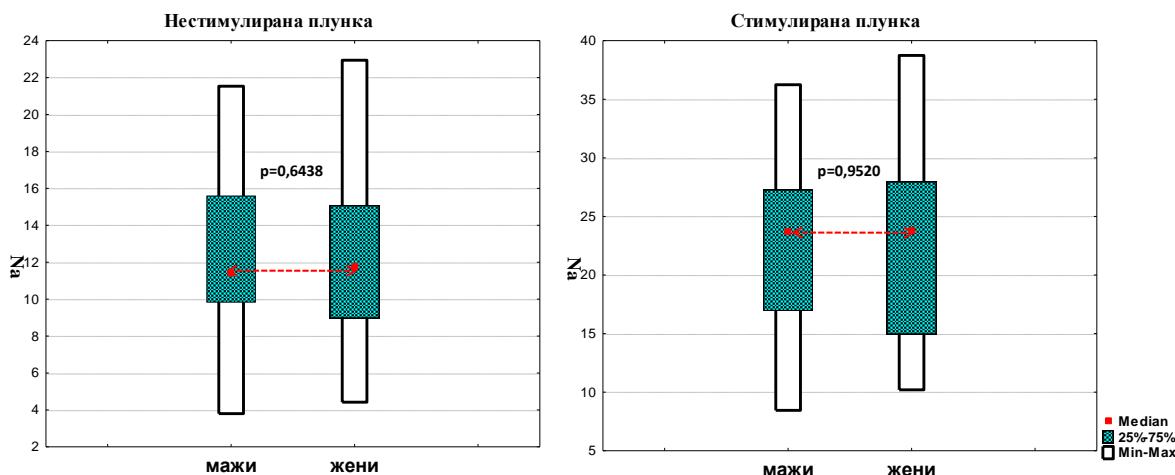
Натриум - Na -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардн а девијација (Std. Dev.)	Миниму м (Min)	Максиму м (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нестимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	12,19	4,68	3,80	21,53	9,82	11,39
	Жени	74	11,90	4,26	4,42	22,94	8,97	11,76
	Вкупно	150	12,05	4,47	3,80	22,94	9,33	15,50
p		Z=0,452; p=0,6438						
Стимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	22,98	6,79	8,45	36,24	16,63	23,73
	Жени	74	22,90	7,21	10,20	38,74	14,95	23,77
	Вкупно	150	22,94	6,97	8,45	38,74	14,95	27,91
p		Z=-0,060; p=0,9520						
Z=Mann-Whitney U Test (мажи:жени)					*сигнификантно за p<0,05			

Во НЕСТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на Na кај мажите изнесуваше $12,19 \pm 4,68$ со мин/мак од $3,8/21,5$ mmol/L, а кај жените $11,90 \pm 4,26$ со мин/мак од $4,4/22,9$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол нивото на Na во нестимулираната плунка беше пониско од консеквентно $11,39$ mmol/L за Median IQR= $11,39$ (9,82-15,61) vs. $11,76$ mmol/L за Median IQR= $11,76$ (8,97-15,07). За $p>0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на нивото на Na во нестимулирана

плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=0,452$; $p=0,6438$. Нивото на Na во нестимулирана плунка кај мажите беше несигнификантно повисоко споредено со она кај жените (Табела 3 и Графикон 3).

Во СТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на Na кај мажите изнесуваше $22,98\pm6,79$ со мин/мак вредност од $8,4/36,24 \text{ mmol/L}$, а кај жените $22,90\pm7,21$ со мин/мак вредност од $10,2/38,7 \text{ mmol/L}$. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол, нивото на Na во стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $23,73 \text{ mmol/L}$ за Median IQR= $23,73$ ($16,63-27,35$) vs. $23,77 \text{ mmol/L}$ за Median IQR= $23,77$ ($14,95-27,96$). За $p>0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од машки и женски пол во однос на нивото на Na во стимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,060$; $p=0,9520$. Во стимулирана плунка, нивото на Na кај мажите беше несигнификантно повисоко споредено со она кај жените (Табела 3 и Графикон 3).

Графикон 3: Анализа на Na според пол во нестимулирана/ стимулирана плунка



Меѓугрупна споредба на Na - напаравена беше споредба на нивото на Na во нестимулирана/ стимулирана плунка на испитаниците според нивниот пол како и вкупно за целата група (Табела 4 и Графикон 4-6).

Табела 4: Анализа на Na помеѓу нестимулирана/стимулирана плунка според пол и вкупно

Натриум - Na -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Мажи								
Нестимулирана	76	12,19	4,68	3,80	21,53	9,82	11,39	15,61
Стимулирана	76	22,98	6,79	8,45	36,24	16,63	23,73	27,27
P	Z=-7,575; p=0,000001*							
Жени								
Нестимулирана	74	11,90	4,26	4,42	22,94	8,97	11,76	15,07
Стимулирана	74	22,90	7,21	10,20	38,74	14,95	23,77	27,96
P	Z=-7,476; p=0,000001*							
Вкупно								
Нестимулирана	150	12,05	4,47	3,80	22,94	9,33	11,39	15,50
Стимулирана	150	22,94	6,97	8,45	38,74	14,95	23,76	27,91
P	Z=10,624; p=0,000001*							
Z=Wilcoxon Signed Ranks Test					*сигнификантно за p<0,05			

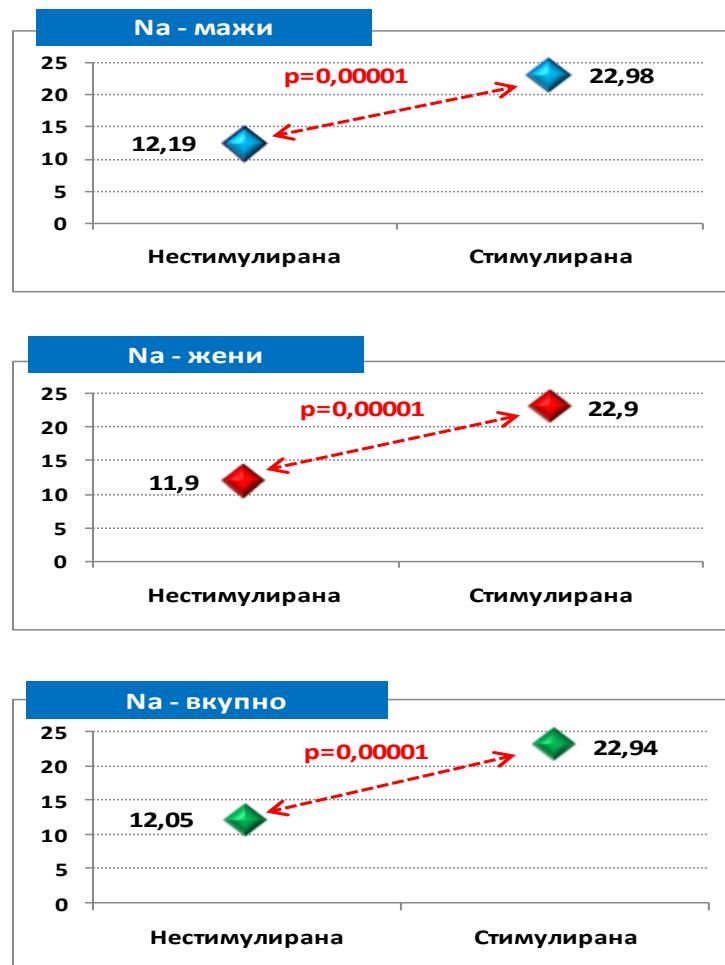
Споредбата помеѓу НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА во однос на нивото на Na кај испитаниците од МАШКИ ПОЛ укажа на просечната вредност од консеквентно $12,19 \pm 4,68$ со мин/мак од $3,8/21,5$ mmol/L vs. $22,98 \pm 6,79$ со мин/мак вредност од $8,4/36,24$ mmol/L. Кај 50% мажи, нивото на Na во нестимулираната/стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $11,39$ mmol/L за Median IQR= $11,39$ (9,82-15,61) vs. $23,73$ mmol/L за Median IQR= $23,73$ (16,63-27,35). За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно

повисоко ниво на Na во стимулираната споредено со нестимулираната плунка на испитаниците од машки пол за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=7,575$; $p=0,00001$ (Табела 4 и Графикон 4).

Графикон 4:Анализа на Na во нестимулирана/стимулирана плунка кај мажи

Графикон 5: Анализа на Na во нестимулирана/стимулирана плунка кај жени

Графикон 6: Анализа на Na во нестимулирана/стимулирана плунка вкупно во цел примерок



Кај испитаниците од ЖЕНСКИ ПОЛ, споредбата на нивото на Na во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА укажа на просечната вредност од консеквентно $11,90 \pm 4,26$ со мин/мак од $4,4/22,9$ mmol/L vs. $22,90 \pm 7,21$ со мин/мак вредност од $10,2/38,7$ mmol/L. Кај 50% испитаници од женски пол, нивото на Na во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно 11,76 mmol/L за Median IQR=11,76

(8,97-15,07) vs. 23,77 mmol/L за Median IQR=23,77 (14,95-27,96). За $p<0,05$, кај испитаниците од женски пол утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на Na во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=7,476$; $p=0,00001$ (Табела 4 и Графикон 5).

Споредбата на нивото на Na во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА кај испитаниците ВКУПНО односно од целиот примерок укажа на просечната вредност од консеквентно $12,05\pm4,47$ со мин/мак од $3,8/22,9$ mmol/L vs. $22,94\pm6,97$ со мин/мак вредност од $8,4/38,7$ mmol/L. Кај 50% испитаници од целиот примерок, нивото на Na во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно 11,39 mmol/L за Median IQR=11,39 (9,33-15,50) vs. 23,76 mmol/L за Median IQR=23,76 (14,95-27,91). За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на Na во стимулираната споредено со нестимулираната плунка на испитаниците од целиот примерок за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=10,624$; $p=0,00001$ (Табела 4 и Графикон 6).

5.2.1.2. Корелација на возраст со натриум во плунка

Во овој дел беше направена анализа на меѓусебната поврзаност на возраста со нивото на Na (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 5 и Графикон 7-8).

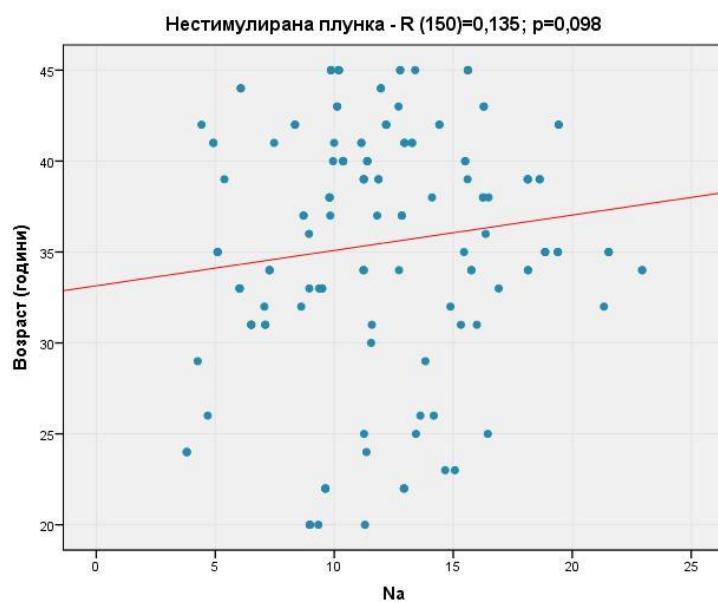
Табела 5: Корелација помеѓу возраста и Na во нестимулирана стимулирана плунка

Параметар	Spearman Rank order coreallations (R)	
	Нестимулирана плунка	Стимулирана плунка
	Na (mmol/l)	Na (mmol/l)
Возраст	$R_{(150)}=0,135$; $p=0,098$	$R_{(150)}=-0,049$; $p=0,553$
*сигнификантно за $p<0,05$		

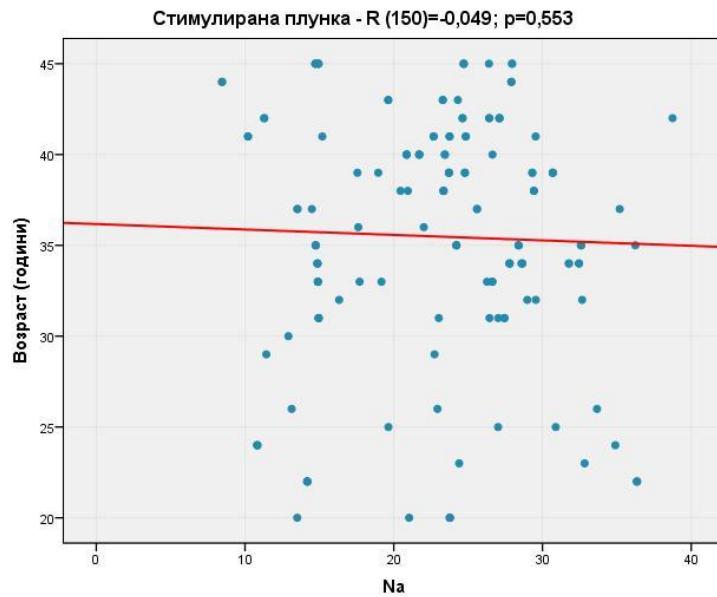
Анализата со Spearman Rank order coreallations согледано беше дека:

- за $p>0,05$, помеѓу возраста и нивото на Na (mmol/L) во нестимулирана плунка постоеше несигнификантна позитивна линеарна корелација ($R_{(150)}=0,135$; $p=0,098$). Со растење на возраста несигнификантно се зголемуваше и нивото на Na во нестимулирана плунка.
- за $p>0,05$, помеѓу возраста и нивото на Na (mmol/L) во стимулирана плунка постоеше несигнификантна негативна линеарна корелација ($R_{(150)}=-0,049$; $p=0,553$). Во стимулираната плунка, со растење на возраста несигнификантно се намалуваше нивото на Na.

Графикон 7: Непараметарска корелација помеѓу возраста и Na во нестимулирана плунка



Графикон 8: Непараметарска корелација помеѓу возраст и Na во стимулирана плунка

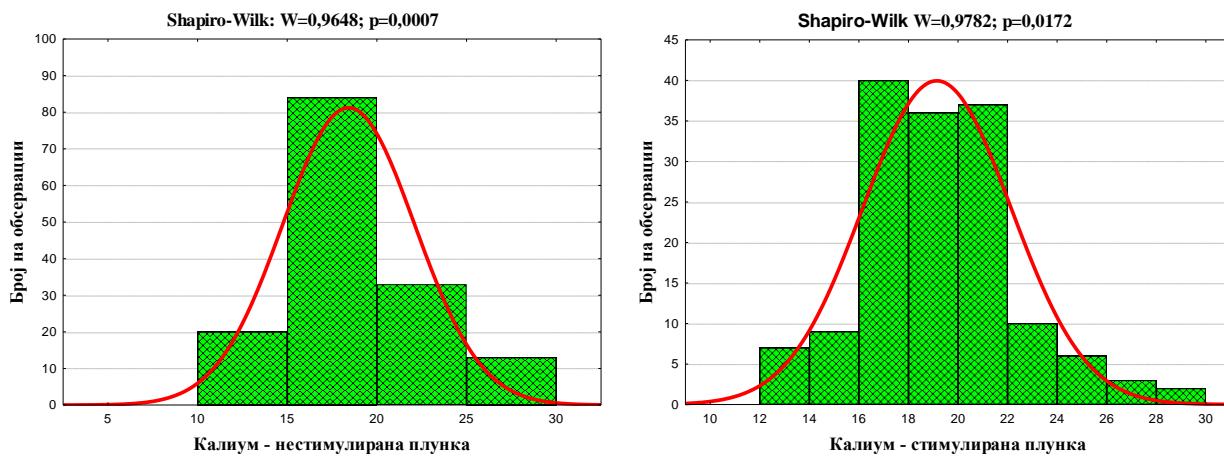


5.2.2. Калиум - K

Анализата на фреквенции добиени за калиумот – K (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9648$; $p=0,0007$ vs. $W=0,9782$; $p=0,0172$ (Графикон 9).

Во понатамошната анализа, со непараметарски тестови, направена беше споредба на нивото на K помеѓу: а) мажите и жените поединечно, во нестимулирана односно во стимулирана плунка; како и б) само помеѓу мажите односно жените во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 6-7 и Графикон 10-13).

Графикон 9: Дистрибуција на фреквенциите на калиум (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка



Интрагрупна споредба на K - направавена беше споредба на нивото на K помеѓу испитаниците од двата пола, поединечно во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 6 и Графикон 9).

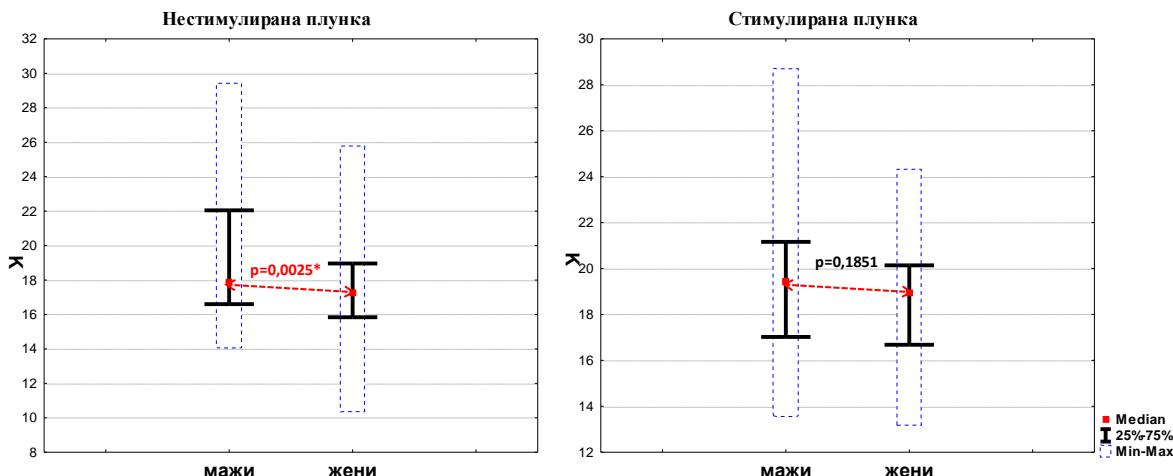
Во НЕСТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на К кај мажите изнесуваше $19,49 \pm 3,81$ со мин/мак од 14,1/29,4 mmol/L, а кај жените $17,34 \pm 3,22$ со мин/мак од 10,3/25,8 mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол нивото на К во нестимулираната плунка беше пониско од консеквентно 17,86 mmol/L за Median IQR=17,86 (16,60-22,05) vs. 17,28 mmol/L за Median IQR=17,28 (15,84-18,96). За $p < 0,05$, испитаниците од машкиот пол имаа сигнификантно повисоко ниво на К во нестимулирана плунка споредено со оние од женски пол за Mann-Whitney U Test: $Z=3,028$; $p=0,0025$ (Табела 6 и Графикон 10).

