

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" - СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
Клиника за болести на устата и пародонтот

**БИОХЕМИСКА И ЦИТОЛОШКА АНАЛИЗА НА
ГЛОСОПИРОЗИТЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО
ХИПОХРОМНА АНЕМИЈА**

- докторска дисертација -

Силвана В. Георгиева



Скопје, 2002

СОДРЖИНА

Апстракт	iii
Abstract	v
Вовед	1
Литературен преглед	4
Материјал и метод	10
Клинички испитувања	11
Биохемиски испитувања	11
Цитолошки испитувања	13
Статистичка обработка на резултатите и анализа	14
Резултати	17
Дискусија	52
Заклучоци	70
Литература	74

БИОХЕМИСКА И ЦИТОЛОШКА АНАЛИЗА НА ГЛОСОПИРОЗИТЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХИПОХРОМНА АНЕМИЈА

кратка содржина

Синдромот на оралните динии и пирози еден од најчестите симптоми во оралната патологија, присутен кај сите раси, цивилизации и етнички групи.

Етиолошките фактори кои може да се доведат во врска со настанувањето на овој сложен симптом се комплексни, а еден од најчесто идентификуваните е хипохромната анемија.

Скромните сознанија за асоцијативните врски помеѓу хипохромната анемија како етиолошки фактор и патогенетските збиднувања одговорни за клиничката манифестација на глосопирозата, за нас беа предизвик преку одредување на серумски, саливарни и вредности во хемолизат на еритроцити на оксидоредукционите ензими LDH, GLDH и G-6-PDH, како и преку цитолошка анализа на јазичниот епител (кератинизација, паракератоза, дегенерирани епителни клетки, акантоза и митотичен активитет) да ги објективизираме евентуалните биохемиски случувања на ниво на орална лигавица настанати како последица на недостатокот на железо како значаен дел од функцијата и активноста на посочените ензими.

За реализација на поставената цел и методолошката поставеност на дисертациониот труд беа проследени 30 пациенти со хипохромна анемија и глосопироза кои ја сочинуваа испитуваната група. За споредување на резултатите како контролна група беа вклучени 30 испитаници со глосопироза без хипохромна анемија.

Резултатите од спроведените клинички испитувања укажуваат на тоа дека кај пациентите со хипохромна анемија и глосопироза покрај субјективните во голем обем застапени се и објективни промени на дорзумот на јазикот (атрофични промени и метаболна избразденост).

Биохемиските ензимски испитувања покажаа зголемена серумска и саливарна активност на LDH и GLDH и зголемена активност на G-6-PDH во хемолизат на еритроцити кај пациентите од испитуваната група.

Зголемената активност на испитуваните ензими по наша проценка е резултат на нарушените биохемиски и метаболни процеси поради намалената транспортна моќ на хемоглобинот и хипоксијата, условено од феродефицитот.

Кај пациентите со хипохромна анемија и глосопироза констатиравме цитолошки промени во јазичниот епител.

Покрај нарушената кератинизација и присуството на дегенерирани епителни клетки констатиравме редукција на дебелината на јазичниот епител и позитивен наод на акантоза и митотска активност.

Ваквиот наод сметаме дека се должи на нарушената оксигенација на ниво на орална лигавица, како последица на нарушените биохемиски и метаболни процеси во организмот условени од хипохромната анемија.

Локалната биостимулирачка ласер терапија има позитивно влијание во регулирањето на нарушената кератинизација на јазичниот епител, а преку стимулирањето на митотичниот активитет и подобрувањето на оксигенацијата влијае на регенераторните и репараторни процеси.

Врз основ на резултатите од клиничките, биохемиските и цитолошки испитувања можеме да заклучиме дека хипоксијата настаната како последица на феродефицитот во организмот која се јавува во улога на генератор на многубројни системски промени (биохемиски, метаболни и др.), е главна причина за субјективните и објективни промени во усната празнина кај пациентите со глосопироза и хипохромна анемија.

Клучни зборови: глосопироза; јазичен епител; хипохромна анемија; ензими

BIOCHEMICAL AND CYTOLOGICAL ANALYSIS OF GLOSSOPYROSIS AMONG INDIVIDUALS WITH HYPOCHROMATIC ANEMIA

Abstract

Burning mouth syndrom is one the most frequent symptoms in oral pathology and it can be found among all nations, races, civilizations and ethnic groups.

Among other ethiological factors that could be related with the onset of this complex symptom, and being most frequent, too, is hypochromic anemia.

Very poor data on the relation between hypochromic anemia and pathogenetic events responsible for the clinical manifestation of glossopyrosis was our major scientific challenge, to trace eventual biochemical reactions on the level oral mucosa as the result of iron-deficiency. Our research comprised determination of serum, salivary values and those of erythrocyte hemolysate of oxygen-reductive enzymes LDH, GLDH and G-6-PDH. Cytological analysis of tongue epithelium for keratinization, parakerathosis, degeneration of epithelial cells, akantosis and mytotic activity was performed to support biochemical findings.

The study group consisted of 30 individuals with cypochromic anemia and clinical manifestation of glossopyrosis. For comparison of findings, in a group of 30 individuals with clinical manifestation of glossopyrosis, but with no evidence for hypochromic anemia was selected.

Clinical examinations revealed that among the representatives of the study group, beside subjective complain, alterations on the surface of the tongue could be seen (atrophic signs and metabolic furrowed tongue).

Biochemical investigations disclosed increased serum and salivary LDH and GLDH activity, as well as increased activity of G-G-PHD in erythrocyte hemolysate among the pations of the study group.

We suggest that increased enzyme activity is the result of disturbances of biochemical and metabolic processes as the result of reduced hemoglobine transport capability and hypoxia as the concequence of iron-deficiency.

Epithelial cytology investigation offered findings of tongue epithelial alterations. Besides disturbances in the keratinization and presence of degenerated epithelial cells, reduced thickness of tongue epithelium and positive findings for akantosis and tytotic activity was found.

These findings denote to disturbances in oxygenation in the structure of oral mucosa, being the result of biochemical and metabolic processes changes in the organism caused by hypochromatic anemia.

Topical biostimulating laser therapy has proved to produce positive effects in regulation of disturbed tongue epithelium keratinization, and by stimulation of mytotic activity and enhanced oxygenation, regeneration and reparatory mechanisms are being stroke.

On the basis of clinical findings and biochemical and cytological analysis of results it could be concluded that hypoxy caused by iron-deficiency, being the trigger for numerous systemic disturbances in the human body (biochemical, metabolic, etc.), is the major cause for development of subjective malcomfort and objective alterations in the oral cavity of individuals suffering from glossopyrosis and hypochormatic anemia.

Key words: mouth burning syndrome; tongue epithelium; hypochromatic anemia; enzymes

ВОВЕД

Синдромот на оралните динии и пирози е еден од најчестите симптоми во оралната патологија.

Епидемиолошките студии направени на повеќе меридијани во светот ја потврдуваат фреквентноста на овој симптом, која се проценува од 2,6% до 5,1% од вкупната светска популација. Присутен е кај сите раси, цивилизации и етнички групи.

Клинички се манифестира преку парестезии во вид на болка, трнење, печење или жарање кои се јавуваат на различни места на оралната лигавица, најчесто локализирани на јазикот (glossopyrosis), пред сè поради неговата богата инервација.

Симптомите на овој синдром може да се манифестираат исклучиво како субјективни потешкотии, или пак тие да бидат проследени со објективни клинички промени изразени преку атрофични промени на јазичниот епител.

Многу почесто овој синдром се сретнува кај лица од женскиот пол на возраст од 40 до 60 години, често пропратен со чувство на сувост на устата (Xerostomia) и присуство на канцерофобија.

Глосопирозата се сретнува како пропратен симптом на некои развојни аномалии на јазикот т.н. фисурен јазик или Lingua plicata.

По својата генеза глосопирозата не е самостојно заболување, туку сложен клинички симптом зад кој се кријат други патолошки ентитети.

Асоцијативните фактори кои може да се доведат во врска со настанувањето на овој сложен симптом се комплексни и ги инкорпорираат следните нарушувања во организмот: хематолошки промени, хормониска дисрегулација, Vit B-дефициенција, diabetes mellitus, гастроинтестинални пореметувања (ГИТ), кандидомикозни инфекции,

алергии, промени во периферниот и централен нервен систем и некои други состојби од општ или локален карактер.

Еден од нејчесто идентификуваните етиолошки фактори одговорен за клиничката манифестација на оралниот пирозен симптом е феродефицитната, сидеропенична, микроцитна или хипохромна анемија.

Глосопирозата или чувството на т.н. “болен јазик”, чија дорзална површина е често глатка, мазна и сјајна, може да биде единствениот симптом во раната (латентна) фаза на оваа анемија.

Клиничката манифестација на феродефицитната анемија, како една од високо фреквентните патолошки состојби, е резултат на недоволната снабденост на организмот со еден од основните градбени елементи на хемоглобинот - железото.

Во организмот, железото е присутно во релативно мали количини. Сепак, неговата биолошка улога е од огромно значење, а неговиот дефицит доведува до многубројни системски промени чии механизми се во нарушувања на множество биохемиски процеси во кои железото игра улога на значаен и неопходен елемент за нормално одвивање на метаболните процеси.

Значајна е неговата улога во создавањето на еритроцитите и хемоглобинот како и во транспортот и снабдувањето со кислород на сите клетки во организмот. Поради ова, железото има важна улога во регулирањето и адаптирањето на хипоксијата во организмот.

Она што посебно ја прави значајна улогата на железото во организмот е неговиот удел во составот, функцијата и активноста на бројни ензими, преку кои учествува во оксидативните и хидролитичните реакции и процеси во организмот.

Досегашните стручни и научни објаснувања во стоматологијата за асоцијативните врски помеѓу хипохромната анемија како етиолошки фактор и патогенетските механизми одговорни за клиничката манифестација на овој сложен симптом и понатаму остануваат недоволно осознаени и претставуваат предизвик за преземање поопсежен приод за расветлувањето и продлабочувањето на оваа проблематика.

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Мотивите при поставувањето на целта на овој дисертационен труд произлегоа од потребата да одговориме на следниве фундаментални прашања:

- ◆ дали хипоксијата, како последица на хипохромната анемија и како основен генератор на многубројните системски промени, е причина за пирозните сензации во усната празнина?
- ◆ зошто и преку кои механизми хипохромната анемија, условена од феродефицитот во организмот, ја индуцира појавата на оралниот пирозен симптом (glossopyrosis) и дали доведува до цитолошки промени на оралната лигавица?

Сметавме дека до релевантен одговор на овие прашања можеме да дојдеме преку одредување на *серумскиите, саливарниите и вредностите во хемолизат на еритроцитите на некои оксидоредукциони ензими* како што се: lactate dehydrogenase (LDH), glutamate lactate dehydrogenase (GLDH) и glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH).

Преку цитоморфолошка анализа на јазичниот епител која опфати одредување на: кератинизација, паракератоза, присуство на дегенерирани епителни клетки, акантоза и митотичен активитет, се обидовме да ги објективизираме евентуалните биохемиски случувања на ниво на оралната лигавица настанати како последица на дефицит на железо - значаен дел од функцијата и активноста на посочените ензими.

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Во литературата се објавени голем број експериментални студии, стручни и научни трудови, кои го третираат проблемот на оралниот пирозен симптом.

Првите сознанија и извори кои се среќаваат во литературата датираат од првите децении на XVII век.

Најголем дел од публикуваните студии кои ја тангираат оваа проблематика се однесуваат на етиологијата или причината за нивното настанување и приодот кон нивното лекување.

Повеќе автори го застапуваат гледиштето дека симптомите на жарење и печење во устата се повеќе причински условени (хематолошки промени, ГИТ нарушувања, Vit B дефициенција, хормонални нарушувања, кандидомикозни орални инфекции, алергични состојби, нарушувања во централниот и периферен нервен систем и др.).

Отт со соработниците (47), појавата на оралниот пирозен симптом ја поврзуваат со психосоматските и психопатолошките растројства.

Можното влијание на психогените фактори за промените во сензорната перцепција на ниво на орална лигавица, авторите истакнуваат дека произлегува од карактеристиките на личноста на таквите болни, кои најчесто се нервозни, депресивни, раздразливи, вазолабилни или вегетативно лабилни лица и воедно предлагаат употреба на мали дози на трициклични антидепресанти за ублажување на настанатите орални симптоми.

Порастот на појавата на оралната nelaгодност кај жените во менопаузата авторите ја поврзуваат со хормоналните модификации карактеристични за овој период.

Basker со соработниците (4) сметаат дека хормоналниот дисбаланс може да предизвика тешки орални сензации од типот на динии и пирози како и неможност за носење на протези.

Wagner V. (72) констатирал дека 80% од пациентите кои се жалат на болки, печење и жарање во усната шуплина се од женски пол, а 75% од нив се во фаза на климактериум.

Bergdahl со соработниците (5) го истакнуваат статистичкиот податок дека 80% од пациентите со симптом на жарање и печење на усната се жени на 40-60 години, а добиените резултати од нивната анализа покажале дека хормонската дисрегулација на гонадотропните хормони се најчеста причина за појавата на овој симптом кај жените на оваа возраст.

Glick со своите соработници (25) спровел студија за детерминација на постоечкиот сооднос помеѓу идиопатската глосопироза и лачење-то на плунката.

Во испитувањето биле вклучени 50 пациенти, сите жени во пост-менструален период.

Од добиените резултати констатирал дека излачената плунка кај заболените испитаници е сигнификантно пониска во споредба со контролната група, што упатува на заклучокот дека хормоналниот дисбаланс е можен фактор во етиологијата на глосопирозата.

До слична констатација дошол и Forbosco со своите соработници (18) кои укажуваат на потребата на примена на хормонската терапија за подобрување на клиничката слика кај оваа група пациенти.

Во литературните известувања авторите го изнесуваат ставот дека оралните динии и пирози се симптом на нарушените метаболни процеси во организмот.

Дивчко (10) го истакнува влијанието на нарушеното ниво на липидите во крвта како предуслов и последица на артериосклерозата и клиничкото објективизирање на пирозите и, во терапијата на ова заболување, препорачува употреба на симпатолитици и антисклеротични лекови.

Дивчко (12) го истакнува и влијанието на серотонинот во настанувањето на оралниот пирозен симптом. Анализата на неговите резултати покажа дека секрецијата на овој метаболит зависи од интензитетот на парестезијата и времетраењето на болката.

Литературните податоци кои го обработуваат проблемот на оралните динии и пирози нивното настанување го доведуваат во врска со хиповитаминозните состојби во организмот.

Од клиничка гледна точка витиманите се делотворни органски материи чиј дефицит во организмот може да предизвика специфични нарушувања во метаболизмот на ензимите, аминокиселините, протеините, јаглехидратите и многу други органски и неоргански материи.

Тргувајќи од ваквите сознанија поголем број автори си поставиле цел да ја испитуваат корелацијата помеѓу симптомот жарење и печење во устата и дефицитот на одредени витамини, пред сè на оние од групата на Б-комплексот.

Auger (3) ја истакнуваат улогата на дефицитот на витаминот Б6 (пиродоксин) во настанувањето на оралниот симптом печење и жарење и сугерира на негова примена во третманот на овие пациенти.

Tadić со соработниците (63) ја одредувале содржината на тиаминот В1, рибофлавиноот В2 и никотинаминоот во урина кај пациенти со симптоми на жарење и печење во устата.

Терапевските импликации кои произлегуваат од нивните резултати укажуваат на рационална употреба на мултивитамински препарати на В-комплекс кај пациенти со орални динии и пирози.

Thorstensson и Hugoson (65) ги испитувале серумските вредности на Vit. В1, В2, В6 кај 60 пациенти на возраст од 47 до 81 година со симптом на жараење и печење во устата. Добиените резултати укажуваат на присутни дефициентни вредности на овие витамини кај 47% од испитаниците. Авторите сугерираат на употреба на витаминска терапија во терапевскиот третман на овие пациенти.

Во студиите во кој е обработуван проблемот на оралните динии и пирози авторите изнесуваат дека се работи за промени кои може да бидат само од симптоматска природа или истите можат да имаат цитопатолошка основа.

Vidas (68) спровел анализа со цел да ги испита цитолошките карактеристики на оралната мукоза кај жените во менопауза со присуство на пирозни сензации во устата. Кај сите испитувани жени биле земени анамнестички податоци, спроведен орален клинички преглед и цитолошки наод на епителот на оралната слузокожа. Наодот на зголемен број на дегенерирани епителни клетки кај жените во менопауза со пирозни сензации во устата претставува прилог во објаснувањето на оралните симптоми кај жените на постара возраст.

Orlov со соработниците (45), по направената цитолошка анализа на оралниот епител кај 20 пациенти со симптом на жарење и печење во устата, дошле до заклучок дека зголемената сензитивна осетливост на оралниот епител кај овие пациенти се должи на нарушувања во кератинизацијата на клетките, како и зголемување на бројот на епителните клетки.

Obradović и Sekić, (43) преку едно свое испитување кое опфатило цитолошка анализа на оралниот епител кај 12 пациенти со стоматопироза од општа генеза, третирани со усмерена витаминска терапија (Vit B1, Vit B2, Vit B6 и Vit B12), заклучиле дека екسفолјативно-цитолошкиот наод кај сите примероци по спроведената терапија бил променет. Во структурата на оралната лигавица бил зголемен бројот на клетките со јадра, така што претходната хиперкератоза преминала во хиперортопаракератоза, а едновремено, било констатирано подобрување на субјективната симптоматологија во устата.

Во поновите објавени стручни и научни трудови во терапијата на глосалгичната болка се посочува и се препорачува примене на ласерското светло.

Kesić и Jovanović (33) го проследиле ефектот од примената на мекниот ласер во терапијата на глосопирозите. Во испитувањето биле вклучени 50 пациенти: 20 од нив биле третирани со стандардни дијагностички и терапевтски методи, а 30 биле подложени на ласерско зрачење, во траење од 6 сеанси од по 4 минути.

Преку Visual-analogue скалата за "болка" била мерена болката од првиот ден на третманот. Резултатите покажале изразито позитивни и добри аналгетички ефекти на ласер терапијата во третманот на глосопирозата.

Литературата која го експлоатира проблемот на глосопирозите, често ги доведува во врска со хематолошките пореметувања при што водечка улога има хипохромната анемија.

Gollagher со своите соработници (20) преку едно свое истражување во кое биле опфатени 65 пациенти со глосопироза и стоматопироза, констатирале дека повеќе од 45% од нив имале железо-дефицитна анемија.

Според нив хипохромната анемија е најчест причинител во настанувањето на симптомите карактеристични за овој синдром.

Студија од оваа област направил и Zegarell (73) со своите соработници. Во неа биле опфатени 72 пациенти со глосопироза и стомато-

пироза. Резултатите од неговото испитување покажале дека 56% од испитниците имале хипохромна анемија, а 48,3% од нив биле жени, што ја покажува поголемата афицираност на пациентите од женскиот пол.

Rennie со соработниците (50) спровел клиничка анализа на оралните мукозни промени кај пациентите со сидеропенична анемија. Од добиените резултати констатирале дека најевидентни се промените на јазичниот епител, имено, од вкупно 42 испитаника со хипохромија кај 90,3% биле констатирани атрофични промени на јазикот, а кај 42,6% била евидентирана метаболна избразденост на јазикот.

Накова со соработниците (40) ја истакнува улогата на хипохромната анемија како значаен фактор во клиничкото објективизирање на глосопирозите и стоматопирозите.

До вакво сознание дошле преку едно испитување во кое биле проследени оралните промени кај 44 пациенти со хипохромна анемија на возраст од 20 до 60 години, од обата пола. Од добиените резултати заклучиле дека хипохромната анемија како етиолошки фактор во клиничката објективизација на глосопирозите и стоматопирозите учествува со 41,9% и покажува изразен афинитет кон женскиот пол, а најфреквентна е на возраст од 40 до 50 години.

Scott со соработниците (57) спровеле морфометриски анализи на атрофичните промени на јазичниот епител при железо-дефицитна анемија.

Стереолошките анализи на епителната структура на површината на јазикот покажале дека при оваа анемија доѓа до намалување на епителната дебелина (густина). Епителната атрофија е целосна и поизразена, заклучуваат авторите, при редукција на бројот и големината на матурирачките (зрели клетки).

Ranasinghe со соработниците (48) ги проследиле оралните мукозни промени кај селектирана група лежечки пациенти со Fe дефицитна анемија, која беше компарирана со контролна група. Тие констатирале висока инциденција на атрофични промени кај испитуваната група со хипохромна анемија како и значајна редукција на просечната дебелина на мукозниот епител.

Rennie со соработниците (49) спровеле квантитативна хистолошка анализа на јазичниот епител кај експериментално животно со предизвикана железодифициенција и констатирал изразено сигнификантни прогресивни промени во дебелината на јазичниот епител, која со прогредирање на Fe дефициенцијата се намалувала.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За реализација на зацртаната цел и методолошката поставеност на дисертациониот труд беа проследени 30 пациенти со хипохромна анемија кај кои, клинички, беше дијагностицирано присуство на глосопироза.

Испитуваните пациенти беа на возраст од 38 до 64 години, од кои 29 жени и 11 мажи. Во испитувањето беа вклучени и 30 лица со глосопироза, без хипохромна анемија, на приближно иста возраст, кои ја претставуваа контролната група.

Хипохромната анемија беше верифицирана со помош на следниве лабораториски тестови:

- ♦ одредување на концентрација на хемоглобин;
- ♦ серумски вредности на железо;
- ♦ просечен волумен на еритроцити (MCV);
- ♦ просечна содржина на хемоглобин во еритроцити (MCH).

Лабораториските тестови беа изработени на хематолошкиот анализатор COBAS MICROSOT производ на Roche Diagnostic Systems, кој е потполно автоматизиран и се користи за *in vitro* дијагностичко тестирање на крвните примероци.

Вредностите за концентрацијата на серумското железо во крвта, се анализирани на спектрофотометар NOVASPEC 1000.

За да се исклучи влијанието на другите етиолошки фактори кои би можеле да се доведат во врска со настанувањето на глосопирозата, беше земена темелна анамнеза за евентуално присуство на заболувања од интерес (гастроинтестинални, ендокрини, невропсихолошки и др.) и беше спроведена микробиолошка анализа, одредување на гликемија и алерголошки тестирања кај пациенти со протетички помагала.

Лицата кај кои беа воочени кои и да било други можни етиолошки фактори, беа исклучени од испитуваната група.

Во методологијата на работа беа вклучени: клинички испитувања, биохемиски испитувања, цитолошки испитувања, статистичка обработка и анализа на резултатите.

I. Клинички испитувања

Кај испитуваната група пациенти, пред и по соодветно применетата терапија, беше спроведен локален интраорален преглед при што беа проследени субјективните и објективните клинички промени на целата орална лигавица, вклучувајќи го и јазикот, и тоа:

- ◆ чувство на жарење и печење;
- ◆ атрофични промени на јазикот;
- ◆ хипертрофични промени на јазикот;
- ◆ избразденост на јазикот (секундарно т.е. метаболно условена)

Клинички проследениот локален интраорален наод беше нотиран во листи, претходно подготвени за таа намена.

II. Биохемиски испитувања

Биохемиските испитувања вклучија одредување на вредностите на некои оксидоредукциони ензими.

Со помош на автоматизиран анализатор - Cobas Mira и тестови на фирмата Randox, беше проследена активноста на следниве оксидоредукциони ензими:

- ◆ Lactate dehydrogenase (LDH)
(EC. 1.1.2.3., 1.1.1.27.)
- ◆ Glutamat lactate dehydrogenase (GLDH)
(EC. 1.4.1.3.)
- ◆ Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH)
(EC. 1.1.1.1.49.)

Ензимската активност на LDH и GLDH беше одредувана во следниов биолошки материјал:

- ◆ крвен серум,
- ◆ мешана плунка.

Ензимската активност на G-6-PDH беше одредувана во хемолизат на еритроцити.

Ензимот LDH во испитуваниот материјал беше одредуван со помош на спектрофотометриски метод. Овој ензим ја катализира претвorbата на пируват во лактат, при што редуцираниот никотин-амид аденин динуклеотид (NADH_2) се оксидира до NAD . Оксидацијата на NADH_2 , која се следи со рефлекциона спектрофотометрија се користи за мерење на лактатната дехидрогеназна активност.

За одредување на **активноста на GLDH** се користи оптички тест. Намалената апсорпција на 340 nm, како резултат на оксидација на NADH_2 во NAD , е мерка за активноста на ензимот.

Ензимот G-6-PDH ја катализира реверзибилната реакција на преминот на глюкоза 6 фосфат во 6 фосфоглуколат во присутност на NADP , а порастот на апсорпцијата поради создавањето на NADPH_2 е мерка за активноста на ензимот.

Добиените вредности за овој ензим се делени со вредноста на хемоглобин за секој испитуван пациент поединечно. На овој начин, добиените резултати потоа се статистички обработени.

Биохемиските испитувања беа реализирани кај 30 пациенти со глосопироза и хипохромна анемија кои ја сочинуваа **испитуваната група**.

Испитуваните пациенти беа соодветно тераписки третирани од хематолог, а од наша страна, за ублажување на субјективната симптоматологија, по потреба, беше ординиран borax-glycerin и $\text{anestezin-glycerin}$ и беше спроведен локален орален третман за елиминирање на локалните иритирачки фактори.

Кај половина од испитуваната група пациенти хематолошката терапија беше комбинирана со Vit B6.

Горепосочените биохемиски испитувања беа направени и по завршената терапија.

Како **контролна група**, за споредување на резултатите, избравме група од 30 испитаници која ја сочинуваа лица со глосопироза, без хипохромна анемија.

Лабораториските тестови со кои беше верифицирана хипохромната анемија, како и соодветната подготовка на биолошкиот материјал за предвидените биохемиско-ензимски испитувања беше реализирана во лабораторијата на Клиниката за болести на устата и пародонтот при ЈЗО Стоматолошки клинички центар.

Ензимската активност на посочените испитувани ензими во претходно подготвениот и смрзнат биолошки материјал беше проследена и верифицирана во лабораторијата на Клиниката за детски болести при ЈЗО Медицински клинички центар.

III. Цитолошки испитувања

Цитолошките испитувања опфатија цитоморфолошка анализа на јазичниот епител при што беше одредувана:

- ◆ кератинизација,
- ◆ паракератоза,
- ◆ присуството на дегенерирани епителни клетки
- ◆ акантоза,
- ◆ митотичен активитет.

Цитоморфолошката анализа беше спроведена кај 10 пациенти со хипохромна анемија и глосопироза, пред и по завршена хематолошка терапија. Кај дел од испитаниците на јазичната плоштина беше применета локална биостимулирачка ласер-терапија со помош на мек (soft) ласер, при што беше користена аналгезирачка доза од 100 mw/cm и експозиција од 2 до 5 минути во траење од 10 дена.

За компарирање на добиените резултати, цитоморфолошка анализа беше спроведена и кај 10 пациенти од контролната група, со глосопироза, но без хипохромна анемија.

Цитолошките испитувања беа реализирани со земање брис со помош на пластичен инструмент од оние места на јазикот каде што интензитетот на печење беше најинтезивен. Земените размаски беа веднаш фиксирани во 96% етилалкохол, најмногу по 15 минути, а потоа тие беа боени по методот на Papanicolaou. За бојење на препаратите по методот на Papanicolaou беше користен раствор од пет реагенси, од кои трите меѓусебно се разликуваат по концентрацијата на еозинот, бизмарковата кафена боја и светлозелената боја. Подготвените препарати, т.е. предметни стакла, беа цитоморфолошки анализирани со светлосна микроскопија (оптички микроскоп), под имерзија.

Резултатите од спроведената цитолошка анализа за секој испитуван параметар беа нотирани на следниов начин:

- ◆ - нема промена
- ◆ +- слабо позитивно

- ◆ ++ средно позитивно
- ◆ +++ јако позитивно

Земањето на брисот за ексфолијативен цитолошки размаз и подготовката на препаратите за предвидената цитолошка анализа беше спроведена во лабораторијата на Клиниката за болести на уста и пародонтот при ЈЗО Стоматолошки клинички центар - Скопје.

Цитоморфолошката анализа, читањето на препаратите, беше реализирано во цитолошката лабораторија на Клиниката за гинекологија и акушерство при ЈЗО Медицински клинички центар - Скопје.

IV. Статистичка обработка на резултатите и анализа

Евалуацијата на резултатите од реализираните клинички, биохемиски и цитолошки испитувања е спроведена со статистичка обработка и процентуално пресметување.

Резултатите од верифицираниот интраорален клинички наод се анализирани и процентуално пресметани.

Добиените вредности на испитуваните ензими се статистички обработени и споредувани помеѓу:

- ◆ испитуваната група и контролната група;
- ◆ испитуваната група пред и по хематолошка терапија;
- ◆ испитувана група по хематолошка терапија со и без пиродоксин.

Статистичката обработка на резултатите е компјутерски спроведена и за секој испитуван параметар (ензим) се пресметувани: средна аритметичка вредност (\bar{X}), стандардна девијација (Sd) и стандардна грешка (Se), по следниве формули:

- ◆ за средна аритметичка големина (\bar{X}):

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

каде е:

X_i - индивидуална големина

n - вкупен број на индивидуални големини;

- ♦ за стандардна девијација (Sd) и стандардна грешка (Se):

$$Sd = \sqrt{\frac{(X_i - \bar{X})^2}{n}} \qquad Se = \frac{Sd}{\sqrt{n}}$$

каде е:

$(X_i - \bar{X})^2$ - збир на квадратите на индивидуалните отстапувања на секоја вредност од средната големина.

Сигнификантноста на разликите на вредностите е одредувана преку Student-овата "t"-дистрибуција, а соодветната "t" вредност е пресметувана по формулата:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{Sd_1^2}{n_1} + \frac{Sd_2^2}{n_2}}}$$

каде е:

\bar{X}_1 - средна аритметичка големина на едната група

\bar{X}_2 - средна аритметичка големина на втората група

Sd_1 - стандардна девијација за едната група

Sd_2 - стандардна девијација за втората група

n_1 - вкупен број на индивидуални големини на едната група

n_2 - вкупен број на индивидуални големини на втората група.

Добиените "t" вредности во зависност од бројот на степени на слобода (df), која се пресметува по формулата $df = n_1 + n_2 - 2$, се споредувани со вредностите за "t" дадени во Appendix V од книгата на Croxton, од каде се чита степенот на сигнификантност (P) на разликите на вредностите помеѓу испитуваните групи (0,90 - 0,001) при што, за степенот на сигнификантност, се користат дополнителни статистички симболи:

- ♦ 0 - несигнификантна,
- ♦ * - ниско сигнификантна,

- ◆ ** - умерено сигнификантна и
- ◆ *** - многу високо сигнификантна разлика на вредностите.

Резултатите од цитоморфолошката анализа компаративно се споредувани помеѓу:

- ◆ испитуваната група и контролната група;
- ◆ испитуваната група по хематолошка терапија - со и без локална биостимулирачка ласер терапија.

Добиените резултати од спроведените испитувања се прикажани со во табели и графикони и преку фотографии.

РЕЗУЛТАТИ

Табелите, графиконите и сликите кои следат ги прикажуваат резултатите добиени по реализираните клинички, биохемиски и цитолошки испитувања.

На табела 1 информативно прикажани се резултатите од спроведените лабораториски испитувања на крвните слики кај пациенти кои ја сочинуваа испитуваната група пред и по применетата терапија.