Табела 6: Анализа на К според пол во нестимулирана/ стимулирана плунка

Калиум - K -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардн а девијација (Std. Dev.)	Миниму м (Min)	Максиму м (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нестимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	19,49	3,81	14,07	29,41	16,60	17,86
	Жени	74	17,34	3,22	10,34	25,79	15,84	18,96
	Вкупно	150	18,43	3,68	10,34	29,41	16,12	17,48
p		$Z=3,028$; $p=0,0025^*$						
Стимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	19,52	3,25	13,58	28,72	17,02	19,43
	Жени	74	18,77	2,67	13,17	24,32	16,68	18,96
	Вкупно	150	19,15	3,00	13,17	28,72	16,84	19,03
p		$Z=1,325$; $p=0,1851$						
Z=Mann-Whitney U Test (мажи:жене)						*сигнификантно за $p < 0,05$		

Во СТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на К кај мажите изнесуваше $19,52 \pm 3,25$ со мин/мак вредност од $13,6/28,7$ mmol/L, а кај жените $18,77 \pm 2,67$ со мин/мак вредност од $13,2/24,3$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол, нивото на К во стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $19,43$ mmol/L за Median IQR= $19,43$ ($17,02-21,16$) vs. $18,96$ mmol/L за Median IQR= $18,96$ ($16,68-20,14$). За $p>0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од машки и женски пол во однос на нивото на К во стимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=1,325$; $p=0,1851$. Нивото на К беше несигнификантно повисоко кај мажите споредено со она кај жените (Табела 6 и Графикон 10).

Графикон 10: Анализа на К според пол во нестимулирана/ стимулирана плунка



Меѓугрупна споредба на К - направена беше споредба на нивото на К во нестимулирана односно стимулирана плунка според пол на испитаниците како и вкупно за целиот примерок (Табела 7 и Графикон 11-13).

Табела 7: Анализа на К помеѓу нестимулирана/ стимулирана плунка според пол и вкупно

Калиум - K -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Мажи								
Нестимулирана	76	19,49	3,81	14,07	29,41	16,60	17,86	22,05
Стимулирана	76	19,52	3,25	13,58	28,72	17,02	19,43	21,16
p	Z=-0,194; p=0,856							
Жени								
Нестимулирана	74	17,34	3,22	10,34	25,79	15,84	17,28	18,96
Стимулирана	74	18,77	2,67	13,17	24,32	16,68	18,96	20,14
p	Z=-3,930; p=0,000001*							
Вкупно								
Нестимулирана	150	18,43	3,68	10,34	29,41	16,12	17,48	20,78
Стимулирана	150	19,15	3,00	13,17	28,72	16,84	19,03	21,00
p	Z=2,9926; p=0,0027*							
Z=Wilcoxon Signed Ranks Test					*сигнификантно за p<0,05			

Споредбата помеѓу НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА во однос на нивото на K кај испитаниците од МАШКИ ПОЛ укажа на просечната вредност од консеквентно $19,49 \pm 3,81$ со мин/мак од $14,1/29,4$ mmol/L vs. $19,52 \pm 3,25$ со мин/мак вредност од $13,6/28,7$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки пол, нивото на K во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $17,86$ mmol/L за Median IQR=17,86 (16,60-22,05) vs. $19,43$ mmol/L за Median IQR=19,43 (17,02-21,16). Кај испитаниците од

машки пол, за $p>0,05$, немаше сигнификантно разлика во нивно на К помеѓу стимулираната и нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-0,194$; $p=0,856$ (Табела 7 и Графикон 11).

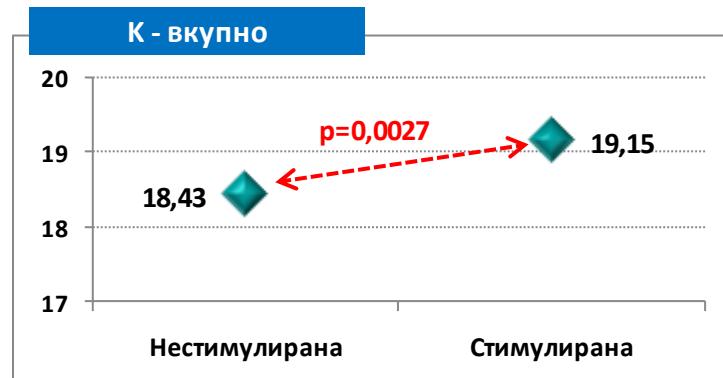
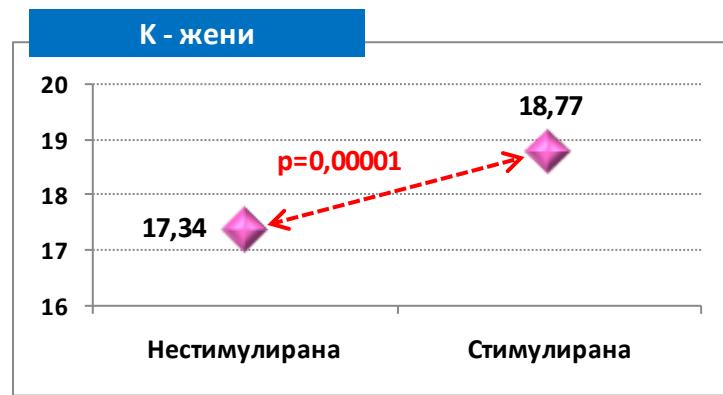
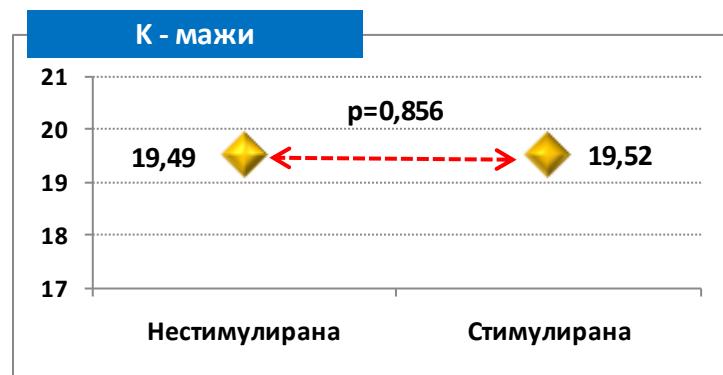
Кај испитаниците од ЖЕНСКИ ПОЛ, споредбата на нивото на К во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА укажа на просечната вредност од консеквентно $17,34\pm3,22$ со мин/мак од $10,3/25,8$ mmol/L vs. $18,77\pm2,67$ со мин/мак вредност од $13,2/24,3$ mmol/L. Кај 50% испитаници од женски пол, нивото на К во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $17,28$ mmol/L за Median IQR= $17,28$ ($15,84-18,96$) vs. $18,96$ mmol/L за Median IQR= $18,96$ ($16,68-20,14$). За $p<0,05$, кај испитаниците од женски пол утврдена беше сигнификантно повисоко нивно на К во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-3,930$; $p=0,00001$ (Табела 7 и Графикон 12).

Споредбата на нивото на К во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА кај испитаниците ВКУПНО односно од целиот примерок укажа на просечната вредност од консеквентно $18,43\pm3,68$ со мин/мак од $10,3/29,4$ mmol/L vs. $19,15\pm3,00$ со мин/мак вредност од $13,2/28,7$ mmol/L. Кај 50% испитаници од целиот примерок, нивото на К во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $17,48$ mmol/L за Median IQR= $17,48$ ($16,12-20,78$) vs. $19,03$ mmol/L за Median IQR= $19,03$ ($16,84-21,00$). За $p<0,05$, кај испитаниците од целиот примерок, утврдено беше сигнификантно повисоко ниво на К во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=2,9926$; $p=0,0027$ (Табела 7 и Графикон 13).

Графикон 11: Анализа на K во нестимулирана/стимулирана плунка кај мажи

Графикон 12: Анализа на K во нестимулирана/стимулирана плунка кај жени

Графикон 13: Анализа на K во нестимулирана/стимулирана плунка вкупно во цел примерок



5.2.2.1. Корелација на возраст со калиум во плунка

Направена беше анализа на меѓусебната поврзаност на возраста со нивото на K (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 8 и Графикон 14).

Табела 8: Корелација помеѓу возраст и K во нестимулирана / стимулирана плунка

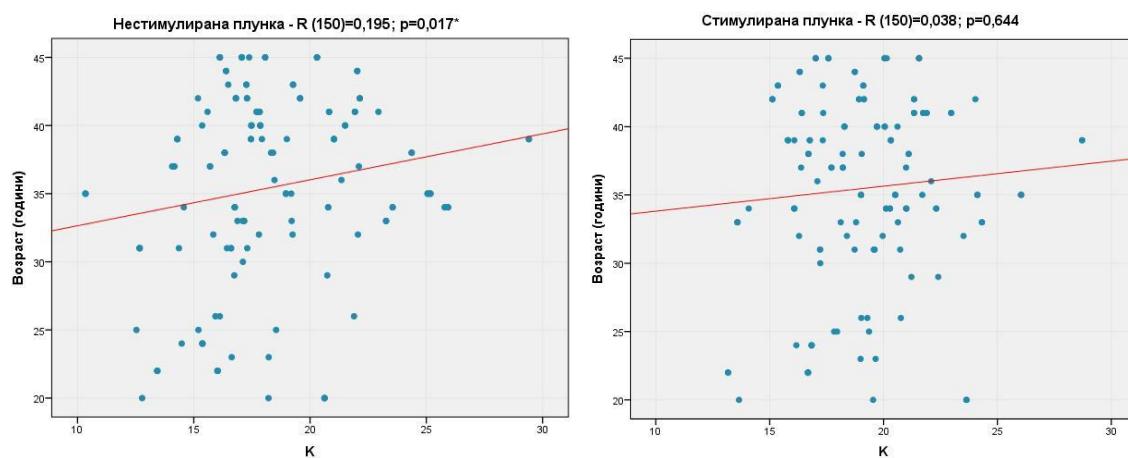
Параметар	Spearman Rank order coreallations (R)	
	Нестимулирана плунка	Стимулирана плунка
	K (mmol/l)	K (mmol/l)
Возраст	R ₍₁₅₀₎ =0,195; p=0,017*	R ₍₁₅₀₎ =0,038; p=0,644

*сигнификантно за p<0,05

Анализата со Spearman Rank order coreallations укажа дека:

- за p<0,05, помеѓу возраста и нивото на K (mmol/L) во нестимулирана плунка постои сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација (R₍₁₅₀₎=0,195; p=0,017). Со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше и нивото на K во нестимулирана плунка.
- за p>0,05, помеѓу возраста и нивото на K (mmol/L) во стимулирана плунка постоеше несигнификантна позитивна линеарна корелација (R₍₁₅₀₎=0,038; p=0,644). Во стимулираната плунка, со растење на возраста несигнификантно се зголемуваше и нивото на K.

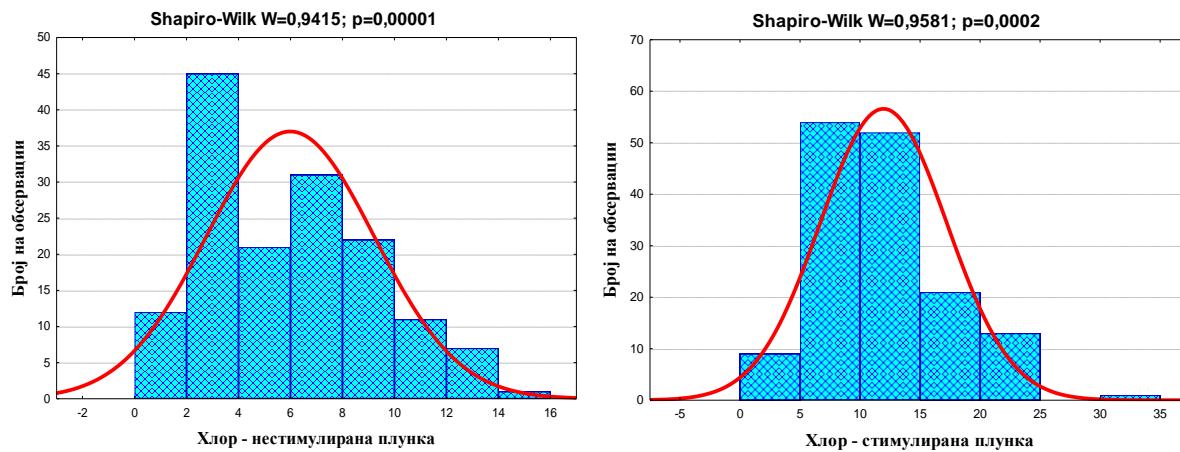
Графикон 14: Непараметарска корелација помеѓу возраст и К во нестимулирана и стимулирана плунка



5.2.3. Хлор - Cl

Анализата на фреквенции добиени за хлор – Cl (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на утврдените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9415$; $p=0,00001$ vs. $W=0,9581$; $p=0,0002$ (Графикон 15). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа беа применети непараметарски тестови за споредба на нивото на Cl помеѓу: а) мажите и жените поединечно, во нестимулирана односно во стимулирана плунка, како и б) помеѓу двата пола само во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 9-10 и Графикон 16-19).

Графикон 15: Дистрибуција на фреквенциите на хлор (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка



Интрагрупна споредба на Cl - помеѓу испитаниците од двата пол, напаравена беше споредба на нивото на Cl поединечно во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 9 и Графикон 16).

Во НЕСТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на Cl кај мажите изнесуваше $5,81 \pm 3,02$ со мин/мак од $1,28 / 12,34$ mmol/L, а кај жените $6,18 \pm 3,45$ со мин/мак од $1,78 / 15,99$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол нивото на Cl во нестимулираната плунка беше пониско од консеквентно $5,38$ mmol/L за Median IQR= $5,38$ (3,27-8,35) vs. $5,56$ mmol/L за Median IQR= $5,56$ (3,45-8,93). Во нестимулирана плунка, за $p>0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на нивото на Cl за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,3082$; $p=0,7579$. Во нестимулирана плунка, нивото на Cl

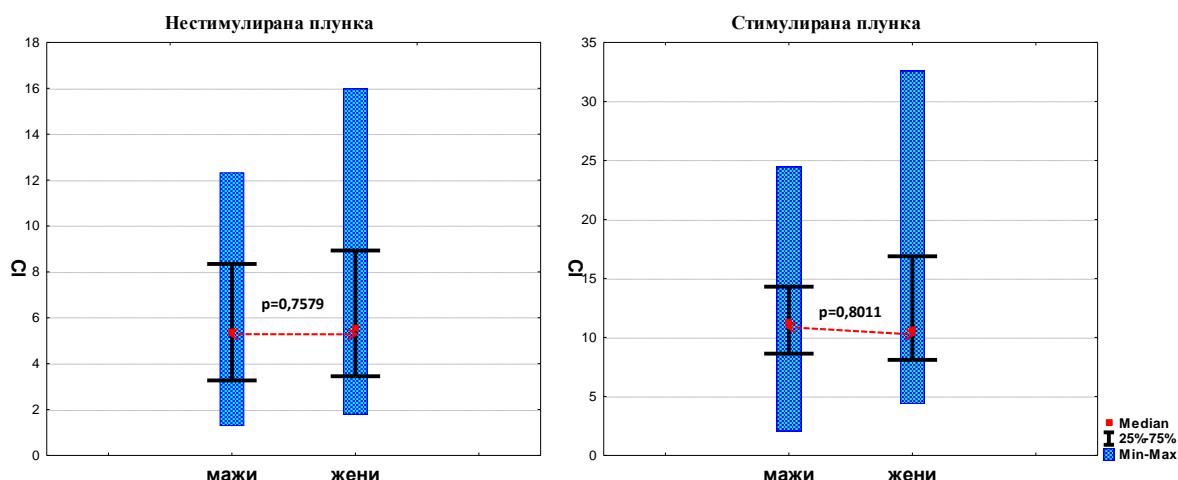
беше несигнификантно повисоко кај испитаниците од женски пол споредено со оние од машки пол (Табела 9 и Графикон 16).

Табела 9: Анализа на Cl според пол во нестимулирана / стимулирана плунка

Хлор - Cl -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардн а девијација (Std. Dev.)	Миниму м (Min)	Максиму м (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нестимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	5,81	3,02	1,28	12,34	3,27	5,38
	Жени	74	6,18	3,45	1,78	15,99	3,45	5,56
	Вкупно	150	5,99	3,23	1,28	15,99	3,27	5,56
р		Z=-0,3082; p=0,7579						
Стимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	11,63	4,75	2,06	24,46	8,63	11,32
	Жени	74	12,28	5,80	4,37	32,59	8,10	10,62
	Вкупно	150	11,95	5,29	2,06	32,59	8,21	11,24
р		Z=-0,2518; p=0,8011						
Z=Mann-Whitney U Test (мажи:жени)					*сигнификантно за p<0,05			

Во СТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на Cl кај мажите изнесуваше $11,63 \pm 4,75$ со мин/мак вредност од $2,1/24,5$ mmol/L, а кај жените $12,28 \pm 5,80$ со мин/мак вредност од $4,4/32,6$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол, нивото на Cl во стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $11,32$ mmol/L за Median IQR= $11,32$ (8,63-14,31) vs. $10,62$ mmol/L за Median IQR= $10,62$ (8,10-16,88). За $p>0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двата пола во однос на нивото на Cl во стимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,2518$; $p=0,8011$. Во стимулирана плунка, нивото на Cl беше несигнификантно повисоко кај испитаниците од женски пол споредено со оние од машки пол (Табела 6 и Графикон 16)

Графикон 16: Анализа на Cl според пол во нестимулирана/ стимулирана плунка



Меѓугрупна споредба на Cl - направена беше споредба на нивото на Cl во нестимулирана/ стимулирана плунка според полот на испитаниците како и вкупно за целата група (Табела 10 и Графикон 17-19).