Резултатите покажаа дека сите испитувани параметри од крвната слика, релевантни за дијагностицирање на хипохромната анемија (еритроцити, серумско железо, концентрација на хемоглобин, просечен волумен на еритроцити и просечна содржина на хемоглобин во еритроцити) беа значително намалени кај испитуваната група на пациенти. По спроведената хематолошка терапија вредностите на истите кај сите испитаници беа зголемени.

Табела 1. Лабораториски наод кај пациентите од испитуваната група пред и по применета терапија

	пред терапија n = 30	по дадена терапија n = 30
серумско железо	↓	↑
концентрација на хемоглобин (Hb)	↓	↑
просечен волумен на еритроцити (MCV)	↓	↑
просечна содржина на хемоглобин во еритроцити (MCH)	↓	↑

n - број на испитаници

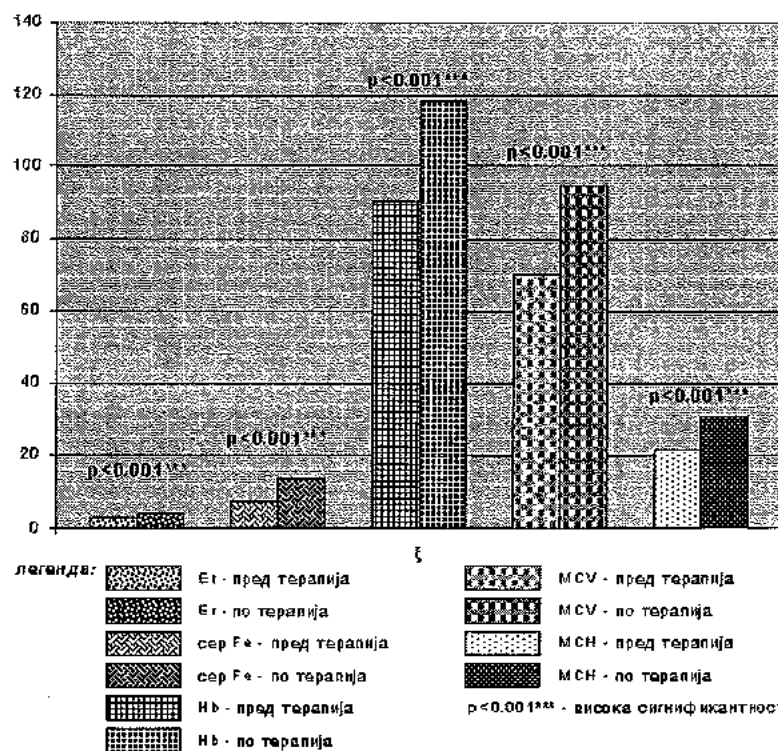
Во табела 2 е прикажана статистичката сигнификантност на разликите за сите добиени вредности од крвната слика кај испитуваните пациенти пред и по применетата терапија. За сите добиени вредности е најдена висока статистичка сигнификантност ($p < 0,001$), пред и по применетата терапија.

Табела 2. Вредности на еритроцитите, серумското железо хемоглобин, просечен волумен на еритроцитите (MCV) и просечна содржина на хемоглобинот во еритроцитите (MCH) кај пациентите од испитуваната група пред и по терапија

	пред терапија n=30		по терапија n=30		t	p
	x	Sd	x	Sd		
Eг	3,14	0,22	4,39	0,54	11,86	$p < 0,001^{***}$
сер Fe	7,34	1,58	13,43	2,31	11,94	$p < 0,001^{***}$
Hb	90,33	12,39	118,47	10,17	9,61	$p < 0,001^{***}$
MCV	70,13	1,77	94,47	6,93	18,64	$p < 0,001^{***}$
MCH	21,66	2,31	30,99	2,79	14,12	$p < 0,001^{***}$

легида: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 t - студентов "t" тест
 $p < 0,001^{***}$ - висока сигнификантност

Графикон 1. Графички приказ на вредности на еритроцитите, серумското железо хемоглобин, просечен волумен на еритроцитите (MCV) и просечна содржина на хемоглобинот во еритроцитите (MCH) кај пациентите од испитуваната група пред и по терапија



Во графикон 1 е даден графички преглед на сигнификантноста на разликите помеѓу испитуваните вредности од крвната слика, кај пациентите од испитуваната група пред и по спроведената терапија. Од графиконот јасно може да се воочи високата статистички сигнификантна разлика ($p < 0,001$) за секоја добиена вредност пред и по завршената терапија.

На табела 3 и графикон 2 прикажани се резултати од спроведените клинички испитувања.

Резултатите од спроведениот локален интраорален клинички наод кај испитуваната група пациенти пред и по применета терапија се процентуално пресметани и прикажани.

Од табеларниот и графички приказ на резултатите може да се види дека процентуалната застапеност на субјективното чувство на жарење и печење кај испитуваните пациенти пред спроведената терапија е (100%) застапено. По спроведената хематолошка и локална терапија субјективниот наод на жарење и печење остана да перзистира кај 9 пациенти или 30% од вкупниот број на испитаници.

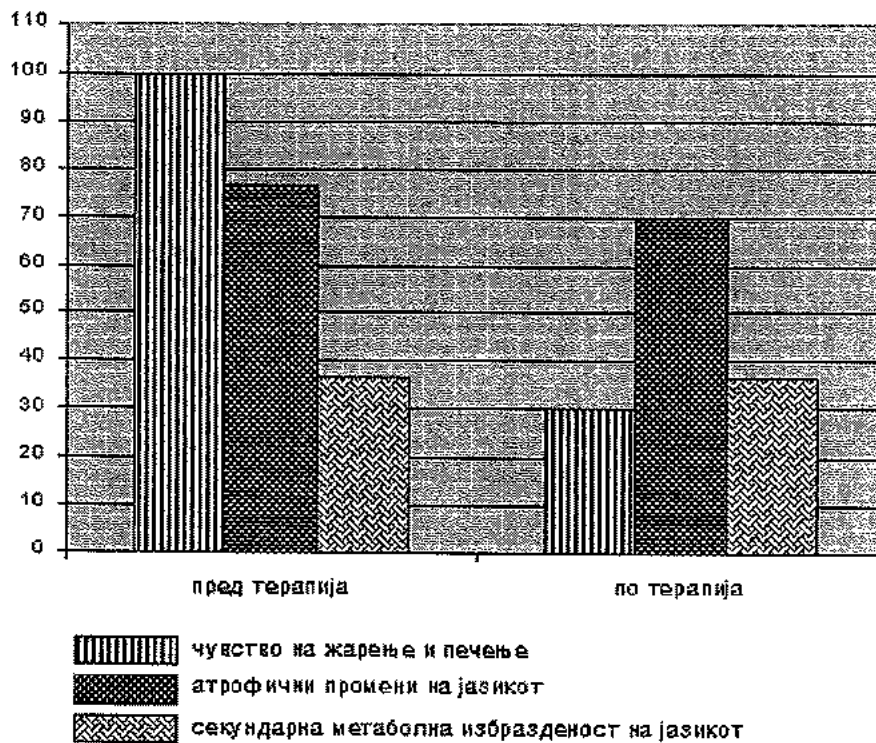
На истата табела и графикон прикажана е процентуалната застапеност на атрофичните промени на јазикот кај испитуваните пациенти која пред терапија изнесуваше 76,7% а по спроведената терапија и понатаму остана да перзистира кај 70% од вкупниот број испитаници. На оваа табела е прикажано и отсуството на констатираните хипертрофични промени на јазикот кај нашите испитаници.

Табелата и графиконот кои се однесуваат на локалниот клинички интраорален наод ја прикажуваат и процентуалната застапеност на верифицираната секундарна или т.н. метаболна избразденост на јазикот која изнесуваше 36,6%. Наодот остана, во целост, да перзистира и по спроведената терапија.

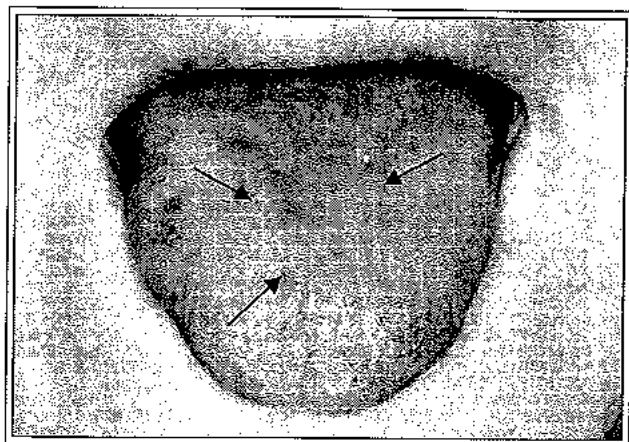
Табела 3. Локален интраорален клинички наод кај испитуваната група пред и по применета терапија

	пред терапија n = 30		по терапија n = 30	
	n	%	n	%
чувство на жарење и печење	30,0	100,0	9,0	30,0
атрофични промени на јазикот	23,0	76,7	21,0	70,0
хипертрофични промени	0,0	0,0	0,0	0,0
секундарна метаболна избразденост на јазикот	11,0	36,6	11,0	36,6
<i>n - број на испитаници</i>				

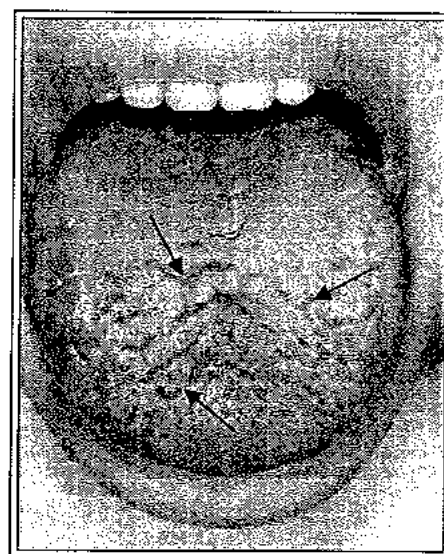
Графикон 2. Графички приказ на локален интраорален клинички наод кај испитуваната група пред и по применета терапија



Сликите 1 и 2 ги прикажуваат атрофичните промени (јазична депапилираност) и секундарната метаболна избразденост на јазикот верифицирани кај пациентите од испитуваната група. Ваквите промени особено беа изразени во средната и апикална третина на дорзумот на јазикот.



Слика 1
Атрофични промени и метаболни плики во средната и апикална третина во дорзумот на јазикот



Слика 2
Јазична депапилираност и метаболни плики во апикалната третина во дорзумот на јазикот

На табелите и графиконите кои следат, прикажани се резултатите на серумските и саливарни вредности на испитуваните LDH и GLDH ензими споредувани помеѓу контроланта и испитуваната група на пациенти.

На табела 4 (стр. 22) се прикажани резултатите на серумските вредности на LDH кај контролирана и испитувана група. Прикажаните резултати покажуваат висока статистичка сигнификантност $p < 0,001$ за испитуваниот LDH ензим помеѓу двете споредувани групи.

Графички приказ на овие резултати е даден на графикон 3 каде е посочена сигнификантност на разликите за LDH ензимот помеѓу споредуваните групи (стр. 22).

На табела 5 се презентирани резултатите од добиените саливарни вредности на LDH ензимот кај контролната и испитуваната група (стр. 23).

Добиените резултати покажуваат ниска статистичка сигнификантност ($p < 0,05$) за испитуваниот ензим во плунката помеѓу двете споредувани групи.

На графикон 4 (стр. 23) е даден графички приказ на сигнификантноста на разликите за саливарниот LDH ензим помеѓу испитуваните групи ($p < 0,05$).

Табела 6 ги прикажува резултатите на добиените серумски вредности на GLDH ензимот кај контролната и испитувана група (стр. 24).

Од прикажаните резултати се гледа дека постои значајно висока сигнификантна разлика ($p < 0,001$) на добиените вредности за GLDH во серум помеѓу контролната и испитуваната група.

Графикон 5 ја презентира значајната сигнификантност на разликите ($p < 0,001$) за добиените вредности на серумскиот GLDH помеѓу посочните испитувани групи (стр. 24).

Табела 7 ги презентира резултатите добиени од испитуваните вредности на GLDH во плунка споредувани помеѓу контролната група и испитуваната група (стр. 25).

Од табеларниот приказ на резултатите јасно може да се види дека за овој испитуван параметар по статистичката обработка на резултатите е најдена ниска сигнификантност $P < 0,02$ на разликите помеѓу двете споредувани групи.

Графички приказ на истите добиени резултати со ниска сигнификантност на разликите за саливарниот GLDH помеѓу посочените испитувани групи е даден на графикон 6, стр. 25.

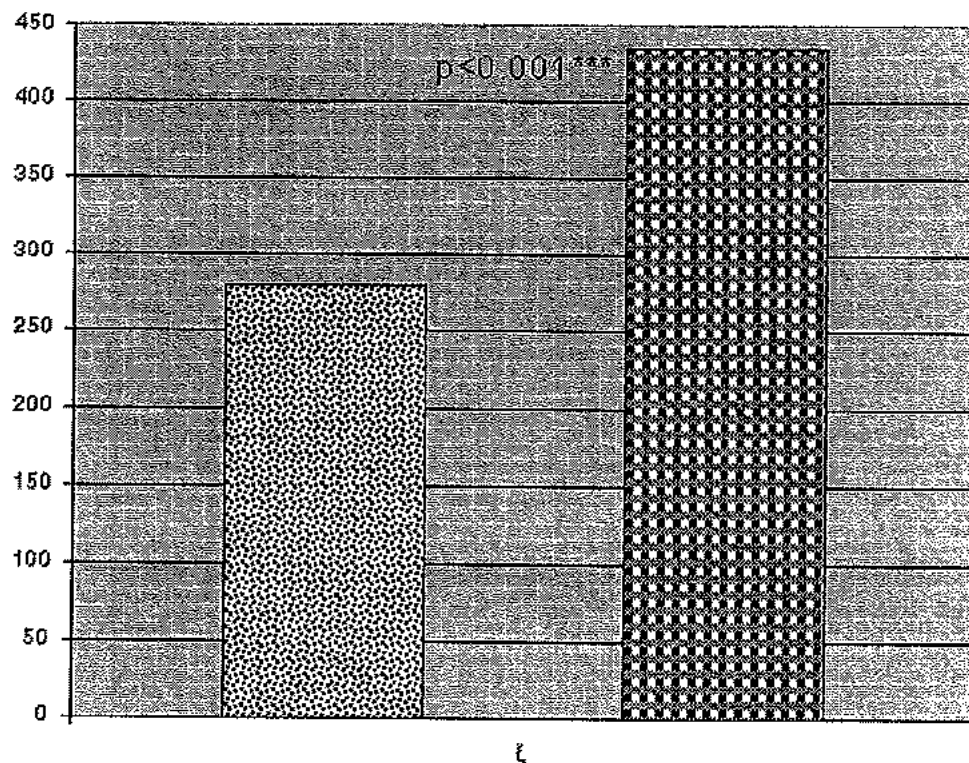
Табела 4. Серумски вредности на LDH кај контролна и испитуваната група пред терапија

	контролна група	испитувана група
	n = 30	n = 30
x	280,50	434,83
Sd	37,39	77,55
Se	6,83	14,16
t	9,82	
p	<0.001***	

легида: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација

Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.001*** - висока сигнификантност

Графикон 3. Графички приказ на серумски вредности на LDH кај контролната и испитуваната група пред терапија



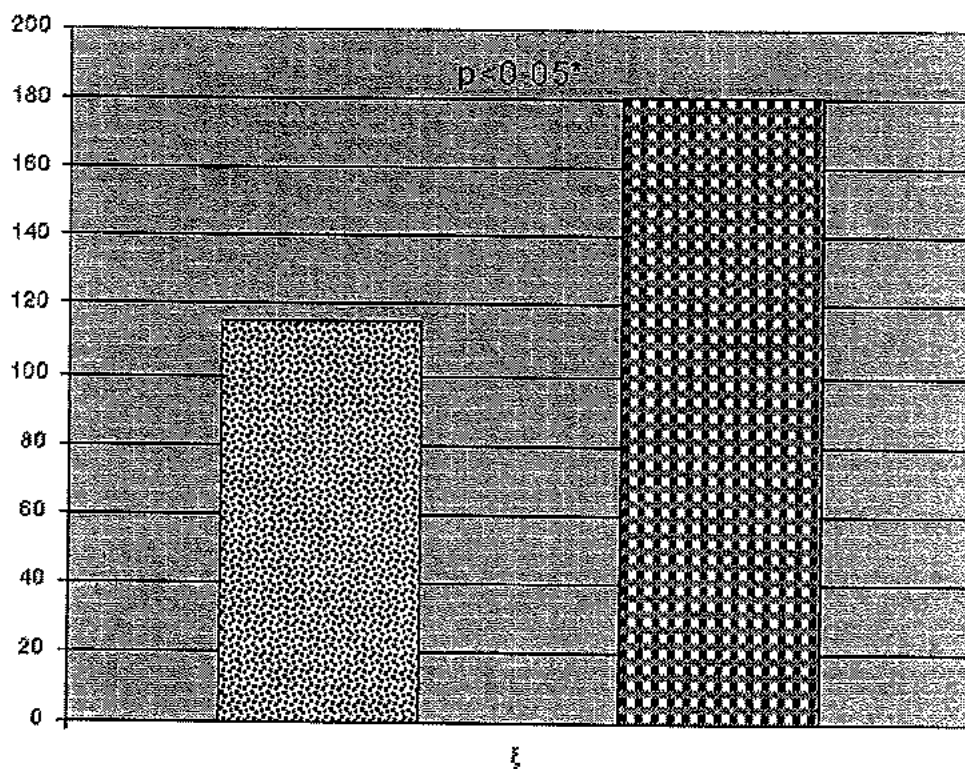
легида:  контролна група
 испитувана група
 p<0.001*** - висока сигнификантност

Табела 5. Саливарни вредности на LDH кај контролната и испитуваната група пред терапија

	контролна група	испитувана група
	n = 30	n = 30
x	115,30	180,83
Sd	72,11	157,42
Se	13,17	28,74
t		2,07
p		<0.05*

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.05* - ниска сигнификантност

Графикон 4. Графички приказ на саливарните вредности на LDH кај контролната и испитувана група пред терапија



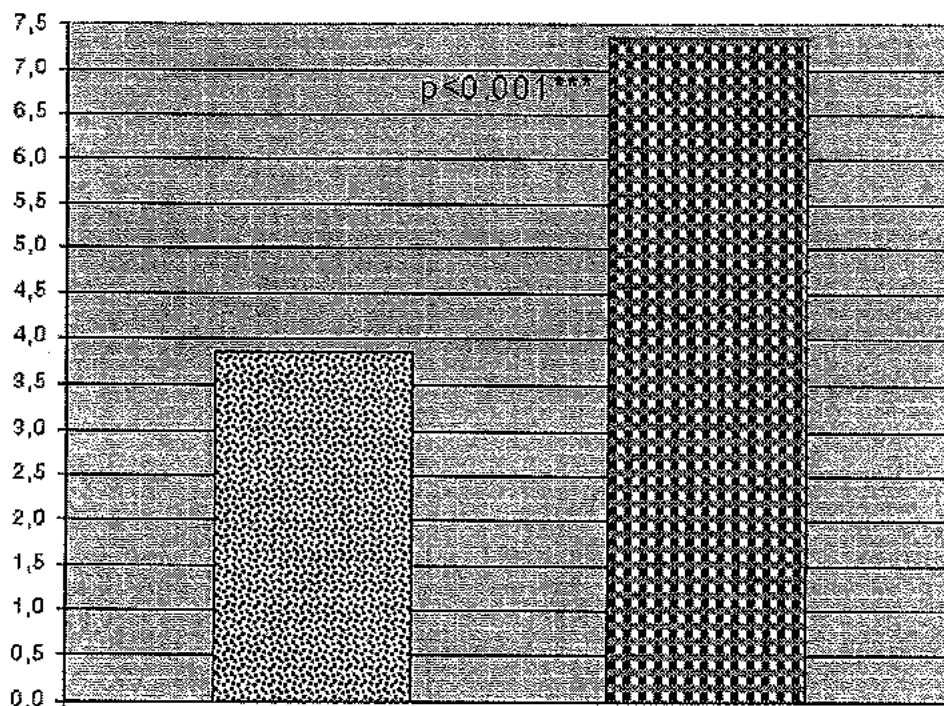
легенда:  контролна група
 испитувана група
 p<0.05* - ниска сигнификантност

Табела 6. Серумски вредности на GLDH кај контролната и испитуваната група пред терапија

	контролна група	испитувана група
	n = 30	n = 30
x	3,86	7,35
Sd	1,43	2,00
Se	0,26	0,37
t	7,76	
p	<0.001***	

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.001*** - висока сигнификантност

Графикон 5. Графички приказ на серумските вредности на GLDH кај контролната и испитуваната група пред терапија



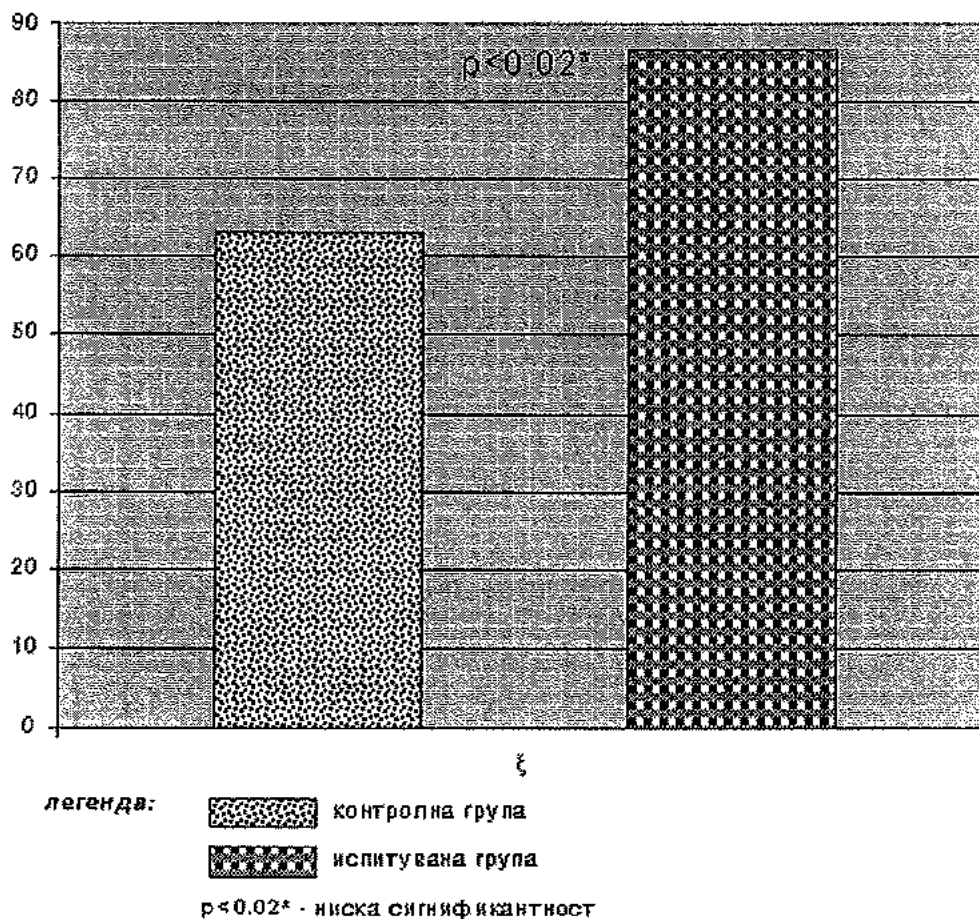
легенда:  контролна група
 испитувана група
 p<0.001*** - висока сигнификантност

Табела 7. Саливарни вредности на GLDH кај контролната и испитуваната група пред терапија

	контролна група n = 30	испитувана група n = 30
x	62,96	86,69
Sd	40,75	28,46
Se	7,44	5,20
t	2,61	
p	<0.02*	

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.02* - ниска сигнификантност

Графикон 6. Графички приказ на саливарните вредности на GLDH кај контролната и испитуваната група пред терапија



На табелите и графиконите кои следат се прикажани резултатите на серумските и на саливарните LDH и GLDH ензими споредувани помеѓу испитуваната група пред и по спроведената хематолошка терапија.

На табела 8 се прикажани статистички обработените резултати од добиените испитувани вредности на LDH во серум помеѓу испитуваната група пред и по спроведената терапија. Од прикажаните резултати може да се види дека е најдена висока статистичка сигнификантност на разликите ($p < 0,001$) за двете испитувани групи (стр. 27).

На графиконот 7 (стр. 27) е даден графички приказ на статистички значајно најдената сигнификантност на разликите ($p < 0,001$) за серумскиот LDH ензим помеѓу испитуваната група пред и по дадената терапија.

Саливарните вредности на испитуваниот LDH ензимот помеѓу испитуваната група пред и по спроведената терапија се прикажани на табела 9, стр. 28.

Табеларно прикажаните резултати за овој испитуван ензим во плунка, помеѓу двете испитувани групи покажа ниска статистичка сигнификантност на разликите $p < 0,25$.

Графички приказ за ниската статистичка сигнификантност на разликите за саливарниот LDH помеѓу испитуваната група пред и по завршената терапија е дадена на графикон 8, стр. 28.

На табела 10 се презентирани резултатите добиени по статистичка обработка на добиените серумски вредности на GLDH ензимот помеѓу посочените испитувани групи (стр. 29).

Од прикажаните резултати може да се види дека помеѓу двете споредувани групи за испитуваниот GLDH ензим во серум е најдена висока статистичка сигнификантност на разликите $p < 0,001$.

Графичкиот приказ на овие резултати (стр. 29), кој ја покажува високата сигнификантност на разликите помеѓу двете испитувани групи е дадена на графикон 9.

Саливарните вредности на GLDH ензимот споредувани помеѓу испитуваната група пред и по дадена терапија се прикажани на табела 11, стр. 30. Од прикажаните резултати се гледа дека е најдена ниска статистичка сигнификантност на разликите $p < 0,02$ помеѓу двете споредувани групи.

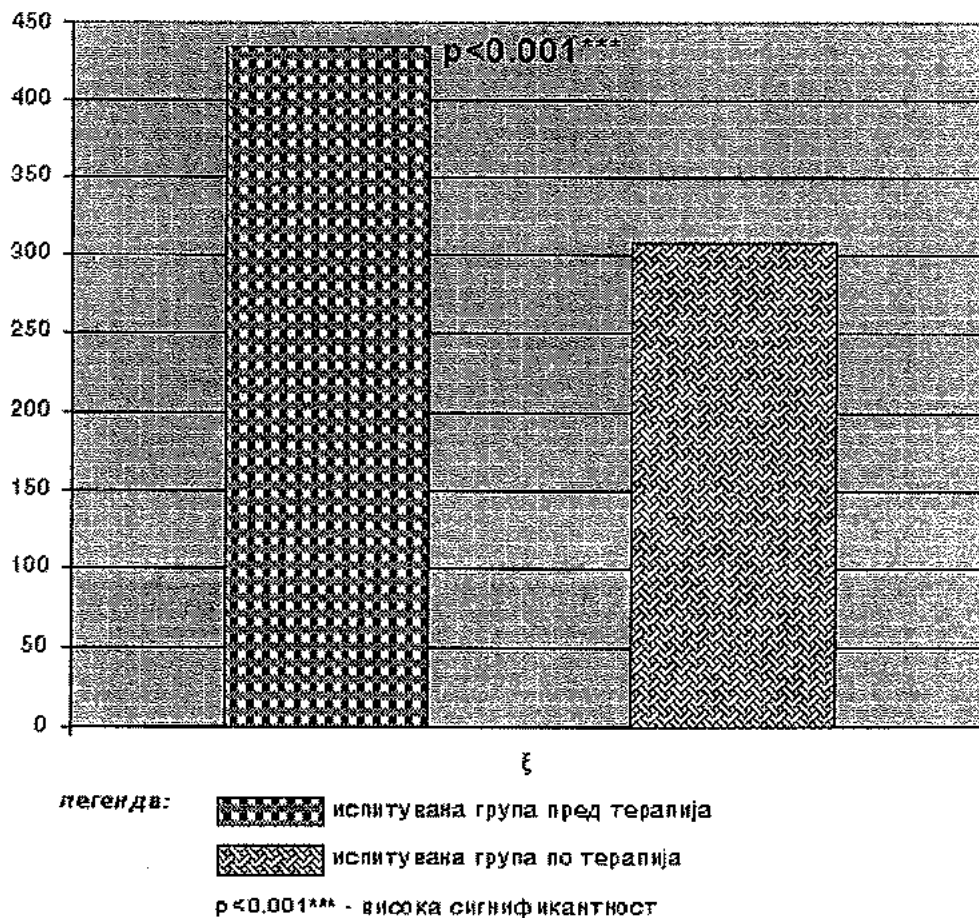
Графички приказ на овие резултати е даден на графикон 10, стр. 30.

Табела 8. Серумски вредности на LDH кај контролна и испитувана група пред и по применета терапија

	испитувана група пред терапија	испитувана група по терапија
	n = 30	n = 30
x	434,83	308,37
Sd	77,55	57,28
Se	14,16	10,46
t	7,19	
p	<0.001***	

легиенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.001*** - висока сигнификантност

Графикон 7. Графички приказ на серумски вредности на LDH кај контролна и испитувана група пред и по применета терапија

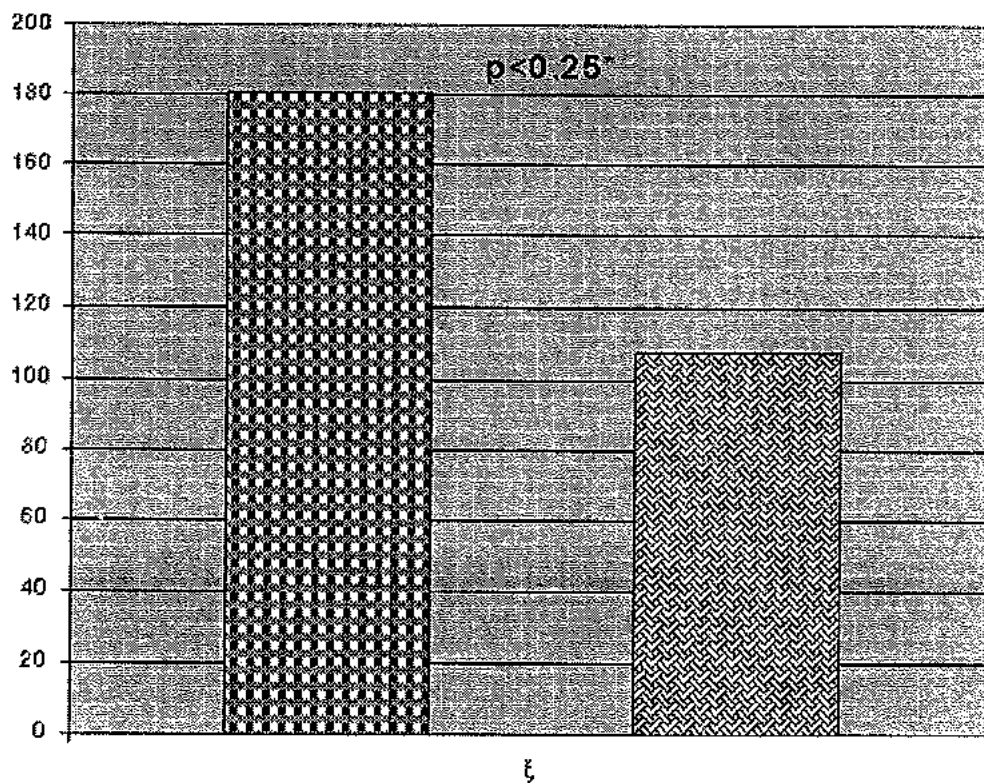


Табела 9. Саливарни вредности на LDH кај испитувана група пред и по терапија

	испитувана група пред терапија n = 30	испитувана група по терапија n = 30
x	180,83	107,73
Sd	157,42	84,87
Se	28,74	15,50
t		2,24
p		<0.25*