Табела 10: Анализа на К помеѓу нестимулирана/стимулирана плунка според пол и вкупно

Хлор - Cl -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардн а девијација (Std. Dev.)	Миниму м (Min)	Максиму м (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Мажи								
Нестимулир ана	76	5,81	3,02	1,28	12,34	3,27	5,38	8,35
Стимулиран а	76	11,63	4,75	2,06	24,46	8,63	11,32	14,31
p	Z=-7,575; p=0,00001*							
Жени								
Нестимулир ана	74	6,18	3,45	1,78	15,99	3,45	5,56	8,93
Стимулиран а	74	12,28	5,80	4,37	32,59	8,10	10,62	16,88
p	Z=-7,470; p=0,00001*							
Вкупно								
Нестимулир ана	150	5,99	3,23	1,28	15,99	3,27	5,56	8,69
Стимулиран а	150	11,95	5,29	2,06	32,59	8,21	11,24	14,70
p	Z=10,622; p=0,00001*							
Z=Wilcoxon Signed Ranks Test					*сигнификантно за p<0,05			

Споредбата помеѓу НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА во однос на нивото на Cl кај испитаниците од МАШКИ ПОЛ укажа на просечната вредност од консеквентно $5,81 \pm 3,02$ со мин/мак од $1,28/12,34$ mmol/L vs. $11,63 \pm 4,75$ со мин/мак вредност од $2,1/24,5$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки пол, нивото на Cl во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $5,38$ mmol/L за Median IQR= $5,38$ ($3,27-8,35$) vs. $11,32$ mmol/L за Median IQR= $11,32$ ($8,63-14,31$). За $p<0,05$, испитаниците од машки пол имаа сигнификантно повисоко ниво на Cl во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-7,575$; $p=0,00001$ (Табела 10 и Графикон 17).

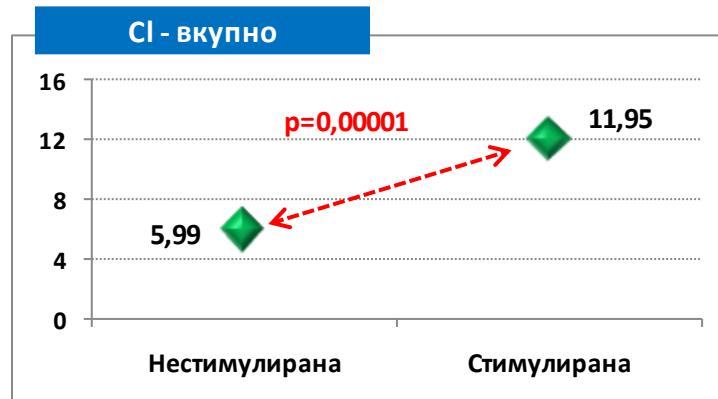
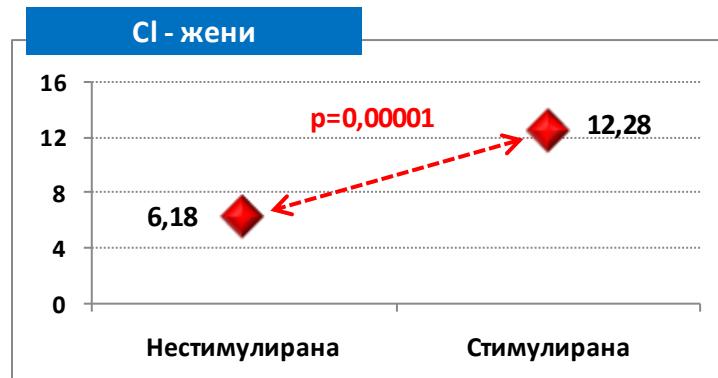
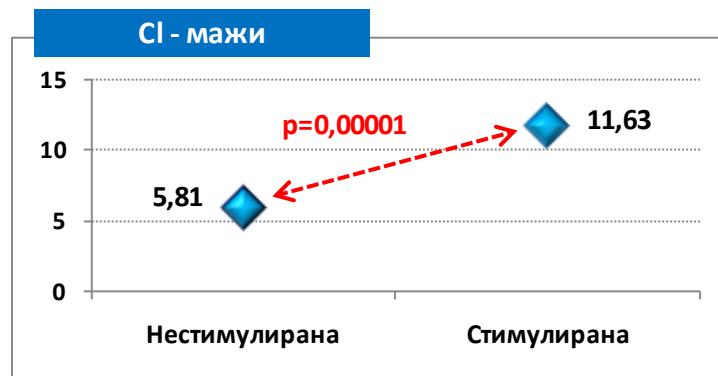
Кај испитаниците од ЖЕНСКИ ПОЛ, споредбата на нивото на Cl во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА укажа на просечната вредност од консеквентно $6,18 \pm 3,45$ со мин/мак од $1,78/15,99$ mmol/L vs. $12,28 \pm 5,80$ со мин/мак вредност од $4,4/32,6$ mmol/L. Кај 50% испитаници од женски пол, нивото на Cl во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $5,56$ mmol/L за Median IQR= $5,56$ ($3,45-8,93$) vs. $10,62$ mmol/L за Median IQR= $10,62$ ($8,10-16,88$). За $p<0,05$, кај испитаниците од женски пол утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на Cl во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-7,470$; $p=0,00001$ (Табела 10 и Графикон 18).

Споредбата на нивото на Cl во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА кај испитаниците ВКУПНО однодно од целиот примерок укажа на просечната вредност од консеквентно $5,99 \pm 3,23$ со мин/мак од $1,28/15,99$ mmol/L vs. $11,95 \pm 5,29$ со мин/мак вредност од $2,06/32,59$ mmol/L. Кај 50% испитаници од целиот примерок, нивото на Cl во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $5,56$ mmol/L за Median IQR= $5,56$ ($3,27-8,69$) vs. $11,24$ mmol/L за Median IQR= $11,24$ ($8,21-14,70$). За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на Cl во стимулираната споредено со нестимулираната плунка кај испитаниците од целиот примерок за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=10,622$; $p=0,0027$ (Табела 7 и Графикон 19).

Графикон 17. Анализа на Cl во нестимулирана/стимулирана плунка кај маж

Графикон 18. Анализа на Cl во нестимулирана/стимулирана плунка кај жени

Графикон 19. Анализа на Cl во нестимулирана/стимулирана плунка вкупно во цел примерок



5.2.3.1. Корелација на возраст со хлор во плунка

Направена беше анализа на меѓусебната поврзаност на возраста со нивото на Cl (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 11 и Графикон 20).

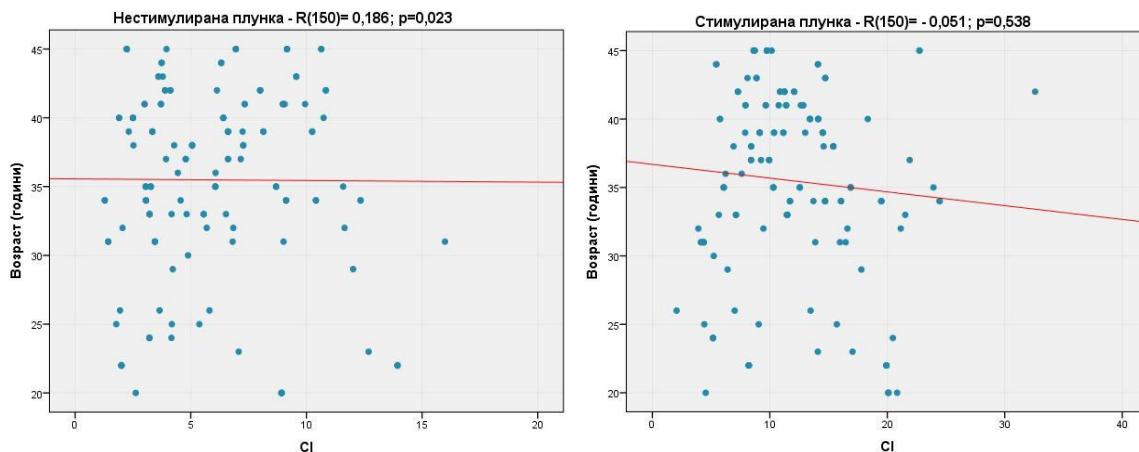
Табела 11: Корелација помеѓу возраст и Cl во нестимулирана стимулирана плунка

Параметар	Spearman Rank order coreallations (R)	
	Нестимулирана плунка	Стимулирана плунка
	Cl (mmol/l)	Cl (mmol/l)
Возраст	R ₍₁₅₀₎ =0,096; p=0,241	R ₍₁₅₀₎ =-0,051; p=0,538
*сигнификантно за p<0,05		

Направената непараметарска корелација со Spearman Rank order coreallations укажа дека:

- за $p>0,05$, помеѓу возраста и нивото на Cl (mmol/L) во нестимулирана плунка нема сигнификантна линеарна корелација ($R_{(150)}=0,096$; $p=0,241$). Во нестимулирана плунка, со растење на возраста несигнификантно се зголемуваше и нивото на Cl.
- за $p>0,05$, помеѓу возраста и нивото на Cl (mmol/L) во стимулирана плунка постоеше несигнификантна негативна линеарна корелација ($R_{(150)}=-0,051$; $p=0,538$). Со растење на возраста несигнификантно се намалуваше нивото на Cl во стимулираната плунка.

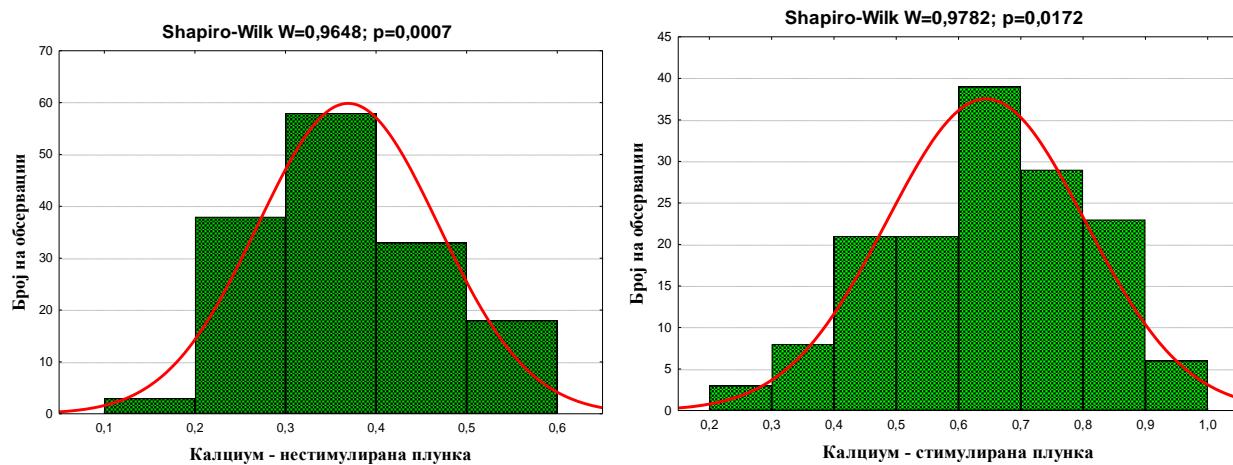
Графикон 20: Непараметарска корелација помеѓу возраст и Cl во нестимулирана и стимулирана плунка



5.2.4. Калциум – Ca

Анализата на фреквенции добиени за калциумот – Ca (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9648$; $p=0,0007$ vs. $W=0,9782$; $p=0,0172$. Согласно дистрибуцијата, во анализата беа користени непараметарски тестови (Графикон 21).

Графикон 21. Дистрибуција на фреквенциите на Ca (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка



Во рамките на анализата, направена беше споредба во однос на нивото на Ca (mmol/L) помеѓу: а) мажите и жените, поединечно во нестимулирана односно во стимулирана плунка; како и б) испитаниците од исти пол во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 12 -13 и Графикон 22-25).

Интрагрупна споредба на Ca - направена беше споредба на нивото на Ca (mmol/L) помеѓу испитаниците од машки односно женски пол, поединечно во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 12 и Графикон 22).

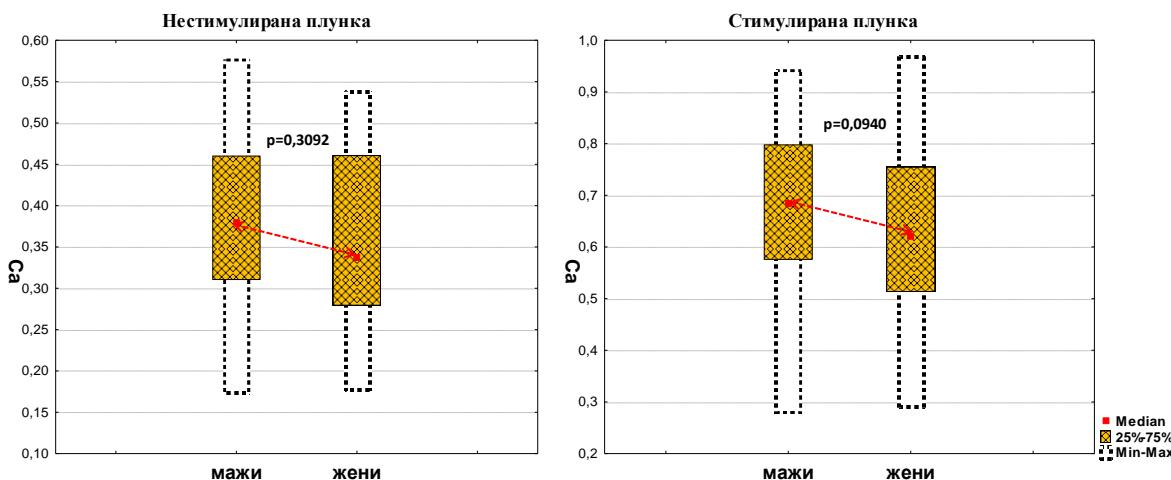
Во НЕСТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на Са кај мажите изнесуваше $0,38 \pm 0,10$ со мин/мак од $0,2/0,6$ mmol/L, а кај жените $0,36 \pm 0,10$ со мин/мак од $0,2/0,5$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол нивото на Са во нестимулираната плунка беше пониско од консеквентно $0,38$ mmol/L за Median IQR=0,38 (0,31-0,46) vs. $0,34$ mmol/L за Median IQR=0,34 (0,28-0,46). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу двета пола во однос на нивото на Са во нестимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=1,0168$; $p=0,3092$. Мажите споредено со жените, имаат несигнификантно повисоко ниво на Са во нестимулирана плунка.

Табела 12: Анализа на Са според пол во нестимулирана / стимулирана плунка

Калциум - Ca -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардн а девијација (Std. Dev.)	Миниму м (Min)	Максиму м (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нестимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	0,38	0,10	0,17	0,58	0,31	0,38
	Жени	74	0,36	0,10	0,18	0,54	0,28	0,34
	Вкупно	150	0,37	0,10	0,17	0,58	0,29	0,36
p		$Z=1,0168$; $p=0,3092$						
Стимулирана плунка								
Пол	Мажи	76	0,66	0,15	0,28	0,94	0,58	0,69
	Жени	74	0,63	0,17	0,29	0,97	0,51	0,62
	Вкупно	150	0,64	0,16	0,28	0,97	0,55	0,64
p		$Z=1,6747$; $p=0,0940$						
Z=Mann-Whitney U Test (мажи:жени)					*сигнификантно за $p < 0,05$			

Во СТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на Ca кај мажите изнесуваше $0,66 \pm 0,15$ со мин/мак вредност од $0,3/0,9$ mmol/L, а кај жените $0,63 \pm 0,17$ со мин/мак вредност од $0,3/0,9$ mmol/L. Нивото на Ca во стимулираната плунка кај 50% испитаници од машки односно женски пол, беше пониско од консеквентно $0,69$ mmol/L за Median IQR= $0,69$ ($0,58-0,80$) vs. $0,62$ mmol/L за Median IQR= $0,62$ ($0,51-0,76$). Во стимулираната плунка, за $p > 0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двата пола во однос на нивото на Ca за Mann-Whitney U Test $Z=1,6747$; $p=0,0940$. Мажите споредено со жените, имаа несигнификантно повисоко ниво на Ca во стимулирана плунка (Табела 12 и Графикон 22)

Графикон 22: Анализа на Ca според пол во нестимулирана/стимулирана плунка



Меѓугрупна споредба на Ca - напаравена беше споредба на нивото на Ca на испитаниците во нестимулирана/ стимулирана плунка според пол како и вкупно за целиот примерок (Табела 13 и Графикон 23-25).

Табела 13: Анализа на Са помеѓу нестимулирана/стимулирана плунка според пол и вкупно

Калциум - Ca -	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Мажи								
Нестимулирана	76	0,38	0,10	0,17	0,58	0,31	0,38	0,46
Стимулирана	76	0,66	0,15	0,28	0,94	0,58	0,69	0,80
P				Z=-7,576; p=0,000001*				
Жени								
Нестимулирана	74	0,36	0,10	0,18	0,54	0,28	0,34	0,46
Стимулирана	74	0,63	0,17	0,29	0,97	0,51	0,62	0,76
p				Z=-7,475; p=0,000001*				
Вкупно								
Нестимулирана	150	0,37	0,10	0,17	0,58	0,29	0,36	0,46
Стимулирана	150	0,64	0,16	0,28	0,97	0,55	0,64	0,76
p				Z=10,625; p=0,000001*				
Z=Wilcoxon Signed Ranks Test					*сигнификантно за p<0,05			

Споредбата помеѓу НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА во однос на нивото на калциум - Ca кај испитаниците од МАШКИ ПОЛ укажа на просечната вредност од консеквентно $0,38 \pm 0,10$ со мин/мак од $0,2/0,6$ mmol/L vs. $0,66 \pm 0,15$ со мин/мак вредност од $0,3/0,9$ mmol/L. Кај 50% мажи, нивото на Ca во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $0,38$ mmol/L за Median IQR= $0,38$ ($0,31-0,46$) vs. $0,69$ mmol/L за Median IQR= $0,69$ ($0,58-0,80$). За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно повисоко нивно

на Са во стимулираната споредено со нестимулираната плунка кај испитаниците од машки пол за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-7,576$; $p=0,00001$ (Табела 13 и Графикон 23).