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.25* - ниска сигнификантност

Графикон 8. Графички приказ на саливарните вредности на LDH кај испитуваната група пред и по терапија



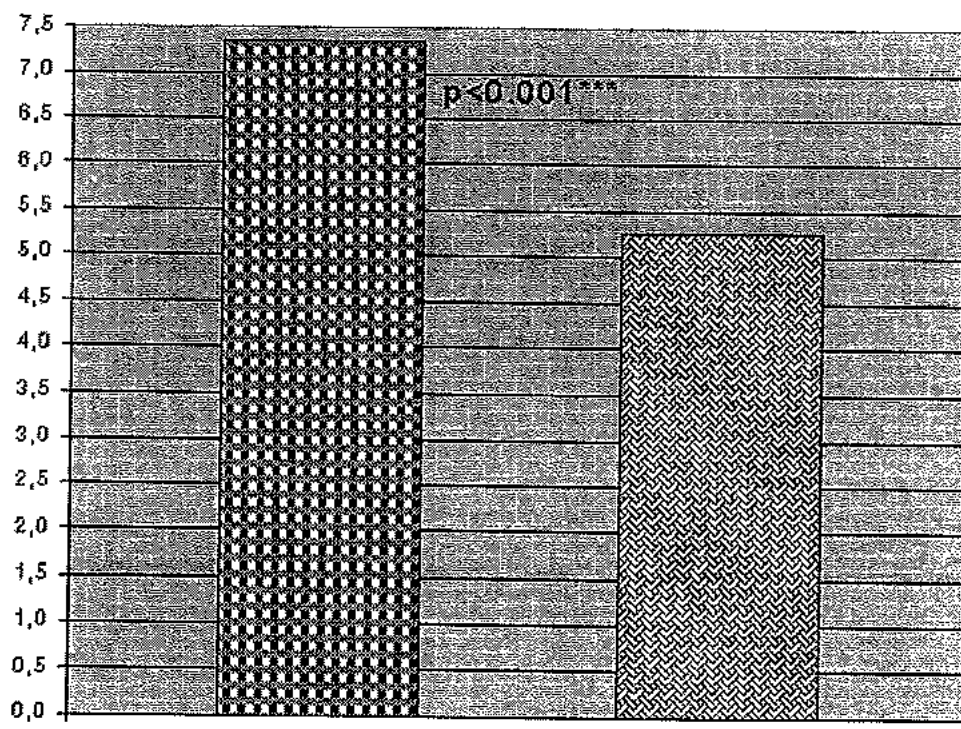
легенда:  испитувана група пред терапија
 испитувана група по терапија
 p<0.25* - ниска сигнификантност

Табела 10. Серумски вредности на GLDH кај испитуваната група пред и по применета терапија

	испитувана група пред терапија n = 30	испитувана група по терапија n = 30
x	7,35	5,27
Sd	2,00	1,68
Se	0,37	0,31
t	4,35	
p	<0.001***	

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p<0.001*** - висока сигнификантност

Графикон 9. Графички приказ на серумските вредности на GLDH кај испитуваната група пред и по применета терапија



легенда:  испитувана група пред терапија
 испитувана група по терапија
 p<0.001*** - висока сигнификантност

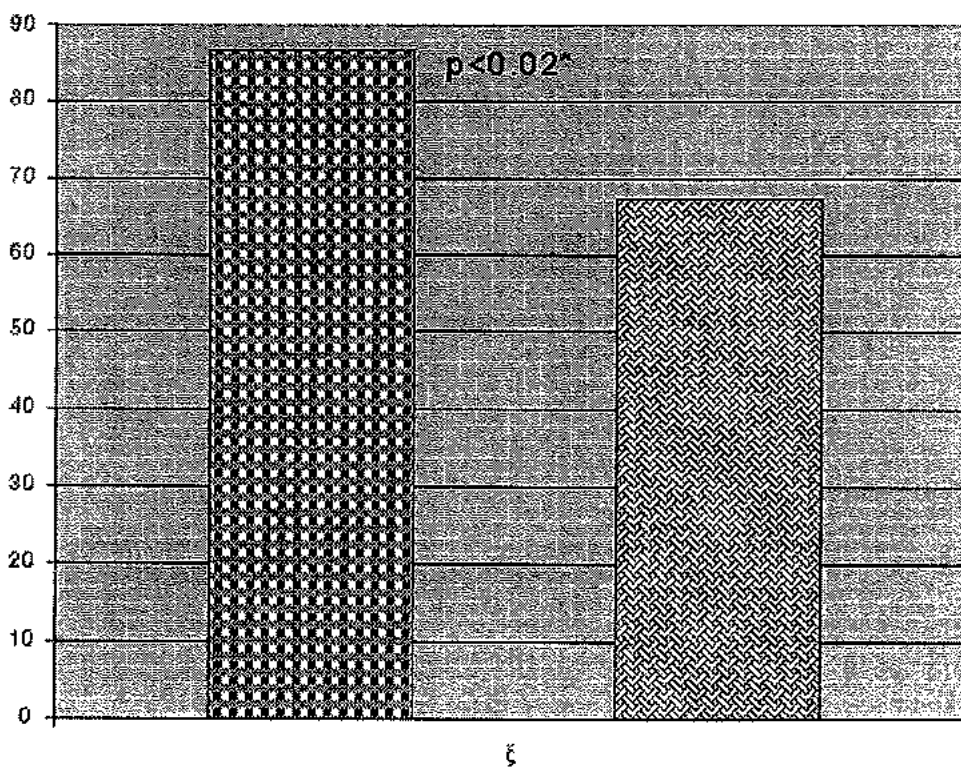
Табела 11. Саливарни вредности на GLDH кај испитуваната група пред и по терапија

	испитувана група пред терапија n = 30	испитувана група по терапија n = 30
x	86,69	67,52
Sd	28,46	26,70
Se	5,20	4,87
t	2,69	
p	<0.02*	

легенда: n - број на испитаници
x - средна аритметичка
вредност
Sd - стандардна
девијација

Se - стандардна грешка
t - студентов "t" тест
p<0.02* - ниска
сигнификантност

Графикон 10. Графички приказ на саливарните вредности на GLDH кај испитуваната група пред и по терапија



легенда:  испитувана група пред терапија
 испитувана група по терапија
p < 0.02* - ниска сигнификантност

На табелите и графиконите кои следат се прикажани резултатите на серумските и саливарни вредности на испитуваните LDH и GLDH ензими споредувани помеѓу испитуваната и група по применета терапија со и без бедоксин (витамин Б6).

Табела 12 ги прикажува резултатите на серумските вредности на испитуваниот LDH ензим кај пациентите од испитуваната група по хематолошка терапија со и без бедоксин (стр. 32). Резултатите од ова испитување покажаа отсуство на сигнификантност на разликите помеѓу двете споредувани групи ($p > 0,1$).

На графиконот 11 (стр. 32) е даден графички приказ за отсуство на статистичка сигнификантност на разликите помеѓу двете посочени испитувани групи.

Саливарните вредности на LDH ензимот за испитуваната група пациенти по спроведената терапија со и без бедоксин е презентирана на табела 13, на стр. 33. Од прикажаните резултати се гледа дека не постои статистичка сигнификантност на разликите ($p > 0,1$) помеѓу двете споредувани групи.

На стр. 33 е даден графички приказ на овие резултати, графикон 12.

На табелата 14 се прикажани серумските вредности на GLDH ензимот споредувано помеѓу двете посочени испитувани групи (стр. 34).

Од резултатите се гледа дека не постои статистичка сигнификантност на разликите помеѓу испитуваната група пациенти по терапија со и без бедоксин за испитуваните серумски вредности на GLDH ензимот.

Од графиконот 13 на стр. 34 се гледа дека не постои статистичка сигнификантност на разликите $p > 0,1$ за серумските вредности на GLDH ензимот помеѓу испитуваните групи пациенти по спроведената терапија со и без бедоксин.

На табела 15 се дадени резултатите од вредностите на GLDH ензимот во плунката кај испитуваната група пациенти по спроведената хематолошка терапија со и без бедоксин (стр. 35). Од табеларниот приказ на резултатите може да се види дека не е најдена статистичка сигнификантна разлика ($p > 0,1$) на резултатите помеѓу двете споредувани групи, за спроведените испитувања на саливарниот GLDH ензим.

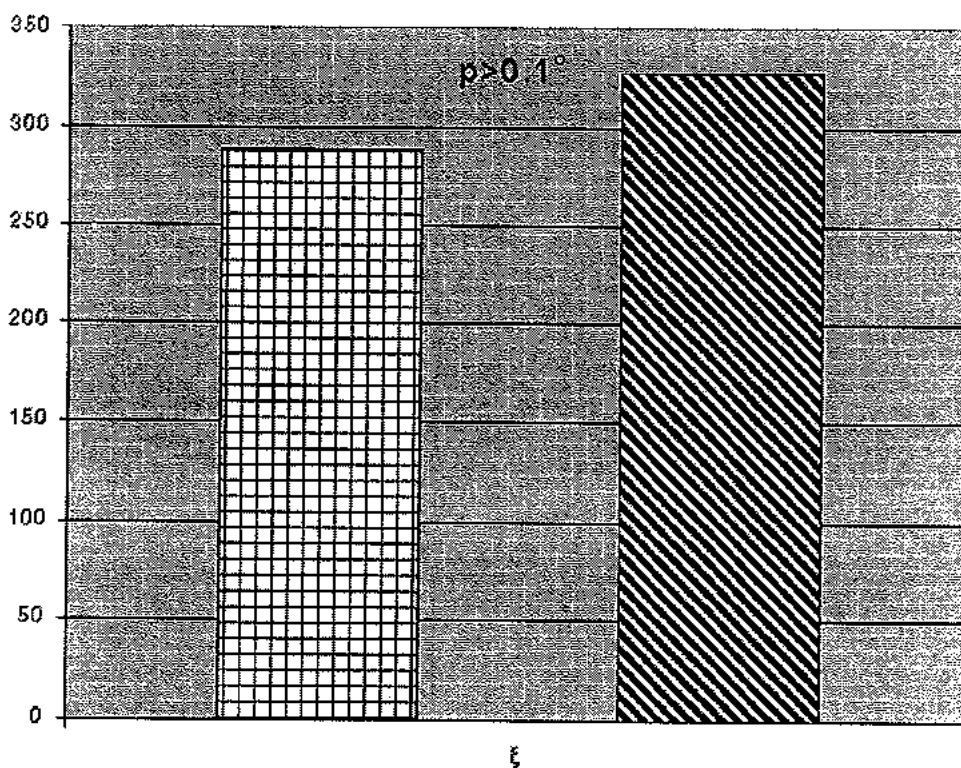
Графички приказ на овие резултати каде може да се види отсуство на статистичката сигнификантност на разликите ($p > 0,1$) помеѓу двете споредувани групи за испитуваниот GLDH ензим во плунка е даден на графикон 14, стр. 35.

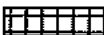

Табела 12. Серумски вредности на LDH кај испитуваната група по терапија со и без бедоксин

	испитувана група по терапија со B ₆ n = 15	испитувана група по терапија без B ₆ n = 15
x	288,60	328,13
Sd	46,26	60,33
Se	11,94	11,01
t		1,95
p		>0.1°

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p>0.1° - нема сигнификантност

Графикон 11. Графички приказ на серумските вредности на LDH кај испитуваната група по терапија со и без бедоксин



легенда:  испитувана група по терапија со B₆
 испитувана група по терапија без B₆
 p>0.1° - нема сигнификантност

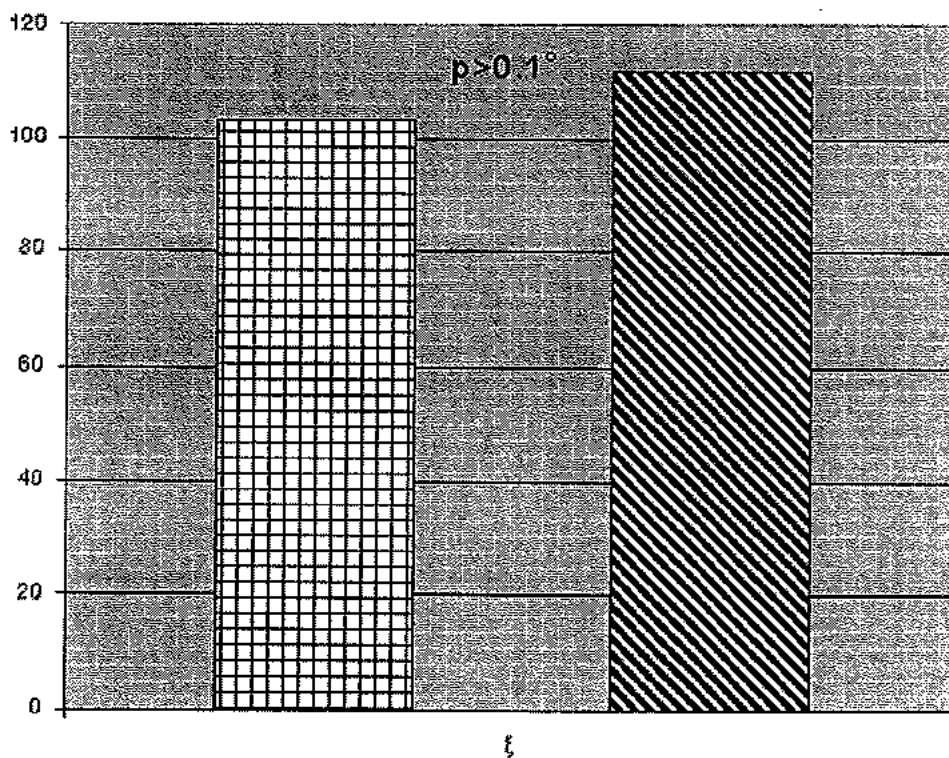
Табела 13. Саливарни вредности на LDH кај испитуваната група по терапија со и без бексис



	испитувана група по терапија со Б ₆ n = 15	испитувана група по терапија без Б ₆ n = 15
x	103,33	112,13
Sd	91,94	76,90
Se	23,74	19,86
t	0,27	
p	>0,1°	

легенда: n - број на испитаници
x - средна аритметичка вредност
Sd - стандардна девијација

Se - стандардна грешка
t - студентов "t" тест
p>0,1° - нема сигнификантност

Графикон 12. Графички приказ на саливарните вредности на LDH кај испитуваната група по терапија со и без бексис



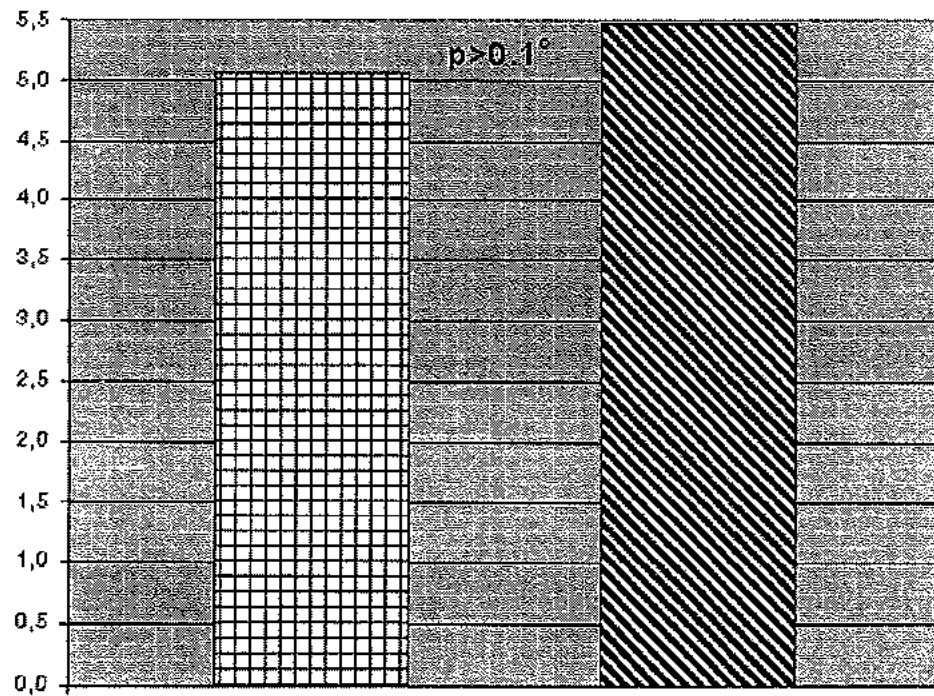
легенда:  испитувана група по терапија со Б₆
 испитувана група по терапија без Б₆
p>0,1° - нема сигнификантност



Табела 14. Серумски вредности на GLDH кај испитуваната група по терапија со и без Б₆

	испитувана група по терапија со Б ₆ n = 15	испитувана група по терапија без Б ₆ n = 15
x	5,07	5,47
Sd	1,93	1,36
Se	0,50	0,25
t	0,63	
p	>0.1°	

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p>0.1° - нема сигнификантност

Графикон 13. Графички приказ на серумските вредности на GLDH кај испитуваната група по терапија со и без Б₆



легенда:  испитувана група по терапија со Б₆
 испитувана група по терапија без Б₆

p>0.1° - нема сигнификантност

Табела 15. Саливарни вредности на GLDH кај испитуваната група по терапија со и без бедоксин

	испитувана група по терапија со Б ₆ n = 15	испитувана група по терапија без Б ₆ n = 15
x	62,23	72,82
Sd	23,85	28,29
Se	6,16	7,31
t	1,07	
p	>0.1 ^o	

легида: n - број на испитаници

x - средна аритметичка вредност

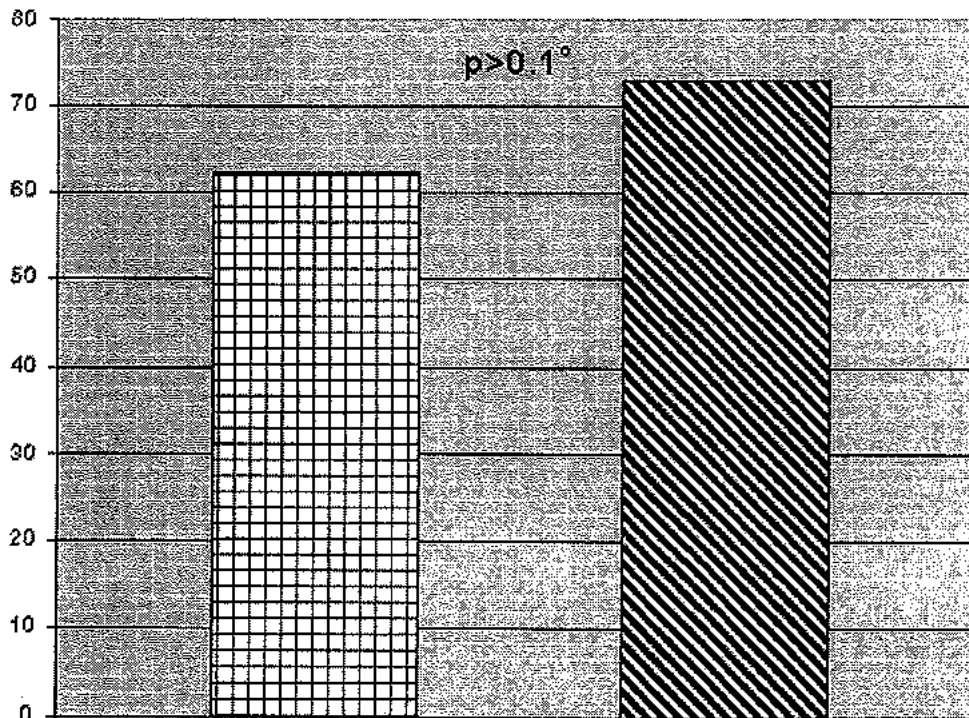
Sd - стандардна девијација

Se - стандардна грешка

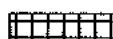
t - студентов "t" тест

p>0.1^o - нема сигнификантност

Графикон 14. Графички приказ на саливарни вредности на GLDH кај испитуваната група по терапија со и без бедоксин



легида:



испитувана група по терапија со Б₆



испитувана група по терапија без Б₆

p>0.1^o - нема сигнификантност

Од резултатите прикажани на табелите и графиконите кои претходоа, а се однесуваа на серумските и саливарни вредности на испитуваните LDH и GLDH ензими, споредувани помеѓу испитуваните групи на пациенти по спроведена терапија со и без бедоксин јасно може да се види дека не е најдена статистичка сигнификантност на разликите за ниту еден испитуван параметар.

На табела 16 е даден сумарен приказ на резултатите од спроведените биохемиски ензимски испитувања за серумските вредности на LDH и GLDH ензимите, споредувани помеѓу контролната група и испитуваната група и испитуваната група пред и по спроведената хематолошка терапија (стр. 37).

Од сумарно прикажаните резултати може да се воочи постоење на висока статистичка сигнификантност на разликите ($p < 0,001$) за серумските вредности на LDH и GLDH ензимите помеѓу споредуваните групи.

Сумарен графички приказ на серумските вредности на LDH и GLDH ензимите помеѓу посочените споредувани групи е прикажан на графикон 15, од кој може да се види најдената висока статистичка сигнификантност на разликите $p > 0,001$ за сите споредувани групи (стр. 37).

На табела 17 е даден сумарен приказ на саливарните вредности на испитуваните ензими LDH и GLDH споредувани помеѓу контролната и испитуваната група пред и по спроведената терапија (стр. 38).

Резултатите покажаа ниска статистичка сигнификантност на разликите за сите споредувани групи и за двата испитувани ензими во плунка и тоа: $p < 0,05$ за контролната и испитуваната група за LDH ензимот; $p < 0,25$ за испитуваната група пред и по терапија за истиот ензим; $p < 0,02$ за контролната и испитуваната група за GLDH ензимот и $p < 0,02$ за истиот испитуван ензим споредуван помеѓу испитуваната група пред и по дадена терапија.

Графички сумарен приказ на саливарните вредности на LDH и GLDH ензимот помеѓу посочените споредувани групи е даден на графиконот 16, стр. 38.

Од графиконот може да се види дека за сите споредувани групи е најдена ниска статистичка сигнификантност на разликите ($p < 0,05$; $p < 0,25$ и $p < 0,02$).

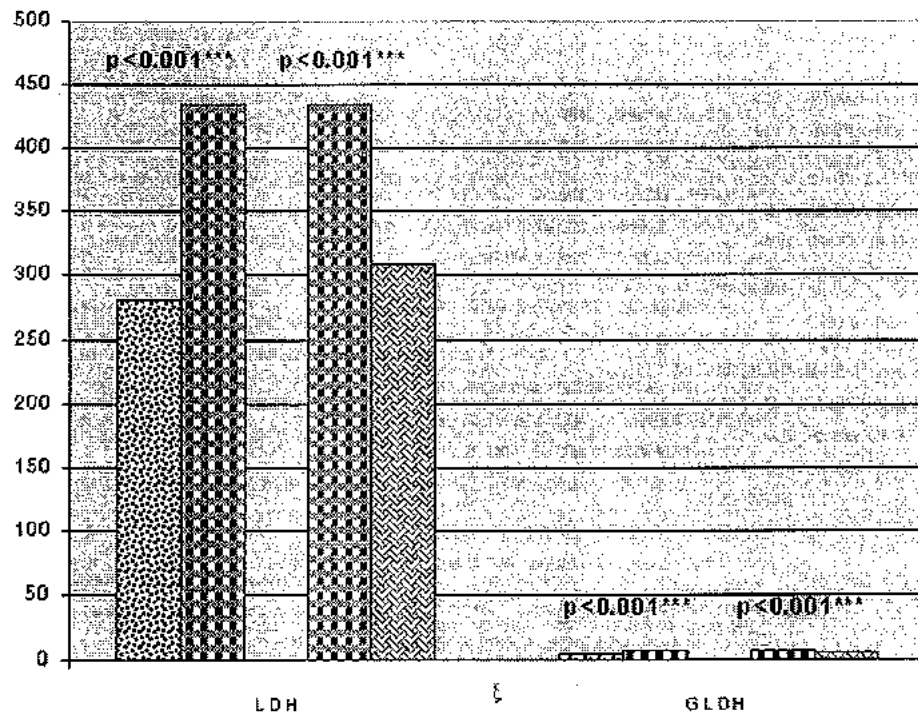
Табела 16. Серумски вредности на LDH и GLDH кај контролната и испитуваната група и испитуваната група пред и по терапија

	LDH				GLDH			
	К	И	И	И1	К	И	И	И1
	n=30				n=30			
x	280,50	434,83	434,83	308,37	3,86	7,35	7,35	5,27
Sd	37,39	77,55	77,55	57,28	1,43	2,00	2,00	1,68
t	9,82		7,19		7,76		4,35	
p	<0.001***		<0.001***		<0.001***		<0.001***	

легиенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 t - студентов "t" тест

К - контролна група
 И - испитувана група пред терапија
 И1 - испитувана група по терапија

Графикон 15. Графички приказ на серумските вредности на LDH и GLDH кај контролната и испитуваната група и испитуваната група пред и по терапија



легиенда: К - контролна група
 И - испитувана група пред терапија
 И1 - испитувана група по терапија
 p < 0.001*** - висока сигнификантност

Табела 17. Саливарни вредности на LDH и GLDH кај контролната и испитуваната група и испитуваната група пред и по терапија

	n=30				n=30			
	К	И	И	И1	К	И	И	И1
x	115,30	180,83	180,83	107,73	62,96	86,69	86,69	67,52
Sd	72,11	157,42	157,42	84,87	40,75	28,46	28,46	26,70
t	2,07		2,24		2,61		2,69	
p	<0.05*		<0.25*		<0.02*		<0.02*	

легианда: n - број на испитаници

x - средна аритметичка вредност

Sd - стандардна девијација

t - студентов "t" тест

$p < 0.05^*$
 $p < 0.02^*$
 $p < 0.25^*$

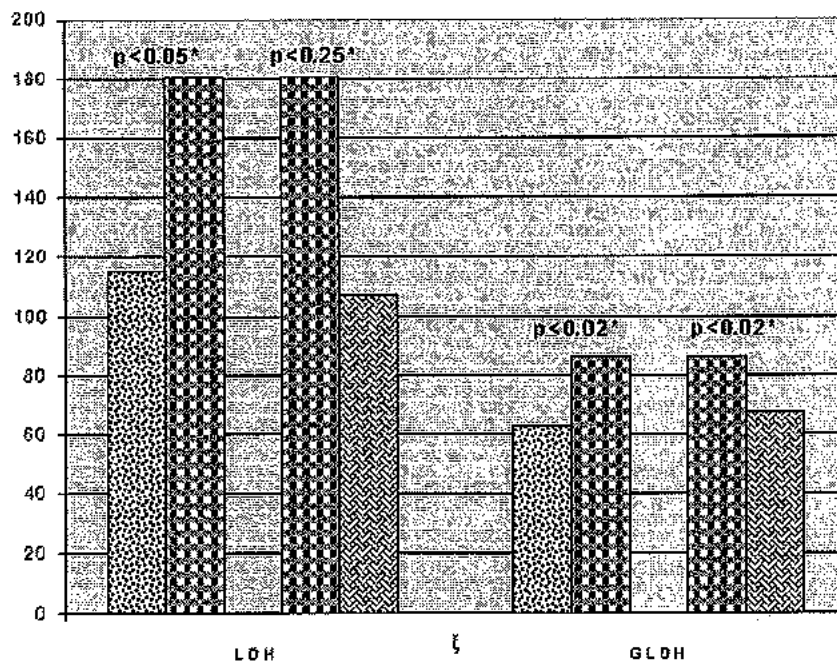
} ниска
 } сигнификантност

К - контролна група

И - испитувана група пред терапија

И1 - испитувана група по терапија

Графикон 16. Графички приказ на саливарни вредности на LDH и GLDH кај контролната и испитуваната група и испитуваната група пред и по терапија



легианда: К - контролна група

И - испитувана група пред терапија

И1 - испитувана група по терапија

$p < 0.05^*$
 $p < 0.02^*$
 $p < 0.25^*$

} ниска сигнификантност

Табелите и графиконите кои следат ги прикажуваат резултатите добиени од испитувните вредности на глюкоза 6-фосфат дехидрогеназа (G-6-PDH) во хемолизат на еритроцити споредувани помеѓу претходно зацртаните испитувани групи.

Табела 18 ги презентира резултатите од добиените вредности на G-6-PDH во посочениот испитуван медиум кај контролната и испитуваната група (стр. 40).

Од прикажаните резултати може да се види дека постои висока статистичка сигнификантност на разликите $P < 0,001$ помеѓу двете споредувани групи.

Графички приказ на овие резултати за високата статистичка сигнификантност на разликите помеѓу контролната и испитуваната група е даден на графикон 17 (стр. 40).

На табела 19 (стр. 41) се прикажани добиените вредности на испитуваниот ензим G-6-PDH во хемолизат на еритроцити за испитуваната група пред и по применета хематолошка терапија.

Од презентираниите резултати може да се види дека помеѓу двете споредувани групи постои умерена статистичка сигнификантност на разликите $P < 0,05$ за вредностите на испитуваниот ензим.

Графички приказ на ваквите резултати е даден на графикон 18 на стр. 41.

Вредностите на (G-6-PDH) во хемолизат на еритроцити кај пациенти од испитуваната група по дадена хематолошка терапија со и без бедоксин се прикажани на табела 20, стр. 42.

Од прикажаните резултати се гледа дека помеѓу двете споредувани групи не постои сигнификантност на разликите за испитуваниот ензим.

На графикон 19 (стр. 42) е даден графички приказ за непостоење на сигнификантност на разликите помеѓу двете посочени групи за испитуваниот G-6-PDH ензим.