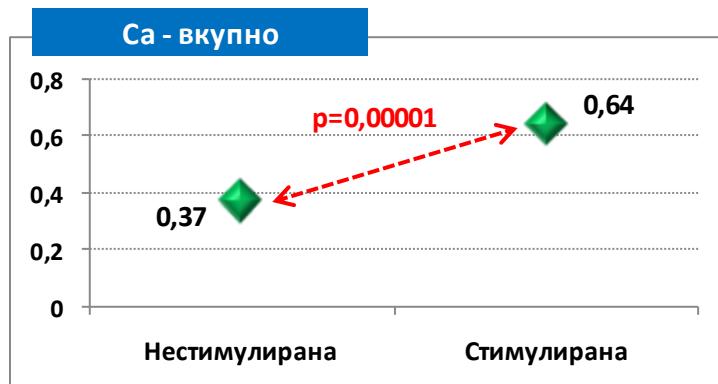
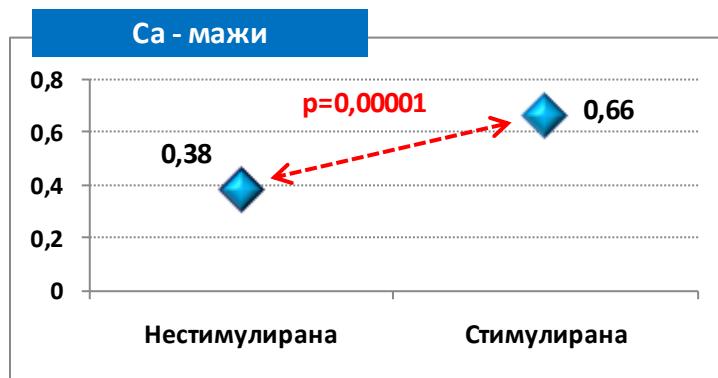
Кај испитаниците од ЖЕНСКИ ПОЛ, споредбата на нивото на калциум - Са во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА укажа на просечната вредност од консеквентно $0,36\pm0,10$ со мин/мак од $0,2/0,5$ mmol/L vs. $0,63\pm0,17$ со мин/мак вредност од $0,3/0,9$ mmol/L. Кај 50% испитаници од женски пол, нивото на Са во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $0,34$ mmol/L за Median IQR= $0,34$ ($0,28-0,46$) vs. $0,62$ mmol/L за Median IQR= $0,62$ ($0,51-0,76$). За $p<0,05$, кај испитаниците од женски пол утврдена беше сигнификантно повисоко нивно на Са во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-7,475$; $p=0,00001$ (Табела 15 и Графикон 24).

Нивото на Са беше споредувано во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА кај испитаниците ВКУПНО во целиот примерок. Анализата укажа на просечната вредност од консеквентно $0,37\pm0,10$ со мин/мак од $0,2/0,6$ mmol/L vs. $0,64\pm0,16$ со мин/мак вредност од $0,3/0,9$ mmol/L. Кај 50% испитаници од целиот примерок, нивото на Са во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно $0,36$ mmol/L за Median IQR= $0,36$ ($0,29-0,46$) vs. $0,64$ mmol/L за Median IQR= $0,64$ ($0,55-0,76$). Кај испитаниците од целиот примерок, за $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно повисоко нивно на Са во стимулираната споредено со нестимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=10,625$; $p=0,00001$ (Табела 13 и Графикон 25).

Графикон 23. Анализа на Са во нестимулирана/стимулирана плунка кај мажи

Графикон 24. Анализа на Са во нестимулирана/стимулирана плунка кај жени

Графикон 25. Анализа на Са во нестимулирана/стимулирана плунка вкупно во цел примерок



5.2.4.1. Корелација на возраст со калциум во плунка

Во рамките на истражувањето, направена анализа на меѓусебната поврзаност на возраста со нивото на Ca (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 14 и Графикон 24).

Табела 14. Корелација помеѓу возраст и Ca во нестимулирана стимулирана плунка

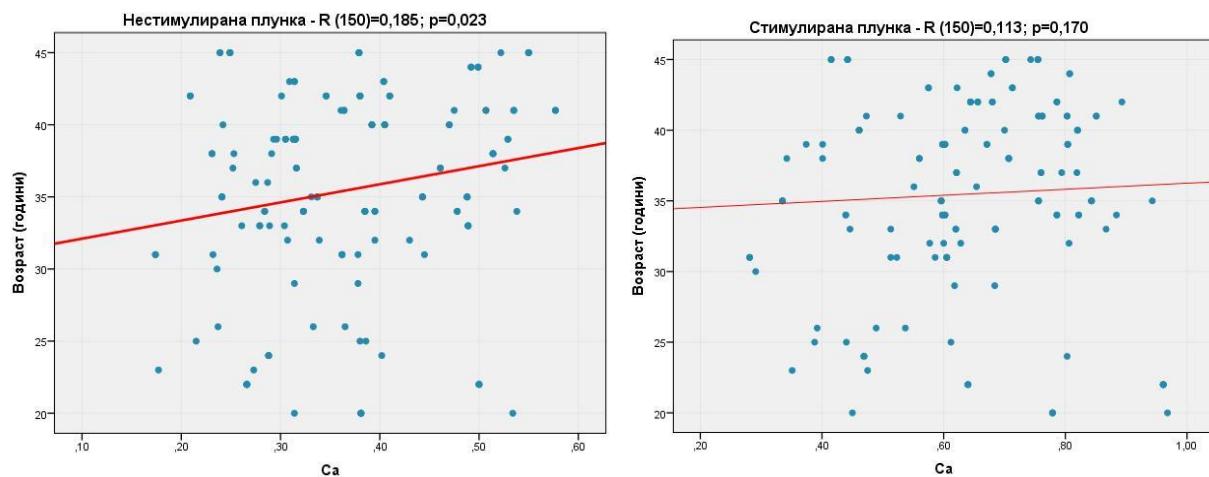
Параметар	Spearman Rank order coreallations (R)	
	Нестимулирана плунка	Стимулирана плунка
	Ca (mmol/l)	Ca (mmol/l)
Возраст	$R_{(150)}=0,185; p=0,023^*$	$R_{(150)}=0,113; p=0,170$

*сигнификантно за $p<0,05$

Анализата со Spearman Rank order coreallations согледано беше дека:

- за $p<0,05$, помеѓу возраста и нивото на Ca (mmol/L) во нестимулирана плунка постоеше сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација ($R_{(150)}=0,185; p=0,023$). Со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше и нивото на Ca во нестимулирана плунка.
- за $p>0,05$, помеѓу возраста и нивото на Ca (mmol/L) во стимулирана плунка постоеше несигнификантна позитивна линеарна корелација ($R_{(150)}=0,113; p=0,170$). Во стимулираната плунка, со растење на возраста несигнификантно се зголемуваше и нивото на Ca.

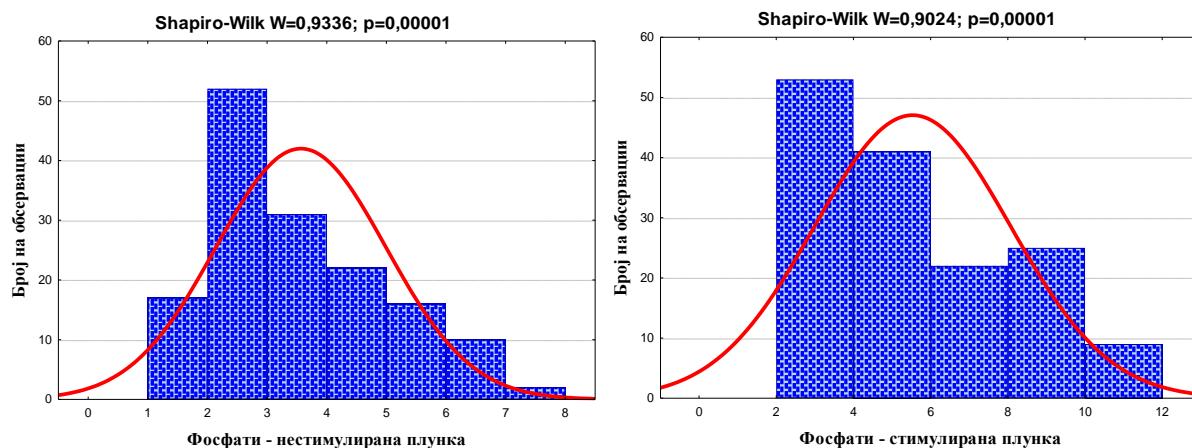
Графикон 24. Непараметарска корелација помеѓу возраст и Ca во нестимулирана и стимулирана плунка



5.2.5. Фосфати

Фреквенцијата на добиените вредности за фосфати (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9024$; $p=0,00001$ vs. $W=0,9336$; $p=0,00001$. Во понатамошната анализа беа користени соодветни непараметарски тестови (Графикон 25).

Графикон 25: Дистрибуција на фреквенциите на фосфати (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка



Во рамките на анализата, направена беше споредба во однос на нивото на фосфати (mmol/L) помеѓу: а) мажите и жените, поединечно во нестимулирана односно во стимулирана плунка; како и б) испитаниците од исти пол во нестимулирана односно стимулирана плунка (Табела 15 - 16 и Графикон 26-29).

Интрагрупна споредба на фосфати - направена беше споредба на нивото на фосфати (mmol/L) помеѓу испитаниците од машки односно женски пол, поединечно во нестимулирана односно стимулирана плунка.

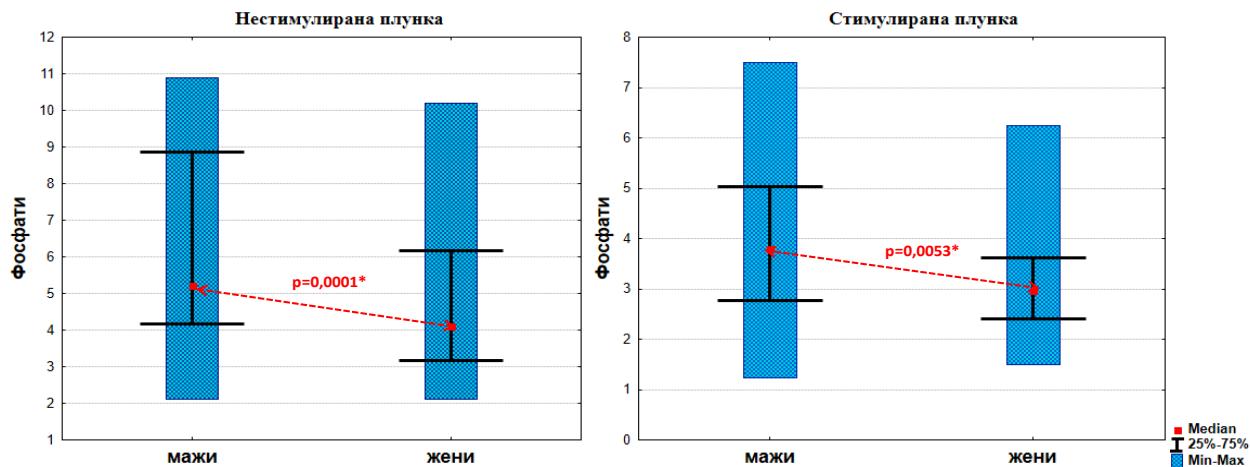
Во НЕСТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на фосфати кај мажите изнесуваше $6,31 \pm 2,67$ со мин/мак од $2,1/10,9$ mmol/L, а кај жените $4,73 \pm 2,15$ со мин/мак од $2,1/10,2$ mmol/L. Кај 50% испитаници од машки односно женски пол нивото на фосфати во нестимулираната плунка беше пониско од консеквентно $5,23$ mmol/L за Median IQR= $5,23$ ($4,16-8,87$) vs. $4,10$ mmol/L за Median IQR= $4,10$ ($3,16-6,18$). За $p < 0,05$, беше согледано дека мажите споредено со жените имаат сигнификантно повисоко ниво на фосфати во нестимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=3,8116$; $p=0,0001$ (Табела 15 и Графикон 26).

Во СТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА, нивото на фосфати кај мажите изнесуваше $3,92 \pm 1,57$ со мин/мак вредност од $1,2/7,5$ mmol/L, а кај жените $3,20 \pm 1,16$ со мин/мак вредност од $1,5/6,2$ mmol/L. Нивото на фосфати во стимулираната плунка кај 50% испитаници од машки односно женски пол, беше пониско од консеквентно $3,80$ mmol/L за Median IQR= $3,80$ ($2,77-5,04$) vs. $2,97$ mmol/L за Median IQR= $2,97$ ($2,40-3,61$). Анализата во стимулирана плунка укажа дека, за $p < 0,05$, мажите имаат сигнификантно повисоко ниво на фосфати споредено со жените за Mann-Whitney U Test: $Z=3,8116$; $p=0,0001$ (Табела 15 и Графикон 26).

Табела 15: Анализа на фосфати според пол во нестимулирана / стимулирана плунка

Фосфати		Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
Пол	Мажи	76	6,31	2,67	2,12	10,90	4,16	5,23	8,87
	Жени	74	4,73	2,15	2,12	10,20	3,16	4,10	6,18
Вкупно		150	5,53	2,54	2,12	10,90	3,36	4,60	7,56
p		$Z=3,8116; p=0,0001^*$							
Стимулирана плунка									
Пол	Мажи	76	3,92	1,57	1,23	7,50	2,77	3,80	5,04
	Жени	74	3,20	1,16	1,50	6,25	2,40	2,97	3,61
	Вкупно	150	3,57	1,43	1,23	7,50	2,50	3,14	4,40
	p	$Z=2,7854; p=0,0053^*$							
Z=Mann-Whitney U Test (мажи:жене)					*сигнификантно за $p<0,05$				

Графикон 26: Анализа на фосфати според пол во нестимулирана/стимулирана плунка



Меѓугрупна споредба на фосфати - помеѓу нестимулирана/ стимулирана плунка на испитаниците напаравена беше споредба на нивото на фосфати според пол како и вкупно за целиот примерок (Табела 16 и Графикон 27 - 29).

Табела 16: Анализа на фосфати помеѓу нестимулирана/стимулирана плунка според пол и вкупно

Фосфати	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Мажи								
Нестимулирана	76	6,31	2,67	2,12	10,90	4,16	5,23	8,87
Стимулирана	76	3,92	1,57	1,23	7,50	2,77	3,80	5,04
p	Z=-7,431; p=0,00001*							
Жени								
Нестимулирана	74	4,73	2,15	2,12	10,20	3,16	4,10	6,18
Стимулирана	74	3,20	1,16	1,50	6,25	2,40	2,97	3,61
p	Z=-7,298; p=0,00001*							
Вкупно								
Нестимулирана	150	5,53	2,54	2,12	10,90	3,36	4,60	7,56
Стимулирана	150	3,57	1,43	1,23	7,50	2,50	3,14	4,40
p	Z=10,391; p=0,00001*							
Z=Wilcoxon Signed Ranks Test					*сигнификантно за p<0,05			

Споредбата помеѓу НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА во однос на нивото на фосфати кај испитаниците од МАШКИ ПОЛ укажа на просечната вредност од консеквентно $6,31 \pm 2,67$ со мин/мак од $2,1/10,9$ mmol/L vs. $3,92 \pm 1,57$ со мин/мак вредност од

1,2/7,5 mmol/L. Кај 50% мажи, нивото на фосфати во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно 5,23 mmol/L за Median IQR=5,23 (4,16-8,87) vs. 3,80 mmol/L за Median IQR=3,80 (2,77-5,04). За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на фосфати во нестимулираната споредено со стимулираната плунка кај испитаниците од машки пол за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-7,431$; $p=0,00001$ (Табела 16 и Графикон 27).

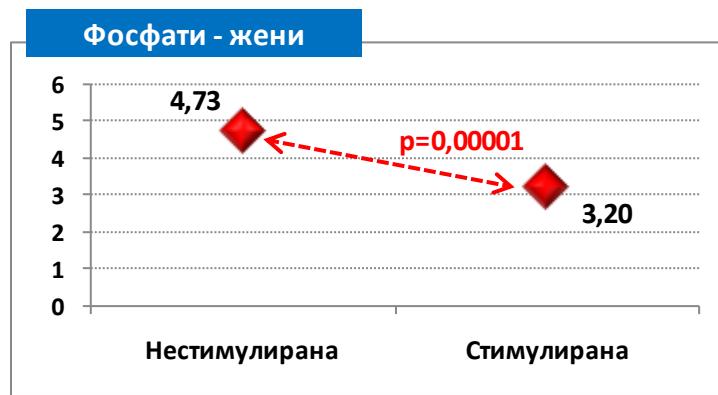
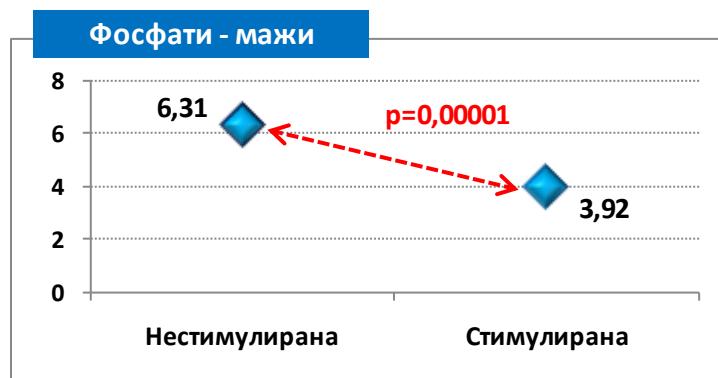
Кај испитаниците од ЖЕНСКИ ПОЛ, споредбата на нивото на фосфати во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА укажа на просечната вредност од консеквентно $4,73\pm2,15$ со мин/мак од $2,1/10,2$ mmol/L vs. $3,20\pm1,16$ со мин/мак вредност од $1,5/6,2$ mmol/L. Кај 50% испитаници од женски пол, нивото на фосфати во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно 4,10 mmol/L за Median IQR=4,10 (3,16-6,18) vs. 2,97 mmol/L за Median IQR=2,97 (2,40-3,61). За $p<0,05$, кај испитаниците од женски пол утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на фосфати во нестимулираната споредено со стимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=-7,298$; $p=0,00001$ (Табела 16 и Графикон 28).