Табела 18. Вредности на G-6-PDH во хемолизат на еритроцитите кај пациенти од контролната и испитуваната група

	контролна група	испитувана група
	n = 30	n = 30
x	0,09	0,96
Sd	0,05	1,47
Se	0,01	0,27
t		11,97
p		<0.001***

легенда: n - број на испитаници

x - средна аритметичка вредност

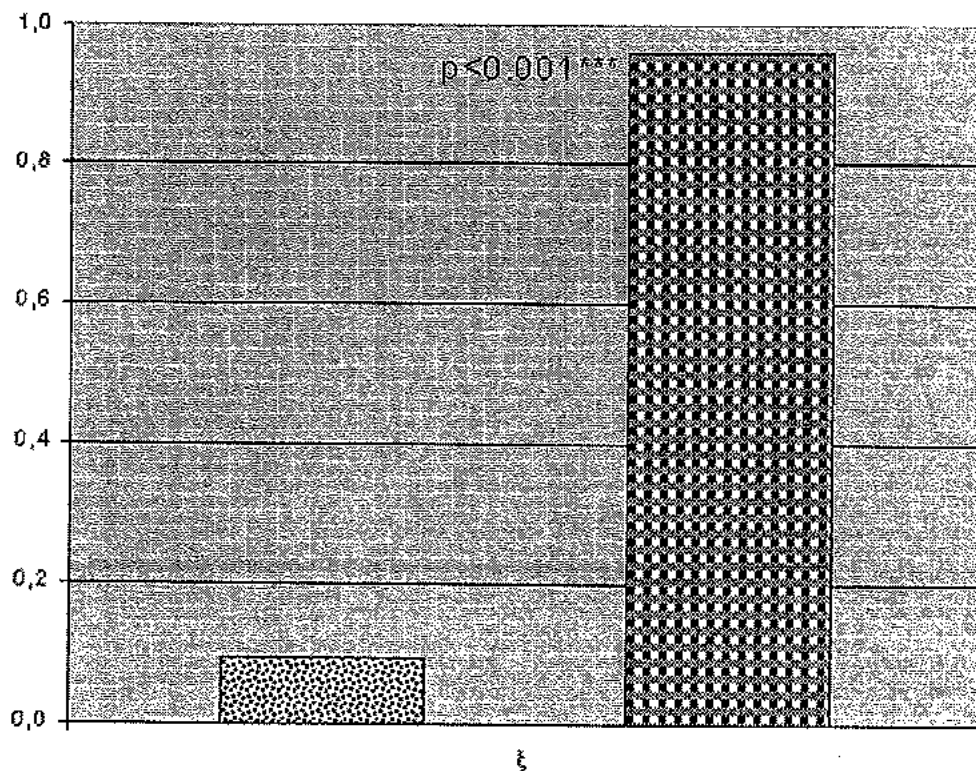
Sd - стандардна девијација

Se - стандардна грешка

t - студентов "t" тест

p<0.001*** - висока сигнификантност

Графикон 17. Графички приказ на вредности на G-6-PDH во хемолизат на еритроцитите кај пациенти од контролната и испитуваната група



легенда:

контролна група

испитувана група

p<0.001*** - висока сигнификантност

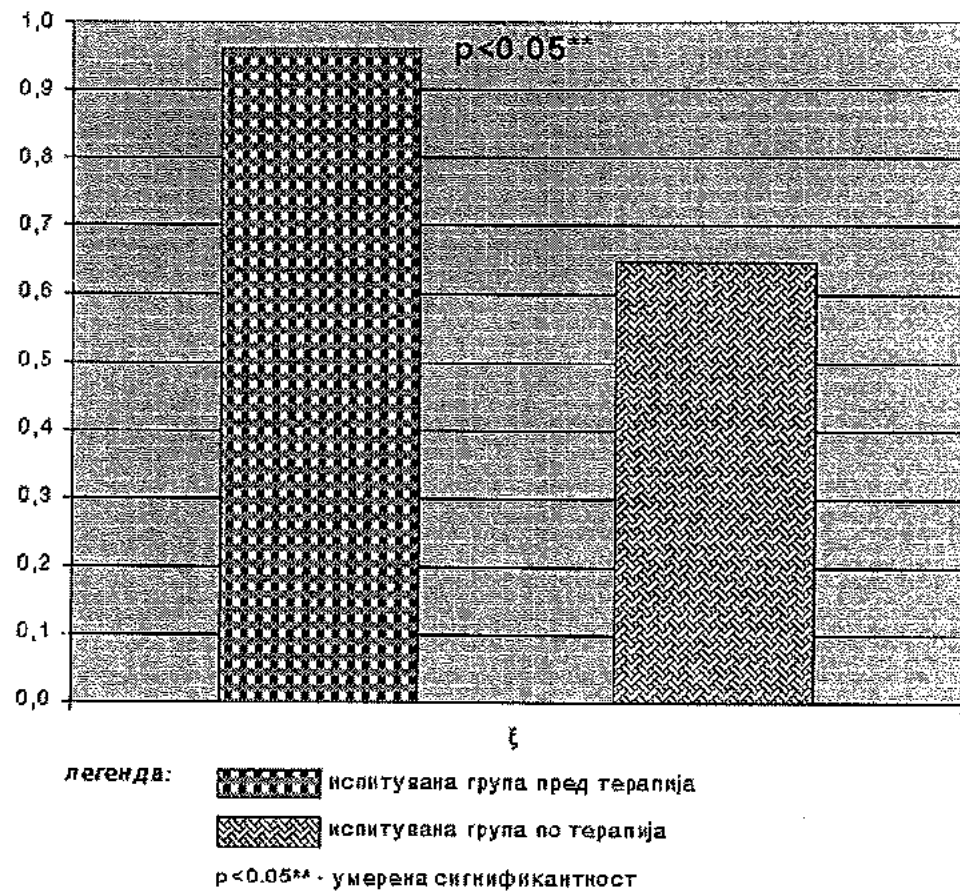
Табела 19. Вредности на G-6-PDH во хемолизат на еритроцити кај пациенти од испитувана група пред и по терапија

	испитувана група пред терапија	испитувана група по терапија
	n = 30	n = 30
x	0,96	0,65
Sd	1,47	0,81
Se	0,27	0,15
t	3,33	
p	<0.05**	

легенда: n - број на испитаници
x - средна аритметичка
вредност
Sd - стандардна
девијација

Se - стандардна грешка
t - студентов "t" тест
p<0.05** - умерена
сигнификантност

Графикон 18. Графички приказ на вредности на G-6-PDH во хемолизат на еритроцити кај пациенти од испитувана група пред и по терапија

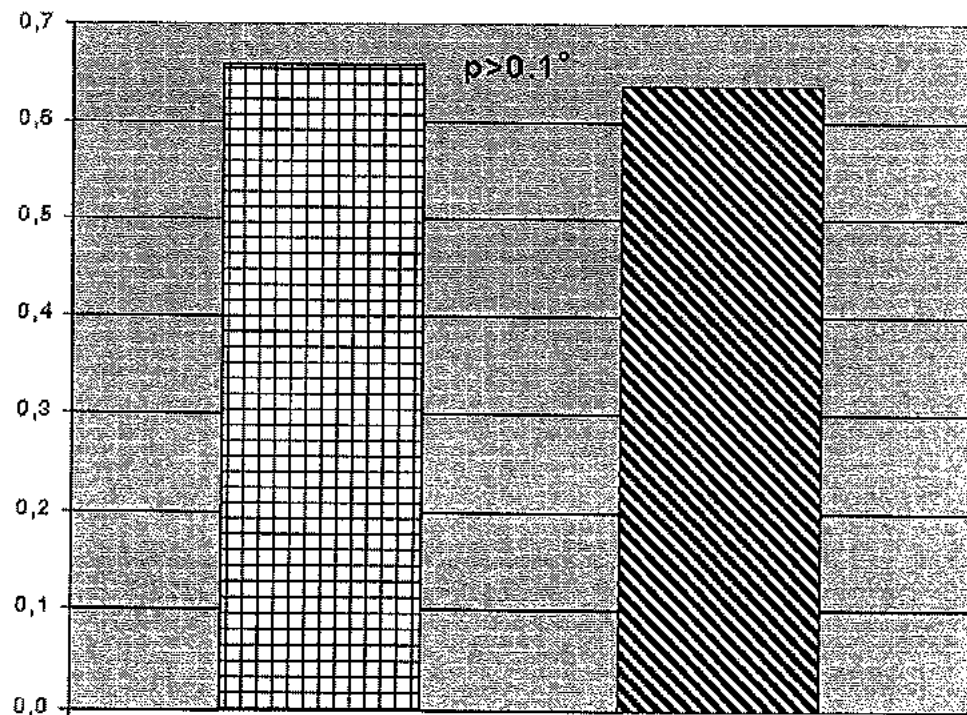


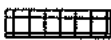

Табела 20. Вредности на G-6-PDH во хемолизат на еритроцитите кај пациентите од испитуваната група по терапија со и без бедоксин

	испитувана група по терапија со B ₆	испитувана група по терапија без B ₆
	n = 15	n = 15
x	0,66	0,64
Sd	0,72	0,89
Se	0,19	0,23
t	0,25	
p	>0.1°	

легенда: n - број на испитаници
 x - средна аритметичка вредност
 Sd - стандардна девијација
 Se - стандардна грешка
 t - студентов "t" тест
 p>0.1° - нема сигнификантност

Графикон 19. Графички приказ на вредностите на G-6-PDH во хемолизат на еритроцитите кај пациентите од испитуваната група по терапија со и без бедоксин



легенда:  испитувана група по терапија со B₆
 испитувана група по терапија без B₆
 p>0.1° - нема сигнификантност

Табелите, графиконите и сликите кои следат ги презентираат нашите резултати добиени од спроведените цитолошки испитувања.

На табела 21 се прикажани резултатите за процентуалната застапеност на хиперкератозата, паракератозата, дегенерираните епителни клетки, акантозата и митотичниот активитет кај пациентите од контролната и од испитуваната група, стр. 44.

Од добиените резултати може да се воочи дека постои висока процентуална застапеност на хиперкератоза и паракератоза од 90% до 100% кај двете испитувани групи. Кај контролната група преовладуваше приближно подеднакво присуство на слабо позитивен (30%), средно позитивен (40%) и силно позитивен (30%) наод на хиперкератоза. Кај испитуваната група наодот за хиперкератоза беше среднопозитивен кај (60%) и јако позитивен кај (40%) од испитаниците.

Присуство на паракератоза кај пациентите од контролната група беше застапена со 80%, слабо позитивен и 20% средно позитивен наод.

Кај пациентите од испитуваната група паракератозата беше присутна (55,5%) - слабо позитивен наод и (33,3%) - средно позитивен наод.

Присуство на дегенерирани епителни клетки беше констатирано кај двете испитувани групи во иста процентуална застапеност 70%. Преовладуваше слабо позитивен наод 71,4% и среднопозитивен наод 28,5%.

Присуство на акантоза кај пациентите од контролната група констатиравме кај 20% и 80% кај пациентите од испитуваната група. Доминираше средно позитивен наод 66,6% и слабо позитивен наод 33,3%.

Присуство на слабо позитивен наод на зголемена митотска активност на епителните клетки од 60% регистриравме кај пациентите од испитуваната група. Кај контролната група вакви промени регистриравме кај 30%.

Табела 21. Цитоморфолошки наод на јазичен епител кај пациенти од контролна и испитувана група

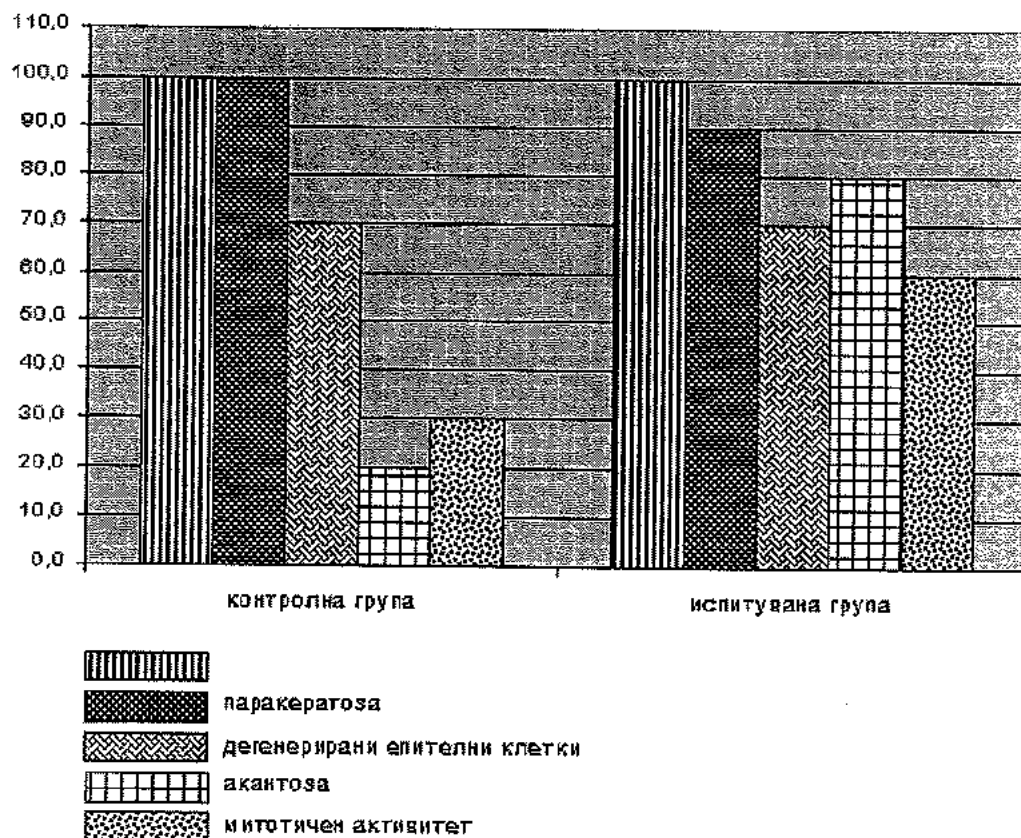
Графички приказ на резултатите од спроведената цитолошка анализа е даден на графикон 20, стр. 44. Од резултатите прикажани на овој графикон може да се воочи дека не постојат евидентни разлики во конечниот наод за хиперкератоза, паракератоза и дегенерирани епителни клетки помеѓу двете испитувани групи.

Табела 21. Цитоморфолошки наод на јазичниот епител кај пациенти од контролната и испитуваната група

	контролна група				испитувана група			
	П	СП	СрП	ЈП	П	СП	СрП	ЈП
	%				%			
хиперкератоза	100,0	30,0	40,0	30,0	100,0	0,0	60,0	40,0
паракератоза	100,0	80,0	20,0	0,0	90,0	55,5	33,3	0,0
дегенерирани епителни клетки	70,0	71,4	28,5	0,0	70,0	71,4	28,5	0,0
акантоза	20,0	33,3	66,6	0,0	80,0	71,4	28,5	0,0
митотичен активитет	30,0	100,0	0,0	0,0	60,0	100,0	0,0	0,0

легиада: П- позитивен наод
 СП- слабо позитивен наод
 СрП- средно позитивен наод
 Ј - јако позитивен наод

Графикон 20. Графички приказ на цитоморфолошкиот наод на јазичниот епител кај пациенти од контролната и од испитуваната група



Позначајни резултати помеѓу контролната и испитувана група пациенти може да се констатираат за присуство на акантоза и митотичен активитет.

На табела 22 прикажани се резултатите од цитолошката анализа за сите испитувани параметри споредувани помеѓу испитуваната група по хематолошка терапија и испитувана група по хематолошка терапија, дополнета со биостимулирачка ласер терапија, стр. 46.

Од добиените резултати може да се констатира дека по примената на ласер терапија доаѓа до намалено присуство на клетки со хиперкератоза и паракератоза (70%), при што доминира слабо позитивен 80% и 85% и средно позитивен наод 20% и 15%.

По однос на дегенерирани епителни клетки и акантоза не се воочени разлики помеѓу двете испитувани групи.

Дегенерирани епителни клетки со доминација на слабо позитивен наод е констатирано кај 70% од пациентите од двете испитувани групи.

Акантозата е присутна кај 80% од испитуваните пациенти од двете испитувани групи, со доминација на средно позитивен наод (66,6%).

Кај испитуваната група третирана дополнително со ласер терапија констатирано е благо зголемување на клетки со зголемен митотичен активитет (80%), во однос на контролната група 60%.

На графикон 21 (стр. 46), даден е графички приказ на резултатите од цитолошката анализа за сите испитувани параметри кај пациентите од испитуваната група по хематолошка терапија и испитуваната група по хематолошка терапија третирана дополнително со биостимулирачка ласер-терапија.

Од графичкиот приказ на резултатите може да се воочат значајни разлики помеѓу двете испитувани групи за присуство на хиперкератоза, паракератоза и митотска активност.

На сликите кои следат го документираме наодот од нашите цитолошки испитувања. На слика 3 (стр. 47), прикажан е цитолошкиот наод на хиперкератотични и паракератотични епителни клетки кај пациент од контролната група. Вакви клетки во висока процентуална застапеност се најдени кај двете испитувани групи. Клетките во својата цитоплазма содржат кератин, но и покрај тоа сочувани се сите нејзини структури.