Нивото на фосфати беше споредувано во НЕСТИМУЛИРАНА/ СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА кај испитаниците ВКУПНО во целиот примерок. Анализата укажа на просечната вредност од консеквентно $5,53\pm2,54$ со мин/мак од $2,1/10,9$ mmol/L vs. $3,57\pm1,43$ со мин/мак вредност од $1,23/7,5$ mmol/L. Кај 50% испитаници од целиот примерок, нивото на фосфати во нестимулираната/ стимулираната плунка беше пониско од консеквентно 4,60 mmol/L за Median IQR=4,60 (3,36-7,56) vs. 3,14 mmol/L за Median IQR=3,14 (2,50-4,40). Кај испитаниците од целиот примерок, за $p<0,05$, утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на фосфати во нестимулираната споредено со стимулираната плунка за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=10,391$; $p=0,00001$ (Табела 16 и Графикон 29).

Графикон 27: Анализа на фосфати во нестимулирана/стимулирана плунка кај мажи

Графикон 28: Анализа на фосфати во нестимулирана/стимулирана плунка кај жени

Графикон 29: Анализа на фосфати во нестимулирана/стимулирана плунка вкупно во цел примерок



5.2.5.1. Корелација на возраст со фосфати во плунка

Во рамките на истражувањето, направена анализа на меѓусебната поврзаност на возраста со нивото на фосфати (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 17 и Графикон 30).

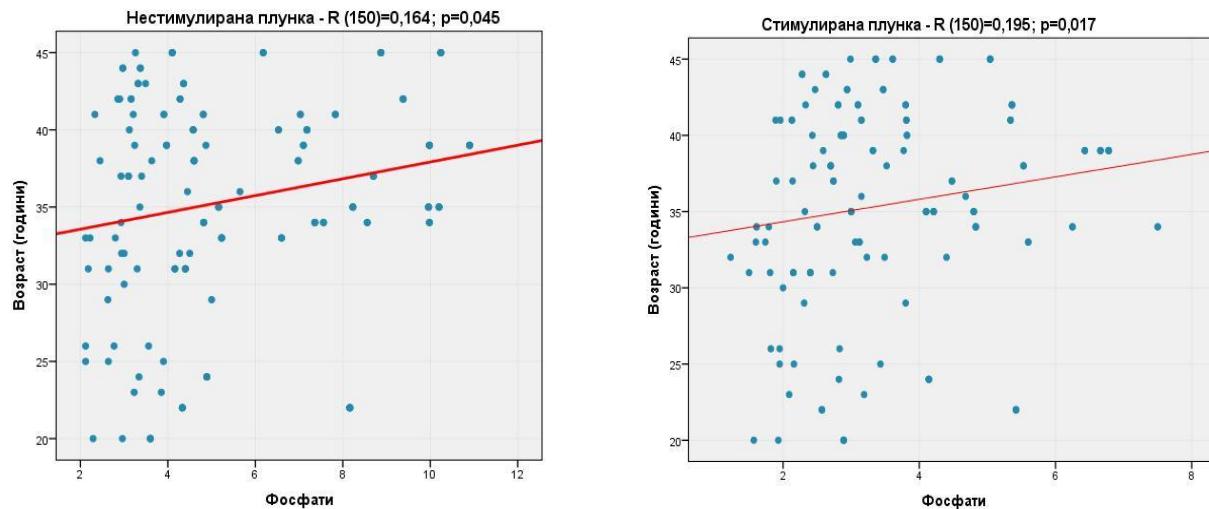
Табела 17: Корелација помеѓу возраст и фосфати во нестимулирана стимулирана плунка

Параметар	Spearman Rank order coreallations (R)	
	Нестимулирана плунка	Стимулирана плунка
	Фосфати (mmol/l)	Фосфати (mmol/l)
Возраст	R ₍₁₅₀₎ =0,164; p=0,045*	R ₍₁₅₀₎ =0,195; p=0,017*
*сигнификантно за p<0,05		

Анализата со Spearman Rank order coreallations согледано беше дека:

- за $p<0,05$, помеѓу возраста и нивото на фосфати (mmol/L) во нестимулирана плунка постоеше сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација ($R_{(150)}=0,164$; $p=0,045$). Во нестимулираната плунка, утврдено беше дека со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше нивото на фосфати.
- за $p<0,05$, помеѓу возраста и нивото на фосфати (mmol/L) во стимулирана плунка постоеше сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација ($R_{(150)}=0,195$; $p=0,017$). Со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше нивото на фосфати во стимулираната плунка.,

Графикон 30. Непараметарска корелација помеѓу возраста и фосфати во нестимулирана и стимулирана плунка



5.3. Предиктивна улога на полот и возраста за нивото на саливарните електролити во нестимулирана и стимулирана плунка

Во рамките на истражувањето, беше анализирана предиктивната улога на полот и возраста за нивото на саливарните електролити во нестимулирана и стимулирана плунка. Предмет на анализа беа 5 селектирани саливарни електролити и тоа натриум, калиум, хлор, калциум, и фосфати.

Табела 18. Бинарна линеарна регресиона анализа на полот за саливарните електролити

Model Enter	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
R=0,032 R²=0,001 F=0,151 df=1 p=0,698							
Na - нестимулирана	(,285)	,732	(,032)	(,389)	,698	(1,730)	1,161
R=0,006 R²=0,000 F=0,005 df=1 p=0,946							
Na - стимулирана	(,078)	1,143	(,006)	(,068)	,946	(2,336)	2,181
R=0,293 R²=0,086 F=13,853 df=1 p=0,0001*							
K - нестимулирана	(2,149)	,577	(,293)	(3,722)	,0001*	(3,289)	(1,008)
R=0,126 R²=0,016 F=2,379 df=1 p=0,125							
K - стимулирана	(,751)	,487	(,126)	(1,543)	,125	(1,713)	,211
R=0,058 R²=0,003 F=0,502 df=1 p=0,480							
Cl - нестимулирана	,375	,529	,058	,709	,480	(,671)	1,421
R=0,062 R²=0,004 F=0,579 df=1 p=0,452							
Cl - стимулирана	,653	,865	,062	,755	,452	(1,056)	2,362
R=0,073 R²=0,005 F=0,794 df=1 p=0,374							
Ca - нестимулирана	(,015)	,016	(,073)	(,891)	,374	(,047)	,018
R=0,106 R²=0,011 F=1,685 df=1 p=0,196							
Ca - стимулирана	(,034)	,026	(,106)	(1,298)	,196	(,085)	,018
R=0,311 R²=0,097 F=15,860 df=1 p=0,0001*							
Фосфати - нестимулирана	(1,578)	,396	(,311)	(3,982)	,0001*	(2,361)	(,795)
R=0,253 R²=0,064 F=10,086 df=1 p=0,002*							
Фосфати - стимулирана	(,718)	,226	(,253)	(3,176)	,002*	(1,164)	(,271)
Независна варијабла: Пол				* сигнификантно за p<0,05			

ПОЛ - Бинарната линеарна регресиона анализа за утврдување на предиктивната улога на полот за нивото на саливарните електролити укажа дека, за $p<0,05$, полот е сигнификантен предиктор за нивото на К во нестимулирана плунка како и за нивото на фосфати и во нестимулирана и во стимулирана плунка (Табела 18)

Предиктивна улога на полот за нивото на К во плунка - полот како предиктор, за $p<0,05$, сигнификантно делува на нивото на К во нестимулирана плунка и тоа во 8,6% ($R^2=0,086$; $p=0,0001$). Машкиот пол просечно го зголемува нивото на К во нестимулирана плунка за 2,149.

Предиктивна улога на полот за нивото на фосфати во плунка - полот како предиктор, за $p<0,05$, сигнификантно делува на нивото на фосфати во:

- a) нестимулирана плунка и тоа во 9,7% ($R^2=0,097$; $p=0,0001$). Машкиот пол, како сигнификантен предиктор, просечно го зголемува нивото на фосфати во нестимулирана плунка за 1,578;
- б) стимулирана плунка и тоа во 6,4% ($R^2=0,064$; $p=0,002$). Машкиот пол, како сигнификантен предиктор, просечно го зголемува нивото на фосфати во стимулирана плунка за 0,718

За $p>0,05$, полот не беше докажан како предиктор (немаше сигнификантно влијание на варијабилитетот) за натриум, хлор, калциум и во нестимулирана и во стимулирана плунка, како и на нивото на калиум во стимулирана плунка (Табела 18).

ВОЗРАСТ - Бинарната линеарна регресиона анализа за утврдување на предиктивната улога на возраста за нивото на саливарните електролити укажа дека, за $p < 0,05$, возраста е сигнификантен предиктор за нивото на К, Са и фосфати во нестимулирана плунка (Табела 19)

Предиктивна улога на возраста за ниво на К во плунка - возраста како предиктор, за $p < 0,05$, сигнификантно делува на нивото на К во нестимулирана плунка и тоа во 3,2% ($R^2 = 0,032$; $p = 0,028$). Една година возраст го зголемува нивото на К во нестимулирана плунка за 0,096.

Предиктивна улога на возраста за ниво на Са во плунка - возраста како предиктор, за $p < 0,05$, сигнификантно делува на нивото на Са во нестимулирана плунка и тоа во 3,3% ($R^2 = 0,033$; $p = 0,026$). Една година возраст го зголемува нивото на Са во нестимулирана плунка за 0,003.

Предиктивна улога на возраста за ниво на фосфати во плунка - возраста како предиктор, за $p < 0,05$, сигнификантно делува на нивото на фосфати во нестимулирана плунка и тоа во 4,0% ($R^2 = 0,040$; $p = 0,014$). Една година возраст го зголемува нивото на фосфати во нестимулирана плунка за 0,074.

За $p > 0,05$, возраста не беше докажана како предиктор (немаше сигнификантно влијание на варијабилитетот) на натриумот и хлорот, и во нестимулирана и во стимулирана плунка, како и на нивото на калиум, калциум, и фосфати во стимулирана плунка (Табела 19).

Табела 19: Бинарна линеарна регресиона анализа на возраста за саливарните електролити

Model Enter	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
R=0,126 R²=0,016 F=2,383 df=1 p=0,125							
Na - нестимулирана	,082	,053	,126	1,544	,125	(,023)	,186
R=0,030 R²=0,001 F=0,135 df=1 p=0,713							
Na - стимулирана	(,031)	,083	(,030)	(,368)	,713	(,195)	,134
R=0,180 R²=0,032 F=4,953 df=1 p=0,028*							
K - нестимулирана	,096	,043	,180	2,226	,028*	,011	,181
R=0,079 R²=0,006 F=9,38 df=1 p=0,334							
K - стимулирана	,034	,036	,079	,969	,334	(,036)	,105
R=0,006 R²=0,000 F=0,005 df=1 p=0,946							
Cl - нестимулирана	(,003)	,039	(,006)	(,068)	,946	(,079)	,074
R=0,077 R²=0,006 F=0,884 df=1 p=0,349							
Cl - стимулирана	(,059)	,063	(,077)	(,940)	,349	(,183)	,065
R=0,182 R²=0,033 F=5,074 df=1 p=0,026*							
Ca - нестимулирана	,003	,001	,182	2,253	,026*	,000	,005
R=0,049 R²=0,002 F=0,362 df=1 p=0,548							
Ca - стимулирана	,001	,002	,049	,602	,548	(,003)	,005
R=0,201 R²=0,040 F=6,207 df=1 p=0,014*							
Фосфати - нестимулирана	,074	,030	,201	2,491	,014*	,015	,133
R=0,152 R²=0,023 F=3,510 df=1 p=0,063							
Фосфати - стимулирана	,031	,017	,152	1,874	,063	(,002)	,065
Независна варијабла: Возраст				* сигнификантно за p<0,05			

Дополнително, полот и возраста кои со бинарната линеарна регресиона анализа беа докажани како сигнификантни предиктори за нивото на К во нестимулирана плунка како и за нивото на фосфати во нестимулирана плунка (Табела 18-19) беа ставени во модел на мултиплата линеарна регресиона анализа со цел за утврдување на нивната независност како предиктори (Табела 20).

За $p<0,05$, мултиплата регресиона анализа, како независен значаен предиктор за К во нестимулирана плунка (од полот и возраста), го издвои полот (Табела 20). Полот како независен значаен предиктор делуваше на варијабилитетот на нивото на К во нестимулирана плунка во 9,9% ($R^2=0,099$; $p=0,0001$). Како независен значен предиктор, утврден со мултиплата регресиона анализа, машкиот пол го зголемуваше нивото на К во нестимулирана плунка за 1,945.

За $p<0,05$, мултиплата регресиона анализа, како независен значаен предиктор за фосфати во нестимулирана плунка (од полот и возраста), го издвои полот. Полот како независен значаен предиктор делуваше на варијабилитетот на нивото на фосфати во нестимулирана плунка во 11,4% ($R^2=0,114$; $p=0,0001$). Како независен значен предиктор, утврден со мултиплата регресиона анализа, машкиот пол го зголемуваше нивото на фосфати во нестимулирана плунка за 1,416 (Табела 20).

Табела 20: Мултипла линеарна регресиона анализа на полот и возраста за К односно фосфативо нестимулирана плунка

Model Enter	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficient s	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
¹К – нестимулирана ($R=0,314$ $R^2=0,099$ $F=8,038$ $df=2$ $p=0,0001^*$)							
Пол	(1,945)	,592	(,265)	(3,286)	,001*	(3,114)	(,775)
Возраст	,063	,043	,117	1,455	,148	(,022)	,148
²Фосфати – нестимулирана ($R=0,337$ $R^2=0,114$ $F=9,446$ $df=2$ $p=0,0001^*$)							
Пол	(1,416)	,405	(,279)	(3,495)	,001*	(2,217)	(,615)
Возраст	,050	,029	,135	1,684	,094	(,009)	,108
¹ Зависна варијабла: К во нестимулирана плунка					² Зависна варијабла: фосфати во нестимулирана плунка		
p<0,05 * сигнификантно за							

7. ДИСКУСИЈА

Истражувањата на плунката претставуваат мошне значајно поле на стоматологијата и оралната биологија. Дури во доцните 1970-ти и раните 1980-ти е докажано значењето на количеството на излачената плунка и pH на плунката во процесот на настанување на дентален кариес^[72]. Истражувањата спроведени во тој период биле насочени кон разликите во количеството на излачена плунка меѓу машкиот и женскиот пол^[73], како и концентрацијата на калциум во плунката поврзано со овие фактори^[74,75]. Овие наоди, клинички биле поврзани со појавата на кариес, гингивитис и пародонтална болест^[75,76,77,78].

Покрај поврзаноста помеѓу калциумот и оралното здравје, постојат многу малку информации за значењето на другите саливарните електролити за здравјето на оралниот медиум. Значењето на другите електролити е до одреден степен нејасно, меѓутоа, докажано е дека одредени медикаменти можат да влијаат врз концентрацијата на саливарните електролити^[79]. Податоците од достапната литература за концентрацијата на неорганските компоненти на вкупната мешана плунка варираат, а тоа се должи на различните методи на колекционирање на плунка^[80].

Постарите студии укажуваат на тоа дека концентрациите на саливарниот калциум се зголемуваат паралелно со зголемувањето на количеството на излачена плунка. Тоа се должи на стимулацијата која го предизвикува излачувањето на плунка, која ги зголемува нивоата на калциум во плунката од субмандибуларната жлезда^[81,82]. Сепак, поновите студии спроведени на стимулирана мешана плунка кај жени во менопауза, укажуваат на тоа дека количеството на излачена плунка и нивоата на калциум не се директно поврзани^[83]. За време на бременост и менопауза, естрогените хормони претрпиваат одредени варијации, а познато е и дека овие варијации, преку повеќе механизми на дејствување, влијаат на оралното здравје^[84,85]. Кај постарите жени, меѓу коишто спаѓаат и жените во менопауза, ксеростомијата е чест проблем. Меѓутоа, стареењето не е примарната причина за намаленото количество на излачена плунка, туку, ксеростомијата е резултат на најразлични заболувања, како и на користењето на повеќе медикаменти, кои се карактеристични за постарата популација^[73]. Бидејќи постојат голем број на фактори (варијации на естрогените хормони, медикаменти, ксеростомија) коишто влијаат врз излачувањето на плунката и нејзиниот состав кај жените во менопауза, резултатите од студијата^[83] не претставуваат

конкретен индикатор за неповрзаноста помеѓу нивоата на калциум и количеството на излачена плунка. Затоа, потребно е да се спроведуваат испитувања на млади и здрави испитаници, со цел да се добијат референтни вредности за органските и неорганските компоненти на плунката.

Постојат различни методи за одредување на електролитните концентрации во плунката, како што се: пламена фотометрија, атомска апсорпциона спектрофотометрија и колориметрија. Меѓутоа, потенциометриските методи се широко прифатени методи за одредување на електролитната концентрација на плунката, поради нивната едноставност, брзина и процедура на мерење. Бидејќи постои недостаток на ошто прифатени IFCC препораки за користење на овој принцип на мерење, во практиката се употребуваат голем број на различни инструменти и применети техники^[86].

Плунката во оралната празнина, доминантно потекнува од трите пари на големи плунковни жлезди: паротидните, субмандибуларните и сублингвалните жлезди. Дополнително, други мали плунковни жлезди, како и гингивалниот флуид, придонесуваат во формирањето на вкупната плунка^[87]. Секоја саливарна жлезда создава карактеристичен тип на плунка, со различен јонски^[88] и протеински^[89] состав.

Создавањето на плунка варира во зависност од тоа дали излачената плунка е нестимулирана (65% од нестимулираната плунка потекнува од субмандибуларните жлезди, 20% од паротидните жлезди, 5% од сублингвалните жлезди и 10% од малите плунковни жлезди) или стимулирана (50% од стимулираната плунка потекнува од паротидните жлезди)^[87]. Во нормални услови, количеството на излачена нестимулирана плунка изнесува просечно 0.1ml/min, достигнувајќи максимум од 7ml/min доколку излачувањето на плунката е стимулирано^[87]. За време и по тренинг со висок интензитет (над анаеробните граници), секрецијата на плунката се намалува, главно поради адренергичната акција, дехидратација и испарување^[90].

Саливарните жлезди се состојат од ацинусните клети, дуктусни клетки и миоепителни клетки, испреплетени со капиларни мрежи. Во ацинусните клетки, примарната плунка се секретира како изотонична течност во споредба со крвната плазма^[91]. Во зависност од која плунковна жлезда потекнува плунката, таа може да биде серозна

(од паротидната), мукозна (од малите плунковни жлезди) или мешовита (од сублингвалната и субмандибуларната жлезда) [87].

Различните ацинуси се поврзани со интеркалираните (вметнати) канали, а плунката се лачи во оралната празнина преку спроводните и одводните канали. Пренесувањето на компонентите од крвната плазма во плунката, вклучува повеќе процеси. Првиот процес е ултрафилтрација преку малите цепнатини помеѓу секреторните клетки. За време на овој процес, само молекули со молекуларна тежина под 1.9kDa можат да бидат транспортирани (јони, вода и некои хормони). Потоа следува селективен транспорт преку пасивна дифузија на лиофилни молекули (стероидни хормони). Активниот транспорт се одвива преку јонски канали, односно, активно се испуштуваат јони на Na^+ , а последователно навлегува вода. Плунката исто така содржи и компоненти коишто примарно се синтетизираат во ацинусните клетки, а во помал дел и во дуктусните клетки. Поточно, некои од саливарните компоненти не се поврзани со концентрациите во крвната плазма, туку се поврзани со локалниот жлезден одговор. Концентрацијата на бројни електролити се менува како резултат на активниот јонски транспорт, па затоа, плунката поседува хипотонични карактеристики во споредба со крвта [87,91]. Други елементи, како што се бактерии, епителни клетки, еритроцити, дебрис од храна или контаминација од гингивалниот флуид (како резултат на гингивална инфламација) исто така можат да бидат присутни во плунката. Овој факт не смее да биде игнориран, бидејќи ваквите промени доведуваат до промена на резултатите од аналитичките тестови [91, 92, 93].

Во податоците од достапната литература не наидовме на истражувања кои посочуваат одредени вредности на саливарните електролити како референтни вредности. Главен проблем при истражувањата на плунка од возрасната и старата популација се големите интер-индивидуални варијации, големиот број на испитаници кои користат медикаменти, како и заболувањата коишто влијаат на количеството и составот на излачената плунка. Со цел добивање на попрецизни резултати, во нашата студија учествуваа млади и здрави испитаници, кои не користат медикаменти.

Во нашето истражување беа вклучени 76 мажи (50,7%) и 74 жени (49,3%). Односот помеѓу половите (мажи:жени) изнесуваше 1,02:1 (Табела 1 и Графикон 1). Врз основа на статистичката анализа не регистрираме статистички значајна ($p>0,05$) процентуална

разлика помеѓу застапеноста на испитаниците од двата пола во примерокот (Difference test: Difference 1,34% [(-9,86-12,49) 95% CI]; Chi-square=0.054; df=1; p=0,817). Овој податок укажува на рамномерна застапеност на испитаниците од двата пола, за што обрнувме внимание при самата селекција на испитаниците.

Анализата на фреквенции за возрастта на испитаниците, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за Shapiro-Wilk $W=0,9285$; $p=0,0001$ (Графикон 1а). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа беа користени непараметриски тестови. Просечната возраст на испитаниците во примерокот изнесуваше $35,49\pm6,91$ години [95% CI (34,4 – 36,6)] со минимална возраст 20 години, наспроти максималната возраст од 45 години.

Кај испитаниците од машки пол, просечната возраст изнесуваше $37,09\pm5,45$ години [95% CI (35,8 – 38,3)], а кај оние од женски пол таа изнесуваше $33,8\pm7,8$ години [95% CI (32,0 – 35,6)]. Врз основа на направената анализа, утврдена беше сигнификантна разлика за $p<0,05$ помеѓу двата пола, во прилог на сигнификантно постари испитаници од машки пол (Mann-Whitney U Test: $Z=2,417$; $p=0,0156$) (Табела 2 и Графикон 1б). Со оглед дека во истражувањето вклучивме релативно млади (просечна возраст кај мажите $37,09\pm5,45$, а кај жените $33,8\pm7,8$) и здрави испитаници, сметаме дека оваа разлика во возрастта помоеѓу испитаниците од машки и женски пол, не влијае врз добиените вредности на саливарните електролити во нашето истражување.

Со оглед дека во податоците од литературата не наидовме на истражувања, спроведени во нашата земја, кои ги утврдуваат референтните вредности на саливарните електролити, значајна цел во нашето истражување беше да ги утврдиме вредностите на: натриум, калиум, хлор, калциум и фосфати во плунка кај млади, здрави испитаници. Познавајќи го механизмот на секреција на плунковниот секрет^[14,15,16] и фактот дека постои разлика во концентрацијата на електролитите кај нестимулираната и стимулираната плунка, во нашето истражување, сакавме да ја определиме концентрацијата на саливарните електролити и во двата типа на лачење на плунка.

Натриумот е еден од најзначајните екстрацелуларни електролити во човековиот организам. По пат на ултрафилтрација, натриумот од крвната плазма, пристигнува во плунката и претставува еден од значајните електролити на саливарниот секрет. Во нашето

истражување, анализата на фреквенции добиени за натриум во нестимулирана и стимулирана плунка, покажа неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9794$; $p=0,0239$ vs. $W=0,9682$; $p=0,0015$; поради што, во анализата беа користени непараметриски тестови (Графикон 2).

Со Mann-Whitney U тестот, утврдивме дека не постои сигнificantna разлика помеѓу двата пола, во однос на нивото на натриум во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 3 и Графикон 3). Врз основа на оваа статистичка анализа, сметаме дека полот не влијае врз референтните вредности на натриум, ниту во нестимулираната, ниту пак во стимулираната плунка.

Просечната вредност на натриум во нестимулираната плунка кај мажите изнесуваше $12,19 \text{ mmol/l}$, додека пак во стимулираната $22,98 \text{ mmol/l}$; кај испитаниците од женскиот пол, просечната вредност на натриум во нестимулираната плунка изнесуваше $11,90 \text{ mmol/l}$, додека пак во стимулираната плунка $22,90 \text{ mmol/l}$. Статистичката анализа направена со Wilcoxon Signed Ranks Test покажа дека во стимулираната плунка и кај испитаниците од машки и кај испитаниците од женски пол, просечната вредност на натриум е значително поголема ($p=0.00001$) во споредба со просечната вредност на натриум во нестимулираната плунка (Табела 4, Графикон 4 и 5). Соодветно на добиените резултати кај двата пола, регистрираме статистички сигнificantna разлика во концентрацијата на натриум кај вкупниот број на испитаници, односно, во стимулираната плунка на испитаниците, просечната вредност на натриум беше статистички сигнificantно поголема за Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=10,624$; $p=0,00001$ (Табела 4 и Графикон 6) во споредба со нестимулираната плунка.

Добиените резултати во нашето истражување за поголеми просечни вредности на натриум во стимулираната плунка, се во согласност со резултатите на Thaysen^[15] и Dawes^[81,82]. Во текот на стимулираното лачење на плунката, примарниот секрет на плунката, создаден во ацинусниот лumen, со поголема брзина поминува низ системот на собирни и одводни каналчиња на плунковните жлезди. Како резултат на брзиот проток на примарниот секрет, можноста за реапсорција на натриумот од саливарните дуктуси е намалена, поради што во дефинитивната плунка, која се излачува во оралната празнина, регистрираме поголема концентрација на натриум.

Од интерес во истражувањето беше да се определи влијанието на возраста врз просечната вредност на саливарните електролити. За таа цел беше направена анализа со Spearman Rank Order Correlations, при што, утврдивме дека во нестимулирана плунка постоеше несигнификантна позитивна линеарна корелација ($R_{(150)}=0,135$; $p=0,098$), а во стимулирана плунка постоеше несигнификантна негативна линеарна корелација ($R_{(150)}=-0,049$; $p=0,553$). Врз основа на оваа анализа, утврдивме дека возраста не влијае врз просечните вредности на натриум ниту во нестимулираната, ниту во стимулираната плунка (Табела 5, Графикон 7 и 8).

Анализата на фреквенции добиени за калиумот – K (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9648$; $p=0,0007$ vs. $W=0,9782$; $p=0,0172$ (Графикон 9).

Карактеристично за калиумот е дека претставува интраклеточен електролит, додека пак за плунката е карактеристично, дека претставува телесна течност во човековиот организам со најголема концентрација на калиум. Под дејство на алдостеронот, којшто има значајно влијание врз контролата на секреција на плунката, натриумот се реапсорбира од примарната плунка, а за сметка на тоа, калиумот се излачува во системот на собирни и одводни каналчиња. Тоа е причина за дефинитивната плунка да биде телесна течност со најголема концентрација на калиум.

Во нашата студија, регистриравме дека не постои статистички значајна разлика на просечната вредност на калиум помеѓу нестимулираната и стимулираната плунка кај испитаниците од машки пол. Кај испитаниците од женски пол регистриравме статистички значително поголеми вредности на калиум во стимулираната плунка, во споредба со вредностите во нестимулираната плунка. Сличен беше и резултатот од статистичката анализа за разликите во вредностите на калиум за вкупниот број на испитаници (Табела 7, Графикон 11, 12 и 13).

Иако врз основа на Wilcoxon Signed Ranks Test кај испитаниците од женски пол, како и кај вкупниот број на испитаници, постои статистички значајна разлика помеѓу вредноста на калиум во нестимулирана и стимулирана плунка, сепак, доколку нумерички ги разгледаме вредностите, ќе забележиме дека оваа разлика не влијае значајно врз

определувањето на просечните вредности на овој електролит во плунка кај различни испитаници. Имено, просечната вредност во нестимулирана плунка кај женската популација изнесува 17,34 mmol/l, додека пак во стимулираната плунка, кај овој пол, вредноста изнесува 18,77 mmol/l. Уште помала е разликата помеѓу вредноста на калиум во нестимулирана и стимулирана плунка кај вкупниот број на испитаници, односно, во нестимулираната плунка, вредноста на калиумот изнесува 18,43 mmol/l, додека пак во стимулираната плунка, вредноста на калиумот изнесува 19,15 mmol/l.

Анализирајќи ги резултатите за влијанието на возраста врз концентрацијата на калиумот во плунката, со Spearman Rank Order Correlations, утврдивме постоење на сигнификантно позитивна линеарно слаба корелација помеѓу возраста и концентрацијата на калиум само во нестимулираната плунка ($R_{(150)}=0,195$; $p=0,017$) (Табела 8, Графикон 14).

Земајќи го предвид фактот дека во нашето истражување вклучивме испитаници на возраст од 25 до 45 години и утврдивме слаба линеарна корелација помеѓу возраста и концентрацијата на калиум во нестимулираната плунка, сметаме дека е потребно да се направат дополнителни истражувања, во кои ќе се вклучат испитаници со поголема разлика во возраста, за дефинитивно утврдување на корелацијата помеѓу возраста и концентрацијата на калиум во плунка. Нашите резултати се во согласност со резултатите добиени во истражувањето на Chen^[94], а се спротивни на резултатите добиени од Turner^[95] и Nauntofte^[96].

Анализата на фреквенции добиени за хлор – Cl (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на утврдените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9415$; $p=0,00001$ vs. $W=0,9581$; $p=0,0002$ (Графикон 15). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа беа применети непараметриски тестови за споредба на нивото на Cl помеѓу: а) мажите и жените поединечно, во нестимулирана, односно во стимулирана плунка, како и б) помеѓу двета пола, само во нестимулирана, односно стимулирана плунка (Табела 9-10 и Графикон 16-19).

Добиените резултати во нашето истражување за концентрациите на хлор во плунката, покажаа дека не постои статистички значајна разлика помеѓу просечните вредности на овој електролит во плунка, кај машката и женската популација, и во

нестимулираната за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,3082$; $p=0,7579$; и во стимулираната за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,2518$; $p=0,8011$ (Табела 9, Графикон 16).

Споредбата помеѓу нестимулирана/стимулирана плунка во однос на нивото на хлор кај нашите испитаници беше направена со Wilcoxon Signed Ranks Test. Нашите резултати покажаа дека постојат статистички сигнификантно поголеми просечни вредности на хлор во стимулираната плунка, кај машката популација, кај женската популација и кај вкупниот број на испитаници, во споредба со просечните вредности на хлор во нестимулираната плунка (Табела 10, Графикон 17, 18, 19). Нашите резултати се во согласност со резултатите прикажани во истражувањата на Pedersen^[97] и Chen^[94].

Резултатите коишто ги добивме за просечните вредности на хлор во нестимулираната и стимулираната плунка, кај нашите испитаници, се аналогни на резултатите коишто ги добивме за просечните вредности на натриум. Со оглед дека јоните на хлор при различни метаболички биохемиски и физиолошки процеси во човековиот организам, ги следат јоните на натриум, логични се резултатите за просечните вредности на хлор во двата вида на излачена плунка. Резултатите прикажани на Табела 11 и Графикон 20, укажуваат дека не регистрираме сигнификатна линеарна корелација помеѓу возраста и нивото на хлор кај нашите испитаници. И овие резултати се аналогни на резултатите коишто ги добивме за поврзаноста помеѓу возраста и концентрацијата на хлор во плунката.

Плунката е заситена со калциум, фосфати и хидроксилни јони, коишто се јони кои влегуваат и во состав на цврстата забна супстанца. Овие јони се одговорни за создавање на цврсти минерални депозити на забите (забен камен), но и за заштита на забите од појава на ерозии и кариес.

Анализата на фреквенции добиени за калциумот – Ca (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9648$; $p=0,0007$ vs. $W=0,9782$; $p=0,0172$. Согласно дистрибуцијата, во анализата беа користени непараметриски тестови (Графикон 21).

Во нестимулираната плунка, нивото на Ca кај мажите изнесуваше $0,38\pm0,10$ mmol/L, а кај жените $0,36\pm0,10$ mmol/L. За $p>0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу двета пола во однос на нивото на Ca во нестимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=1,0168$;

$p=0,3092$. Мажите споредено со жените, имаа несигнификантно повисоко ниво на Ca во нестимулирана плунка (Табела 12 и Графикон 22).

Во стимулираната плунка, нивото на Ca кај мажите изнесуваше $0,66\pm0,15$ mmol/L, а кај жените $0,63\pm0,17$ mmol/L. За $p>0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двата пола во однос на нивото на Ca за Mann-Whitney U Test $Z=1,6747$; $p=0,0940$. Мажите споредено со жените, имаа несигнификантно повисоко ниво на Ca во стимулирана плунка (Табела 12 и Графикон 22).

На Табела 13 и Графиконите 23, 24 и 25 се прикажани просечните вредности на калциумот во нестимулирана и стимулирана плунка, кај мажите, жените и кај вкупниот број на испитаници. Од табелата и Графиконите може да се регистрира дека во стимулираната плунка, просечните вредности на саливарниот калциум се сигнификантно поголеми, во споредба со просечните вредности на саливарниот калциум во нестимулираната плунка.

Во нашето истражување регистриравме релативно ниски вредности на саливарниот калциум и во нестимулирана и во стимулирана плунка, споредено со резултатите од други истражувања^[6,87,98]. Методата со којашто во нашата студија го определувавме калциумот е јон-селективна електрода. Со оваа метода се определува концентрацијата на јонизираната форма на калциум, присутна во плунката. Во податоците од литературата најчесто е определуван вкупен калциум со некоја од спектрофотометриските методи. При спектрофотометриското определување на калциумот, се определува вкупниот калциум присутен во плунка, во којшто припаѓа и јонизираниот калциум и калциумот којшто е поврзан со различни саливарни протеини. Поради тоа, релативно ниските саливарни концентрации на калциум коишто ги добивме во нашето истражување, сметаме дека се должат на користената метода, односно јон-селективната електрода за определување на калциумот во плунка.

Анализата за корелацијата помеѓу концентрацијата на саливарниот калциум и возраста, беше направена со Spearman Rank Order Correlations, при што беше утврдено дека постои сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација ($R_{(150)}=0,185$; $p=0,023$) помеѓу возраста и нивото на саливарен калциум само во нестимулираната плунка (Табела 14, Графикон 24). Имено, регистриравме дека со зголемување на возраста на испитаниците, се зголемува и нивото на калциум во нестимулираната плунка. Во литературата, во повеќе

трудови се испитувала поврзаноста помеѓу возраста и концентрацијата на калциум во плунка. Нашите резултати се совпаѓаат со наодите на Andjelski^[98].

Во нашето истражување, единствено концентрацијата на фосфатите беше определувана спектрофотометриски, користејќи ја методата PHOSPHOMOLYBDATE/UV, бидејќи, апаратот којшто го користевме во нашето истражување содржеше јон-селективни електроди за четирите електролити во плунка: натриум, калиум, хлор и калциум. Тргнувајќи од податоците во литературата^[6] за поголемите концентрации на фосфатите во плунката, во споредба со крвната плазма, а за попрецизно определување на концентрацијата на саливарните фосфати, колекционираната плунка ја разредувавме 1:2.

Фреквенцијата на добиените вредности за фосфати (mmol/L) во нестимулирана и стимулирана плунка, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk: $W=0,9024$; $p=0,00001$ vs. $W=0,9336$; $p=0,00001$. Во понатамошната анализа беа користени соодветни непараметриски тестови (Графикон 25).

Во нестимулираната плунка, нивото на фосфати кај мажите изнесуваше $6,31\pm2,67$ mmol/L, а кај жените $4,73\pm2,15$ mmol/L. За $p<0,05$, беше согледано дека мажите споредено со жените имаат сигнификантно повисоко ниво на фосфати во нестимулирана плунка за Mann-Whitney U Test: $Z=3,8116$; $p=0,0001$ (Табела 15 и Графикон 26).

Во стимулираната плунка, нивото на фосфати кај мажите изнесуваше $3,92\pm1,57$ mmol/L, а кај жените $3,20\pm1,16$ mmol/L. Анализата во стимулирана плунка укажа дека, за $p<0,05$, мажите имаат сигнификантно повисоко ниво на фосфати споредено со жените за Mann-Whitney U Test: $Z=3,8116$; $p=0,0001$ (Табела 15 и Графикон 26).

На Табела 16 и Графикони 27, 28 и 29, се прикажани резултатите на просечните вредности на фосфатите во нестимулираната и стимулираната плунка кај машката и женската популација, како и кај вкупниот број на испитаници. За разлика од просечните вредности на сите до сега анализирани саливарни електролити, просечните вредности на саливарните фосфати во стимулираната плунка се сигнификантно пониски, во споредба со овие вредности во нестимулираната плунка. Резултатите од нашето истражување се во согласност со резултатите добиени во истражувањето на Ping Wang^[99], а спротивни на резултатите добиени од страна на Pedersen^[97]. Сметаме дека со зголемување на лачењето на плунката, се намалува концентрацијата на вкупните фосфати во плунка, а се зголемува pH

на плунката и вкупната концентрација на бикарбонати. Во нашето истражување, ја определувавме концентрацијата на вкупните фосфати во нестимулирана и стимулирана плунка. Но, во плунката се присутни различни pH- зависни форми на фосфати. Со зголемувањето на pH вредноста на плунката, има промени во концентрацијата во различните pH- зависни форми на саливарните фосфати: дихидроген фосфат ($H_2PO_4^{1-}$), моногидроген фосфат (HPO_4^{2-}) и фосфат (PO_4^{3-}). Се намалува концентрацијата на дихидроген фосфат ($H_2PO_4^{1-}$), незначително се зголемува концентрацијата на моногидроген фосфат (HPO_4^{2-}), а значително се зголемува концентрацијата на фосфатот (PO_4^{3-}). Повеќекратното зголемување на концентрацијата на фосфатот (PO_4^{3-}) има големо значење за одржување на интегритетот на цврстите забни супстанции^[6].

Во нашето истражување беше направена анализа на меѓусебната поврзаност на возраста со нивото на фосфати во нестимулирана и стимулирана плунка (Табела 17 и Графикон 30). Анализата со Spearman Rank Order Correlations покажа дека за $p<0,05$, помеѓу возраста и нивото на фосфати (mmol/L) во нестимулирана плунка постоеше сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација ($R_{(150)}=0,164$; $p=0,045$). За $p<0,05$, помеѓу возраста и нивото на фосфати (mmol/L) во стимулирана плунка постоеше сигнификантна позитивна линеарна слаба корелација ($R_{(150)}=0,195$; $p=0,017$). Позитивната корелација според Spearman Rank Order Correlations, укажува дека и во нестимулираната и во стимулираната плунка, со зголемување на возраста, значително се зголемува и нивото на саливарните фосфати.

Во повеќе студии^[83,100,101] во кои е определувана концентрацијата на саливарните електролити, предмет на интерес било да се определи корелацијата помеѓу возраста и просечните вредности на калциумот и фосфатите. Како и во нашата студија, така и во овие студии, била утврдена позитивна корелација помеѓу возраста и просечните вредности на калциумот и на фосфатите во плунка. Зголемувањето на просечните вредности на калциумот и на фосфатите во плунка, со напредување на возраста, сметаме дека се должи на процесите во човековиот организам коишто доведуваат до намалување на густината на коскената маса, а се карактеристични за понапредната возраст, како и на различни ревматоидни заболувања кои ја афектираат адултната популација. Потврда за овој наш став се и податоците од литературата до коишто дојдовме^[83,100,101].

Во рамките на истражувањето, беше анализирана предиктивната улога на полот и возраста за нивото на саливарните електролити во нестимулирана и стимулирана плунка.

Бинарната линеарна регресиона анализа за утврдување на предиктивната улога на полот за нивото на саливарните електролити укажа дека, за $p<0,05$, полот е сигнификантен предиктор за нивото на К во нестимулирана плунка како и за нивото на фосфати и во нестимулирана и во стимулирана плунка (Табела 18).

Бинарната линеарна регресиона анализа за утврдување на предиктивната улога на возраста за нивото на саливарните електролити укажа дека: за $p<0,05$, возрастта е сигнификантен предиктор за нивото на: К, Са и фосфати во нестимулирана плунка (Табела 19).

Дополнително, полот и возраста кои со бинарната линеарна регресиона анализа беа докажани како сигнификантни предиктори за нивото на К во нестимулирана плунка како и за нивото на фосфати во нестимулирана плунка (Табела 18-19) беа ставени во модел на мултиплла линеарна регресиона анализа, со цел утврдување на нивната независност како предиктори (Табела 20).

Мултиплата регресиона анализа како независен значаен предиктор за калиумот и за фосфатите во нестимулираната плунка го издвои полот (Табела 20). Како независен значаен предиктор, утврден со мултиплата регресиона анализа, машкиот пол го зголемува нивото и на калиум и на фосфати во нестимулираната плунка.

Сумарната анализа на добиените просечни вредности на саливарните елктролити во стимулираната и нестимулираната плунка кај нашите испитаници, укажа дека јоните на натриум, калиум, хлор и калциум се со значително поголеми концентрации присутни во стимулираната плунка. Отстапување од овој податок регистриравме само за фосфатните јони. Имено, просечната вредност на фосфатните јони во стимулираната плунка е сигнификантно помала во споредба со просечната вредност на овие јони во нестимулираната плунка.

Објаснувањето за регистрираните повисоки концентрации на четирите (Na , K , Cl и Ca) електролити во стимулираната плунка го поткрепуваме со добро утврдениот механизам на секреција на плунковниот секрет. Во првата фаза на секреција, ултрафилтрација на крвната плазма, во ацинусниот лumen на плунковните жлезди се создава секрет-примарна плунка, која според концентрацијата на електролити е изотонична со крвната плазма. Тоа значи дека концентрацијата на натриум, калиум и хлор во примарната плунка е подеднаква со нивната концентрација во крвната плазма и изнесува: $\text{Na}-145\text{mmol/L}$; $\text{K}-4\text{mmol/L}$; $\text{Cl}-100\text{mmol/L}$ ^[6]. Како што примарната плунка од ацинусниот лumen се транспортира низ системот на собирни и одводни каналчиња, така доаѓа до реапсорпција на натриумот и хлорот од примарната плунка. Калиумот не се реапсорбира, туку делумно ресорбиралиот натриум бива заменет со калиум. Затоа дефинитивната плунка е хипотоничен секрет во споредба со крвната плазма, односно содржи пониска концентрација на натриум и хлор во споредба со крвната плазма. Ова не се однесува на калиумот. Имено, калиумот е со поголема концентрација во дефинитивната плунка, во споредба со неговата концентрација во крвната плазма.

Различни фактори на стимулација можат да влијаат и да го золемат количеството на излачена плунка. Во нашата студија користевме механичка стимулација, односно на испитаниците им дававме гума за цвакање, со што добивавме значително поголемо количество на излачена плунка. Во текот на стимулираното лачење на плунка, примарната плунка забрзано поминува низ системот на одводните каналчиња. Поради брзиот проток на примарната плунка низ системот на одводни каналчиња, процесот на реапасорпција на електролитите од примарната плунка е помалку ефикасен во споредба со процесот на реапсорпција на електролитите кога примарната плунка бавно се движи низ системот на одводни каналчиња. Сметаме дека сигнификантно зголемените вредности на саливарните електролити во стимулираната плунка кај испитаниците вклучени во нашата студија, се должат на описаните процеси кои се одвиваат во системот на собирни и одводни каналчиња, при стимулирано лачење на плунката.

Врз квалитативните карактеристики на излачената плунка влијаат различни фактори. Со зголемување на количеството на излачена плунка се зголемува pH на плунката и концентрацијата на одредени составни компоненти на плунката (протеини, натриум,

хлориди, бикарбонати), додека пак на други составни компоненти се намалува (магнезиум, фосфати).

Кога лачењето на плунката се одвива непречено и константно, составот на плунката зависи од должината на стимулацијата. Различен е составот на плунката која е излачена за времетраење на стимулација од 2 минути и за времетраење на стимулација од 10 минути. На пример, концентрацијата на бикарбонатите прогресивно се зголемува со должината на стимулацијата. Наспроти тоа, концентрацијата на хлориди по првичното кратко зголемување, со должината на стимулацијата се намалува. Составот на плунката, исто така, зависи и од тоа дали одредена жлезда е стимулирана во претходниот час.

Различни стимули имаат ефект врз составот на плунката, пред се поради нивниот ефект врз брзината на лачење на плунка. При тестирање на влијанието на четирите различни вкусови дразби (кисело, солено, горчливо и благо) врз лачењето на паротидната плунка, утвредено е дека тие не влијаат врз составот на електролити во плунката. Но сепак, утврдено е дека стимулација на лачење со солен вкус, ја зголемува протеинската секреција во паротидната плунка. Потврдено е дека и другите вкусови дразби влијаат врз концентрацијата и видот на саливарните протеини. Дразба на рецепторите со кисел вкус предизвикува најголемо количество на излачена плунка и предизвикува алкализација на плунковниот секрет. Порано се претпоставуваше дека тоа е корисна адаптација на природата на стимулусот. Но, денес со сигурност се знае дека вредноста на pH на плунката зависи од количеството на излачена плунка а не зависи од природата на стимулусот.

Познавајќи ги сите овие фактори кои влијаат врз квантитативните и квалитативните карактеристики на плунката, оваа студија ја спроведовме во строго контролирани услови. Сите испатаници кои беа вклучени во студијата, претходно беа инструктирани за начинот на однесување (консумирање на храна, пијалоци, цигари итн.) еден ден и непосредно пред колекцијата на плунка. Целта на овие инструкции беше максимално да го намалиме влијанието на различни фактори кои можат да влијаат врз квантитативните и квалитативните карактеристики на плунката која беше предмет на нашето истражување. Сепак, максимално контролирани услови е речиси невозможно да се воспостават, со оглед дека определени фактори за кои се смета дека не влијаат врз секрецијата на плунка, можат да ги менуваат квалитативните и квантитативните карактеристики на плунковниот секрет.

Такви фактори се позиција на телото при колекција на плунка, изложеност на светлина, присуство на други личности во близина на индивидуата која донира плунка итн.

Поради наведените фактори, варијациите од најниските до највисоките саливарни концентрации на електролитите, се навистина големи, како што се прикажани на следнава табела:

Табела 1: Варијации на концентрациите на саливарните електролити

Натриум	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација	Минимум (min)	Максимум (max)
Нестимулирана	150	12,05	4,47	3,80	22,94
Стимулирана	150	22,94	6,97	8,45	38,74
Калиум					
Нестимулирана	150	18,43	3,68	10,34	29,41
Стимулирана	150	19,15	3,00	13,17	28,72
Хлор					
Нестимулирана	150	5,99	3,23	1,28	15,99
Стимулирана	150	11,95	5,29	2,06	32,59
Калциум					
Нестимулирана	150	0,37	0,10	0,17	0,58
Стимулирана	150	0,64	0,16	0,28	0,97
Фосфати					
Нестимулирана	150	5,53	2,54	2,12	10,90
Стимулирана	150	3,57	1,43	1,23	7,50

Варијациите на просечните вредности на овие електролити во крвната плазма се далеку помали, затоа што станува збор за телесна течност која циркулира во затворен систем на крвни садови и врз нејзиниот квалитативен состав влијаат значително помал број на фактори, во споредба со плунката која е телесна течност, која се излачува во оралната празнина, односно во надворешна средина. Овие податоци задолжително треба да ги имаме предвид при определување на референтните вредности на саливарните електролити. Имено, и резултатите добиени во оваа студија го потврдија влијанието на различни дополнителни фактори коишто не можат да бидат до крај контролирани, а влијаат врз варијациите на концентрациите на саливарните електролити. Исто така, резултатите коишто ги добивме во спроведеното истражување, недвосмислено укажуваат на постоење на значителни разлики помеѓу концентрацијата на саливарните електролити во нестимулираната и стимулираната плунка. Варијациите во концентрациите на саливарните електролити се поголеми во стимулираната плунка, во споредба со нестимулираната плунка. Поради тоа, препорачуваме да се колекционира нестимулирана плунка за определување на концентрацијата на саливарните електролити.

Врз основа на анализата на достапната литература и врз основа на резултатите од нашата студија, ги предлагаме следните референтни вредности за саливарните концентрации на електролитите во нестимулирана плунка:

Табела 2: Предложени референтни вредности на саливарните електролити

ЕЛЕКТРОЛИТИ (mmol/l)	НАЈНИСКА РЕФЕРЕНТНА ВРЕДНОСТ	НАЈВИСОКА РЕФЕРЕНТНА ВРЕДНОСТ
Натриум	3.80	22.94
Калиум	10.34	29.41
Хлор	1.28	15.99
Калциум	0.17	0.58
Фосфати	2.12	10.90

Овие препорачани вредности, се однесуваат и за машката и за женската популација. Независно што со мултиплата регресиона анализа утврдивме дека полот има влијание врз концентрацијата на калиумот и на фосфатите во нестимулираната плунка, сепак, заради големиот распон на варијациите којшто го предлагаме, сметаме дека полот не е фактор којшто би влијаел врз овие вредности.

Една од зацртаните цели во нашето истражување беше да се укаже на значењето на саливарните електролити за одржувањето на оралната хомеостаза.

Калиумот и фосфатите играат клучна улога во процесите на минерализација и реминерализација на цврстите забни структури. Реминерализацијата на емајлот на забот е значајна за оралното, односно денталното здравје поради повеќе причини. Најпрво, денталниот кариес, кој иницијално започнува како кариес на емајлот на забот, претставува заболување кое е застапено кај скоро секоја индивидуа во модерното општество. Иако реминерализацијата на емајлот е потпомогната од најразлични раствори и пасти за реминерализација, сепак, реминерализацијата преку електролитите присутни во плунката игра централна улога во процесот на лекување на веќе настанатата штета на емајлот на забот, за време на активноста на кариозната лезија, или пак по нејзиното санирање^[102]. Секако, не смееме да го игнорираме и фактот дека фосфатите влегуваат во составот на фосфатниот пуфер, преку кој директно се вклучени и во процесите на регулирање на ацидобазната рамнотежа на плунката.

Калиумот има влијание врз вирулентноста на оралниот микробиом, особено при пародонтална болест, истовремено алтерирајќи го имуниот одговор на гингивалниот епител, зголемувајќи ја продукцијата на TNF-alpha и намалувајќи ја експресијата на IL-6 и антимикробниот пептид human beta-defensin 3 (hBD-3). Зголеменото ниво на калиум е проследено со зголемување на вирулентноста на пародонтопатогените микроорганизми, а тоа влијае на влошувањето на прогнозата на пародонталната болест^[103].

Значењето на натриумот и хлорот за оралното здравје е од аспект на перцепција на вкусовите дразби, а е тесно поврзано со хипотоничноста на дефинитивната плунка, во споредба со крвната плазма. Имено, ако плунката има иста концентрација на Na^+ и Cl^- како и крвната плазма, тогаш не би можеле да се почувствуваат ниските концентрации на сол, која се внесува преку исхраната^[6].

Главната хипотеза во нашето истражување беше: Постои разлика помеѓу концентрацијата на електролитите во нестимулираната и стимулираната плунка. Хипотезата ја потврдуваме преку статистичката анализа направена со Wilcoxon Signed Ranks тестот, за сите саливарни електролити кои ги испитувавме во оваа студија.

Првата дополнителна хипотеза во нашето истражување беше: Концентрацијата на калиумот е повисока во нестимулираната плунка во споредба со концентрацијата на натриумот. Хипотезата ја потврдуваме, со оглед на добиените резултати во нашата студија, каде што концентрацијата на калиум во нестимулираната плунка изнесува 18,43 mmol/l, а концентрацијата на натриум во нестимулираната плунка изнесува 12,05 mmol/l.

Втората дополнителна хипотеза во нашето истражување беше: Концентрациите на натриум, калциум и хлор во стимулирана плунка, се повисоки во споредба со нивните концентрации во нестимулирана плунка. Хипотезата ја потврдуваме, преку статистичката анализа направена со Wilcoxon Signed Ranks тестот за концентрациите на: натриум, калциум и хлор, кои беа статистички сигнификантно повисоки во стимулираната плунка во споредба со нестимулираната плунка.

Третата дополнителна хипотеза во нашето истражување беше: Концентрацијата на фосфатите е повисока во нестимулирана плунка, во споредба со концентрацијата на фосфатите во стимулирана плунка. Хипотезата ја потврдуваме, бидејќи, според статистичката анализа на добиените резултати, потврдивме сигнификантно повисоки концентрации на саливарните фосфати во нестимулираната плунка.

Четвртата дополнителна хипотеза во нашето истражување беше: Не постои корелација помеѓу возраста и концентрацијата на саливарните електролити во нестимулираната и стимулираната плунка. Хипотезата ја отфрламе, бидејќи бинарната линеарна регресиона анализа утврдување на предиктивната улога на возраста за нивото на саливарните електролити, укажа дека возраста е сигнификантен предиктор за нивото на: калиум, калциум и фосфати во нестимулираната плунка.

8.ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на статистичката анализа на добиените резултати во нашето истражување ги донесовме следните заклучоци:

1.Постојат големи физиолошки варијации во концентрацијата на саливарните електролити кај различни испитаници.

2.Просечните вредности на јоните на натриум, калиум, хлор и калциум се со значително поголеми концентрации присутни во стимулираната плунка, во споредба со нестимулираната плунка.

3.Просечната вредност на фосфатните јони во нестимулираната плунка е сигнификантно поголема, во споредба со просечната вредност на овие јони во стимулираната плунка.

4.Постојат голем број на фактори кои влијаат на просечните вредности на концентрацијата на саливарните електролити, како во нестимулирана, така и во стимулирана плунка. Покрај тоа, варијациите во концентрациите на саливарните електролити се поголеми во стимулираната плунка, отколку во нестимулираната плунка. Токму затоа, препорачуваме да се колекционира нестимулирана плунка за определување на концентрацијата на саливарните електролити.

5.Просечните вредности на саливарните електролити во нестимулирана плунка изнесуваат: Na – 12.05 mmol/l, K – 18.43 mmol/l, Cl – 5.99 mmol/l, Ca – 0.37 mmol/l и фосфати – 5.53 mmol/l; додека пак, во стимулираната плунка изнесуваат: Na – 22.94 mmol/l, K – 19.15 mmol/l, Cl – 11.95 mmol/l, Ca – 0.64 mmol/l и фосфати – 3.57 mmol/l.

6.Вредностите за саливарните електролити, кои ги регистрираме во нашето истражување, во нестимулираната плунка ги препорачуваме како референтни вредности, и тоа: натриум (3.80 - 22.94 mmol/l), калиум (10.34 - 29.41 mmol/l), хлор (1.28 - 15.99 mmol/l), калциум (0.17 - 0.58 mmol/l) и фосфати (2.12 - 10.90 mmol/l).

7.Саливарните електролити имаат значајна улога во одржувањето на оралната хомеостаза. Учествуваат во процесите на минерализација и реминерализација на цврстата забна супстанца, во перцепцијата на вкусовите дразби, во одржувањето на ацидобазната рамнотежа во оралната празнина и одржувањето на интегритетот на оралните структури.

9.КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- 1.Edgar M., Dawes C., O'Mullane D. Saliva and oral health (fourth edition). Stephen Hawkson Limited, 2012:(1-3, 37-54).
2. Ghannam MG, Singh P. Anatomy, Head and Neck, Salivary Glands. [Updated 2021 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538325/>
3. Amano O, Mizobe K, Bando Y, Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands: -overview of the Japan salivary gland society-sponsored workshop-. *Acta Histochem Cytochem.* 2012;45(5):241-250. doi:10.1267/ahc.12013
- 4.Nanci A. Ten Cate's Oral Histology. Elsevier (Canada), 2016: (539,551).
- 5.Brazen B, Dyer J. Histology, Salivary Glands. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31869152.
- 6.Ивановски Ђ, Пешевска С, Дирјанска К, Ристоска С. Орална биохемија и физиологија. Стоматолошки факултет – Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, 2022: (15, 18-21, 25, 51-52, 54).
7. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes. *J Clin Imaging Sci.* 2018;8:47.
8. Kay RN. The effects of stimulation of the sympathetic nerve and of adrenaline on the flow of parotid saliva in sheep. *J Physiol.* 1958;144(3):476-489. doi:10.1113/jphysiol.1958.sp006114
9. Feron, G. Unstimulated saliva: Background noise in taste molecules. *J Texture Stud.* 2019; 50: 6– 18. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12369>
10. Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life.* 2009;2(3):303-307.
11. Froehlich DA, Pangborn RM, Whitaker JR. The effect of oral stimulation on human parotid salivary flow rate and alpha-amylase secretion. *Physiol Behav.* 1987;41(3):209-217. doi:10.1016/0031-9384(87)90355-6
- 12.Pavlov I P. The Work of the Digestive Glands, 2nd English edition. London: Griffin, 1910.

- 13.Pickerill H P. The Prevention of Dental Caries and Oral Sepsis. London: Baillibre, Tindall and Cox, 1912:(9).
14. Yusuke I, Hiroshi NC, Yoshizaki M, Gen P. Evidence for the osmotic flow across dog submaxillary gland epithelia as a cause of salivary secretion. *The Japanese Journal of Physiology*. 1973; 23(6): 635–644. DOI: 10.2170/jjphysiol.23.635 [PubMed: 4546265]
- 15.Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide in human parotid saliva. *American Journal of Physiology*. 1954; 178(1):155–159. [PubMed: 13180731]
16. Young J, Schögel E. Micropuncture investigation of sodium and potassium excretion in rat submaxillary saliva. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1966; 291(1):85–98. DOI: 10.1007/BF00362654
- 17.Silva P, Stoff J, Field M, Fine L, Forrest J, Epstein F. Mechanism of active chloride secretion by shark rectal gland: role of Na-K-ATPase in chloride transport. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1977; 233(4):F298–F306. DOI: 10.1038/ki.1996.224
- 18.Catalán AM, Nakamoto T, Melvin EJ. The salivary gland fluid secretion mechanism. *The Journal of Medical Investigation*. 2009; 56(Supplement):192–196. DOI: 10.2152/jmi.56.192 [PubMed: 20224180]
- 19.Novak I, Young J. Two independent anion transport systems in rabbit mandibular salivary glands. *Pflügers Archiv*. 1986; 407(6):649–656. DOI: 10.1007/BF00582647 [PubMed: 3797220]
- 20.Martinez J, Cassity N. Effect of transport inhibitors on secretion by perfused rat submandibular gland. *The American journal of physiology*. 1983; 245(5 Pt 1):G711–6. DOI: 10.1016/j.anchoralbio. 2010.06.012 [PubMed: 6314825]
- 21.Evans RL, Park K, Turner RJ, Watson GE, Nguyen HV, Dennett MR, Hand AR, Flagella M, Shull GE, Melvin JE. Severe impairment of salivation in $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ cotransporter (NKCC1)-deficient mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(35):26,720–26,726. DOI: 10.1074/jbc.M003753200
22. Ogawa Y, Fernley R, Ito R, Ijuhin N. Immunohistochemistry of carbonic anhydrase isozymes VI and II during development of the rat salivary glands. *Histochemistry and Cell Biology*. 1998; 110(1):81– 88. DOI: 10.1007/s004180050268 [PubMed: 9681693]

23. Peña-Münzenmayer G, Catalán MA, Kondo Y, Jaramillo Y, Liu F, Shull GE, Melvin JE. Ae4 (Slc4a9) anion exchanger drives Cl⁻ uptake-dependent fluid secretion by mouse submandibular gland acinar cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2015; 290(17):10,677–10,688.
24. Peña-Münzenmayer G, George TA, Shull EG, Melvin EJ, Catalán AM. Ae4 (Slc4a9) is an electroneutral monovalent cation-dependent Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger. *Journal of General Physiology*. 2016; 147(5):423–436. DOI: 10.1085/jgp.201611571 [PubMed: 27114614]
25. Frizzell R, Hanrahan J. Physiology of epithelial chloride and fluid secretion. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012; 2(6):a009,563.doi: 10.1101/cshperspect.a009563
26. Nguyen HV, Stuart-Tilley A, Alper SL, Melvin JE. Cl⁻/HCO₃⁻ exchange is acetazolamide sensitive and activated by a muscarinic receptor-induced [Ca²⁺]_i increase in salivary acinar cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004; 286(2):G312–G320. DOI: 10.1016/j.ceca.2014.01.005 [PubMed: 12958022]
27. Roussa E. Channels and transporters in salivary glands. *Cell and Tissue Research*. 2011; 343(2):263–287. DOI: 10.1007/s00441-010-1089-y [PubMed: 21120532]
28. Schneyer L. H., Levin L. K. Rate of secretion by exogenously stimulated salivary gland pairs of man. *J. appl. Physiol.* 1955(7): 609-613.
29. Gore J. T. Saliva and enamel decalcification. *J. dent. Res.* 1938(17):69-74.
30. DeAlmeida P, Gregio A, Machado M, Lima A, Azevedo O. Saliva composition and function: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract.* 2008; 9(3): 72-80.
31. El-Samarrai S. Major and trace elements contents of permanent teeth and saliva among a group of adolescents in relation to dental caries, gingivitis and mutans streptococci (in vitro and in vivo study). Ph. D. thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2001.
32. Suddick R, Hyde R, Feller R. Salivary water and electrolytes and oral health. In: Menaker L. The biologic basis of dental caries. Chapter 4. Haper and Row, Hager stone, Maryland. 1980; 11: 132-147.
33. Shannon I, Feller R. Parotid saliva flow rate, calcium, phosphorus and magnesium concentrations in relation to dental caries experience in children. *Pediatric Dent*. 1979; 1: 6-20.

- 34.Lagerlof F, Lindqvist L. A method for determining concentrations of calcium complexes in human parotid saliva by gel filtration. *Arch Oral Biol.* 1982; 27: 735- 738.
- 35.Kullaa-Mikkonen A, Tenovuo J, Sorvari T. Changes in composition of whole saliva in patients with fissured tongue. *Scand J Dent Res.* 1985; 93: 522-528.
- 36.Obry F, Belcourt A, Frank R. Biochemical study of whole saliva from children with chronic renal failure. *J of Dent for Children*, 1987; 54(6): 429-432.
- 37.Al-Jaafery R. Dental findings with salivary physical and biochemical analysis in patients with salivary upper gastrointestinal disorder. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 1999.
- 38.Sulaiman A. Quantitative measurement of urea content in saliva, acquired pellicle and dental plaque in relation to dental caries susceptibility in human adults. Master thesis submitted to the College of Dentistry, University of Baghdad, 2000.
- 39.Al-Nowaiser A, Roberts G, Trompeter R, Wilson M, Lucas V. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 2003; 18(1): 39-45.
- 40.Al-Yasari SA. Periodontal health status and a specific salivary analysis for patients with asthma at different treatment modalities. M. Sc. Thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2006.
- 41.Al-Safi K. Biochemical, immunological and histochemistry study of cyclosporine-A induced gingival enlargement in kidney transplanted patients. Ph.D. Thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2007.
- 42.Daoud R. Study of some biochemical changes in serum and saliva of patients with oral epithelial tumors. Ph. D. thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2008.
- 43.Al-Rubaey Y. Oral health status and treatment needs in relation to salivary constituents and parameters among a group of patients with thyroid dysfunction. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2009.
- 44.Masood N. Oral health status and dental treatment needs in relation to salivary constituents and parameters among a group of patients with hypertension. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2010.

- 45.Al-Jorrani S. Concentrations of selected elements in Permanent teeth, enamel and saliva among a group of adolescent girls in relation to severity of caries and selected salivary parameters. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2012.
46. Rockville M. Dietary guidelines for Americans. US Dep of Health and Human Service, US Dep of Agriculture, 2005.
- 47.Dawes C. Factors influencing salivary flow rate and composition. In: Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. Saliva and oral health. 2nd ed. Thanet Press Ltd, Margate, 1996; 3: 27-41.
- 48.Harris N, Godoy F. Primary preventive dentistry. 6th ed. Upper Saddle River, New Jersey, 2004.
- 49.Shaw L, Murray J, Best J. Calcium and phosphorous content of plaque and saliva in relation to dental caries. *Caries Res.* 1983; 17: 543-48.
- 50.Ben-Aryeh H, Lapid S, Szargel R, and Gutaman D. Composition of whole-unstimulated saliva of human infants. *Arch oral Biol.* 1984; 29: 357-362.
- 51.Jaber W. Salivary analysis and oral symptoms in controlled asthmatic patients. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2004
- 52.Ericsson Y. 1949. Enamel apatite solubility: investigations into the calcium phosphate equilibrium between enamel and saliva and its relation to dental caries. *Acta Odont Scand.* 8 Suppl 3:1–139
- 53.Larsen MJ, Bruun C. 1986. Enamel/saliva—inorganic chemical reactions. In: Thylstrup A, Fejerskov O, editors. *Textbook of cariology*. Copenhagen (Denmark): Munksgaard. p. 181–203
- 54.Tatevossian A, Gould CT. 1976. The composition of the aqueous phase in human dental plaque. *Arch Oral Biol.* 21(5):319–323
- 55.Stephan RM. 1944. Intraoral hydrogen-ion activity associated with dental caries activity. *J Dent Res.* 23(4):257–266
- 56.Ten Cate JM. 2012. The role of saliva in mineral equilibria: caries, erosion and calculus formation. In: Edgar M, Dawes C, O'Mullane D, editors. *Saliva and oral health*. 4th ed. London (UK): Stephen Hancocks Ltd. p. 135–150

57. Sheng H. Sodium, chloride and potassium. In: Stipanuk M. Biochemical and physiological aspects of human nutrion. 2nd ed. WB Saunders Company, 2000; 31: 686-700.
58. Dogen I, Amdur H, and Bell K. Observations on the diurnal variation of some inorganic constituents of human parotid saliva in smokers and non-smokers. *Arch Oral Biol*. 1971; 6: 95-105.
59. Al-Milli W. Evaluation of salivary electrolytes in the detection of subclinical digitalis toxicity. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 1995.
60. Radhi N. Oral health status in relation to nutritional analysis and salivary constituents among a group of children with Down syndrome in comparison to normal children. Ph. D. thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2009.
61. Benyon S. Metabolism and Nutrition. 1st ed. Mosby International LTD. 1998; 68: 141-143.
62. Halperin M, Kamel K. Potassium. *Lancet*, 1998; 332: 135-40.
63. Norri M. Orofacial, salivary and radiographic changes in major thalassemic patients in Mosul. Master thesis, College of Dentistry, University of Baghdad, 2004.
64. Shannon, I. L. (1958). Salivary Sodium, Potassium, and Chloride Levels in Subjects Classified as to Dental Caries Experience. *Journal of Dental Research*, 37(3), 401–406.
65. Hugoson, A. (1972). Salivary Secretion in Pregnancy a Longitudinal Study of Flow Rate, Total Protein, Sodium, Potassium and Calcium Concentration in Parotid Saliva from Pregnant Women. *Acta Odontologica Scandinavica*, 30(1), 49–66.
66. Niedermeier, W., Dreizen, S., Stone, R. E., & Spies, T. D. (1956). Sodium and potassium concentrations in the saliva of normotensive and hypertensive subjects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 9(4), 426–431.
67. Su YX, Zhang K, Ke ZF, Zheng GS, Chu M, Liao GQ. Increased calcium and decreased magnesium and citrate concentrations of submandibular/sublingual saliva in sialolithiasis. *Arch Oral Biol*. 2010 Jan;55(1):15-20.
68. Singh V, Arora R, Bhayya D, Singh D, Sarvaiya B, Mehta D. Comparison of relationship between salivary electrolyte levels and dental caries in children with Down syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):144-148.

- 69.Baima G, Iaderosa G, Corana M, Romano F, Citterio F, Giacomino A, Berta GN, Aimetti M. Macro and trace elements signature of periodontitis in saliva: A systematic review with quality assessment of ionomics studies. *J Periodontal Res.* 2021 Nov 27. Online ahead of print.
- 70.Rammos A, Bechlioulis A, Kalogerias P, et al. Salivary Biomarkers for Diagnosis and Therapy Monitoring in Patients with Heart Failure. A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):824.
- 71.Navazesh M., Christensen C.M. A Comparison of Whole Mouth Resting and Stimulated Salivary Measurement Procedures. *Journal of Dental Research,* 1982; 61(10):1158-62
72. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D: Factors influencing salivary flow rate and composition. In: *Saliva and dental health,* 3rd ed. © Br Dent J 2004; pp. 32-49.
73. Parvinen T, Larmas M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res* 1982; 61: 1052-5.
74. Sewón L, Karjalainen S, Sainio M, Seppä O. Calcium and other salivary factors in periodontitis-affected subjects prior to treatment. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 267-70.
75. Sewón L, Karjalainen S, Söderling E, Lapinleimu H, Simell O. Associations between salivary calcium and oral health. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 915-9.
- 76.Ashley F, Coward P, Jalil R, Wilson R. Relationship between calcium and inorganic phosphorous concentrations of both resting and stimulated saliva and dental plaque in children and young adults. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 431-4.
- 77.Mandel I. Biochemical aspects of calculus formation II. Comparative studies of saliva in heavy and light calculus formers. *J Periodontal Res* 1974; 9: 211-21.
- 78.Sewón L, Mäkelä M. A study of the possible correlation of high salivary calcium levels with periodontal and dental conditions in young adults. *Arch Oral Biol* 1990; 35: Suppl. 211-2.
- 79.Nederfors T, Dahlöf C. Effects of beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propanolol on human whole saliva flow rate and composition. *Arch oral Biol* 1992; 37: 579-84.
- 80.Ferguson DB. Salivary electrolytes. In: Tenovuo J, editor. *Human saliva: Clinical chemistry and microbiology.* Volume I. CRC Press. 1989; pp. 76-88.

- 81.Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the main electrolytes in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1969; 14: 277-94.
- 82.Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the main electrolytes in human submandibular saliva. *Arch Oral Biol* 1974; 19: 887-95.
- 83.Sewón L, Laine M, Karjalainen S, Leimola-Virtanen R, Hiidenkari T, Helenius H. The effect of hormone replacement therapy on salivary calcium concentrations in menopausal women. *Arch Oral Biol* 2000; 45: 201-6.
- 84.Laine M, Tenovuo J, Lehtonen O-P, Ojanotko-Harri A, Vilja P, Tuohimaa P. Pregnancy related changes in human whole saliva. *Arch Oral Biol* 1988; 33: 913-7.
- 85.Parvinen T. Flow rate, pH and lactobacillus and yeast counts of stimulated whole saliva in adults. *Proc Finn Dent Soc Thesis*.1985;
- 86.Maas H J A. IFCC reference methods and materials for measurement of pH, gases and electrolytes in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:83-94.
- 87.Humphrey, S. P.; Williamson, R.T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, v. 85, n. 2, p.162-9, 2001.
- 88.Kalk, W. W. I. et al. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, v. 61, p. 137-44, 2002.
- 89.Denny, P. et al. The proteome of human parotid and submandibular sublingual gland salivas collected as the ductal secretions. *J Proteome Res*, v. 7, p. 1994-2006, 2008.
- 90.Chicharro, J. L. et al. Saliva composition and exercise. *Sports Med*, v. 26, n.1, p. 17-27, 1998.
- 91.Aps, J. K.; Martens, L.C. Review: the physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int*, v. 150, p. 119-31, 2005.
- 92.Chiappin, S. et al. Saliva specimen: a new laboratory tool diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*, v. 383, p. 30-40, 2007.
- 93.Kaufman, E.; Lamster, I. B. The diagnostic application of saliva. *Crit Rev Oral Biol Med*, v. 13, n. 2, p. 197-202, 2002.

94. Chen CL, Su JZ, Yu GY. [Effects of acid stimulation on saliva flow rate and compositions of human parotid and submandibular glands]. Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health Sciences. 2022 Feb;54(1):89-94. PMID: 35165473.
95. Turner RJ. Ion Transport Related to Fluid Secretion in Salivary Glands. In: Dobrosielski - Vergona K (ed.) *Biology of the Salivary Glands*, Boca Raton: CRC Press; 1993:105 -127.
96. Nauntofte B. Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. Am J Physiol. 1992; 263(6 Pt 1):G823 -837.
97. Pedersen, Anne Marie Lyngé; Sørensen, Christiane E.; Proctor, Gordon B.; Carpenter, Guy H.; Ekström, Jörgen (2018). *Salivary secretion in health and disease. Journal of Oral Rehabilitation*, (), -. doi:10.1111/joor.12664
98. Andjelski, Biljana & Milosevic, Maja & Dožić, Ivan. (2016). The influence of sampling method on electrolyte concentrations, pH and buffer capacity of saliva in healthy individuals. Stomatoloski glasnik Srbije. 63. 109-116. 10.1515/sdj-2016-0011.
99. Ping Wang; Yan Zhou; Yuan Hang Zhu; Huan Cai Lin (2011). *Unstimulated and stimulated salivary characteristics of 12–13-year-old schoolchildren with and without dental erosion*. , 56(11), 1328–1332. doi:10.1016/j.anchoralbio.2011.04.013
100. Sewón L, Laine M, Karjalainen S, Doroguinskaia A, LehtonenVeromaa M. Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. Arch Oral Biol 2004; 49: 355-8.
101. Sewón L, Hyypä T, Paunio K. Flow-rate and electrolytes of saliva in rheumatoid arthritis patients. J Dent Res Spec Iss 1993; 72: 404
102. J. Arends, J.M. Ten Cate. Tooth enamel remineralization. 1981;53(1):135–147.
doi:10.1016/0022-0248(81)90060-9
103. Yost S, Duran-Pinedo AE, Krishnan K, Frias-Lopez J. Potassium is a key signal in host-microbiome dysbiosis in periodontitis. PLoS Pathog. 2017;13(6): e1006457.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006457>