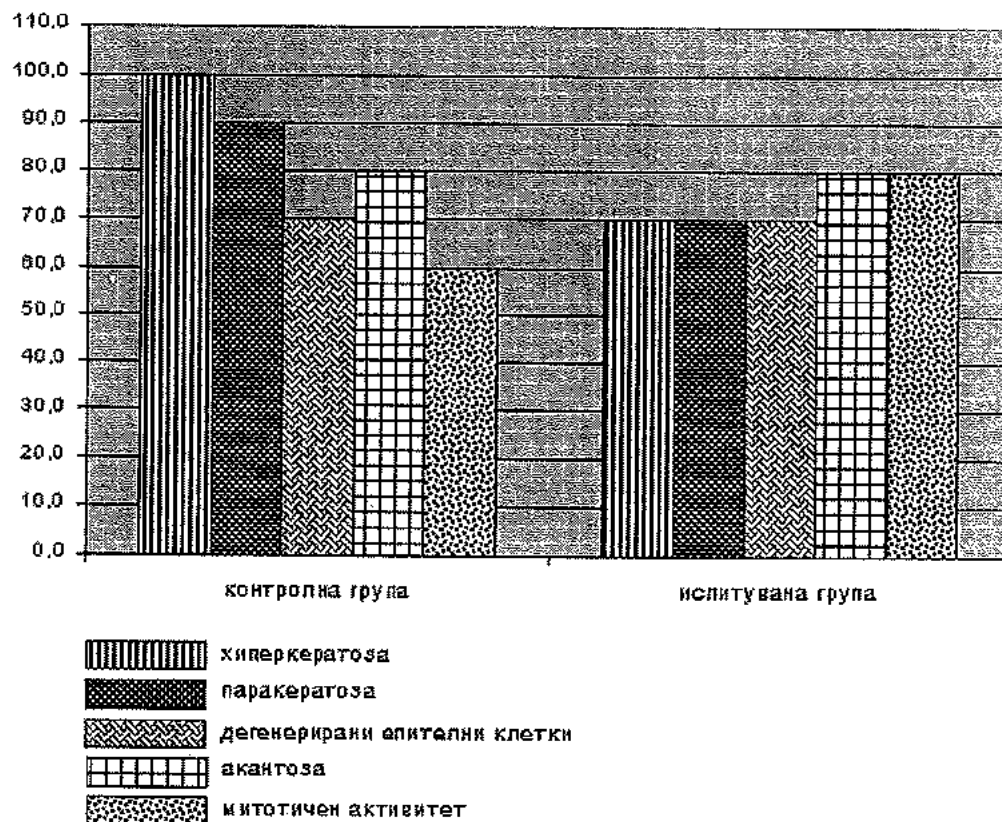
На слика 4а може да се воочат повеќе паракератотични епителни клетки (стр. 47). Наодот е од пациент од контролната група, но вакви клетки во голем број беа присутни и во наодот на пациентите од испитуваната група. Од сликата може да се забележи дека овие клетки имаат издолжена форма со издолжено и пикнотично јадро. На слика 4б (стр. 47), прикажани се неколку паракератотични епителни клетки со сочувани клеточни структури. Наодот е од пациент од испитуваната група.

Табела 22. Циџоморфолошки наод на јазичнио еџиџел кај џациенџиџе од испџиџуванџа џрупа џо џераџија со и без ласерско зрачење

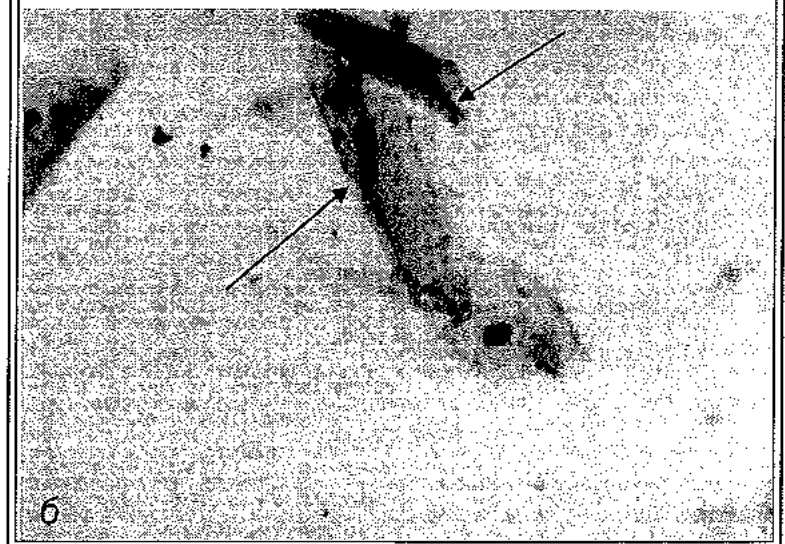
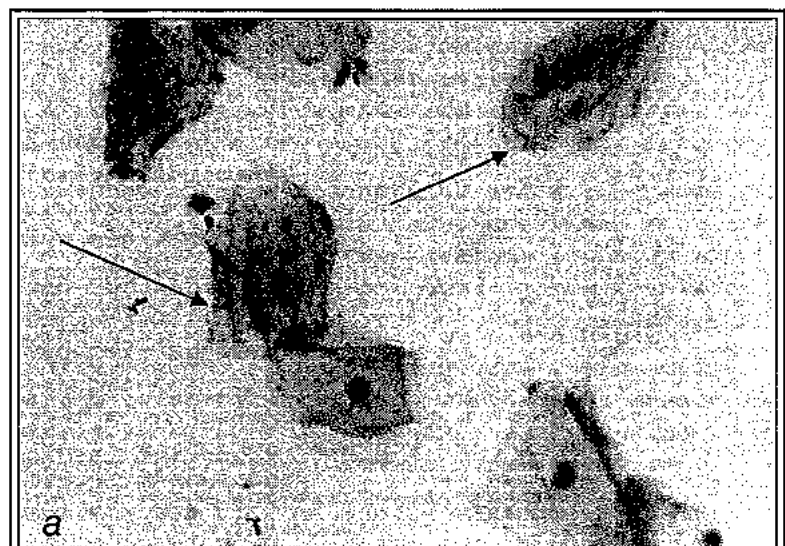
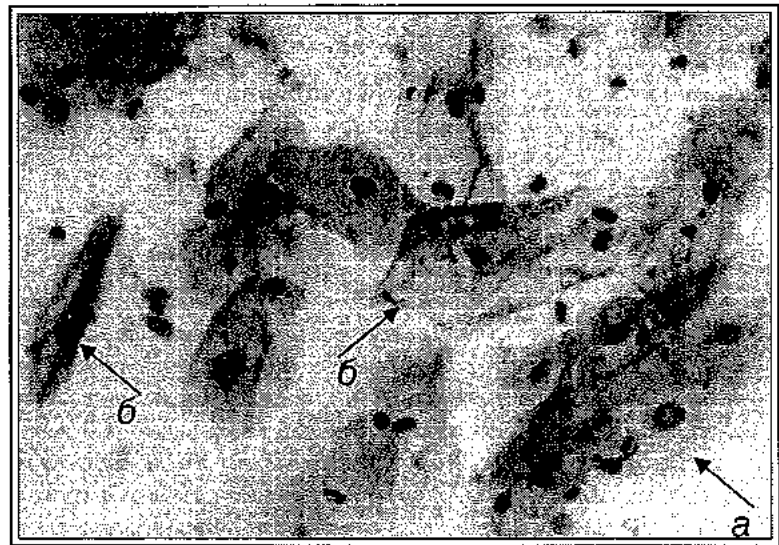
	испџиџувана група по тераџија				испџиџувана група со дополнителна ласер тераџија			
	П	СП	СрП	ЈП	П	СП	СрП	ЈП
	%				%			
хиперкератоза	100,0	60,0	40,0	0,0	70,0	80,0	20,0	0,0
паракератоза	90,0	25,0	65,0	0,0	70,0	85,0	15,0	0,0
дегенерирани еџителни клетки	70,0	75,0	25,0	0,0	70,0	100,0	0,0	0,0
акантоза	80,0	66,6	33,3	0,0	80,0	66,6	33,3	0,0
митотичен активџет	60,0	100,0	0,0	0,0	80,0	100,0	0,0	0,0

леџенда: П- позитивен наод
 СП- слабо позитивен наод
 СрП- средно позитивен наод

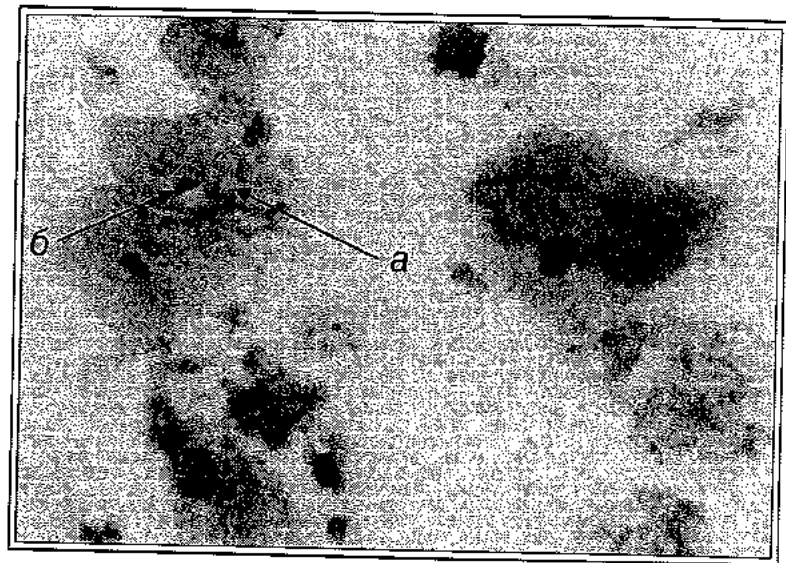
Граџиџон 21. Граџиџички џриказ на циџџоморфолошкиоџиџ наод на јазичниоџиџ еџиџел кај џациенџиџе од испџиџуванџа џрупа џо џераџија со и без ласерско зрачење



Слика 3
Цитолошки промени во епителот на јазикот:
(а) хиперкератотични
(б) паракератотични клетки



Слика 4
Паракератотични клетки во епителот на
јазикот:
(а) испитувана група
(б) контролна група



Слика 5
Дегенеративен процес на клетка
во епител на јазик:
(а) вакуолна дегенерација
(б) кариолиза

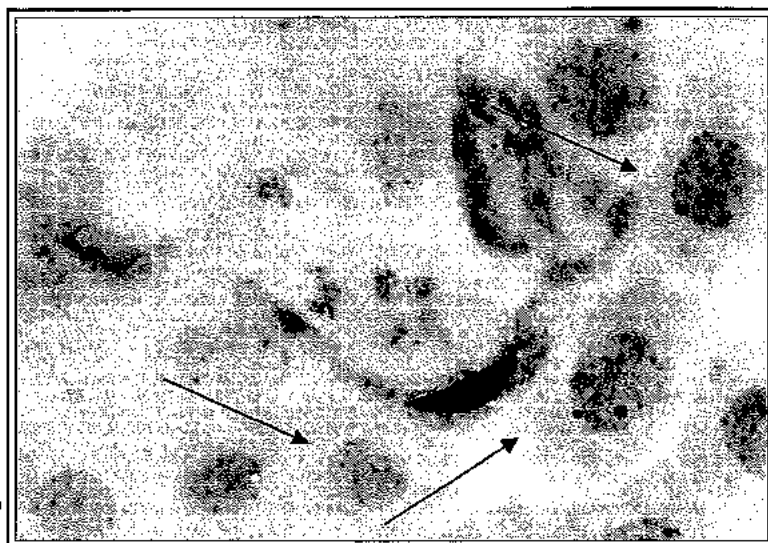
На слика 5 прикажана е епителна клетка во процес на дегенерација. Присуството на вакуоли во цитоплазмата и јадро кое е во фаза на распаѓање (кариолиза) укажува на отпочнати дегенеративни промени во клетката. Наодот е од пациент од испитуваната група но вакви клетки сретнавме и кај пациенти од контролната група.

На слика 6 прикажано е целосно дегенерирана епителна клетка при што недостасуваат сите нејзини структури. Нодот е од пациент од испитуваната група, но вакви клетки беа присутни и кај двете споредувани групи.



Слика 6
Дегенерирана јазична
епителна клетка

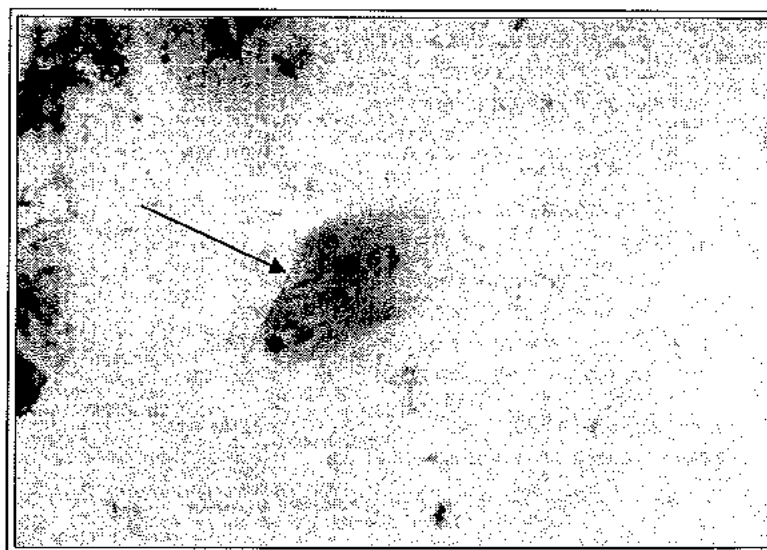
Слика 7
Акантотични клетки во
епител на јазик
Јасно се гледа изменет сооднос помеѓу јадрото
и цитоплазмата и редукција во слоевите на
клетката



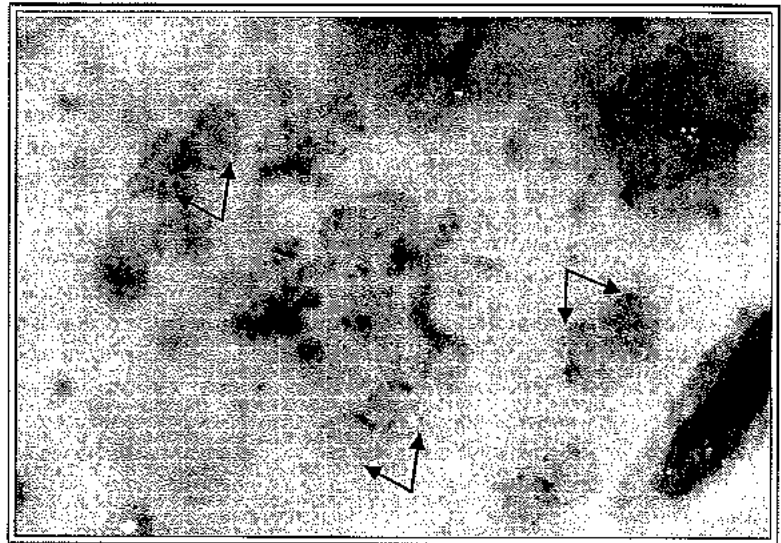
Слика 7 го прикажува присуството на акантотични епителни клетки кои во поголем обем беа констатирани во епителот на јазикот кај пациентите од испитуваната група. Од сликата може да се воочи дека кај овие клетки е изменет соодност помеѓу јадрото и цитоплазмата. Исто така кај овие клетки може да се констатира редукција во слоевите на клетката, што оди во прилог на атрофични промени на епителот на јазикот кај овие пациенти.

На слика 8 е прикажана епителна клетка со две јадра што укажува на нејзина припрема за митотична делба. Вакви клетки во поголем обем се најдени кај пациенти од испитуваната група. Наодот упатува на зголемена митотска активност на клетките во епителот на јазикот кај овие пациенти.

Слика 8
Епителна клетка во припремна фаза за
митотска делба
Стрелката покажува на
една клетка со две јадра



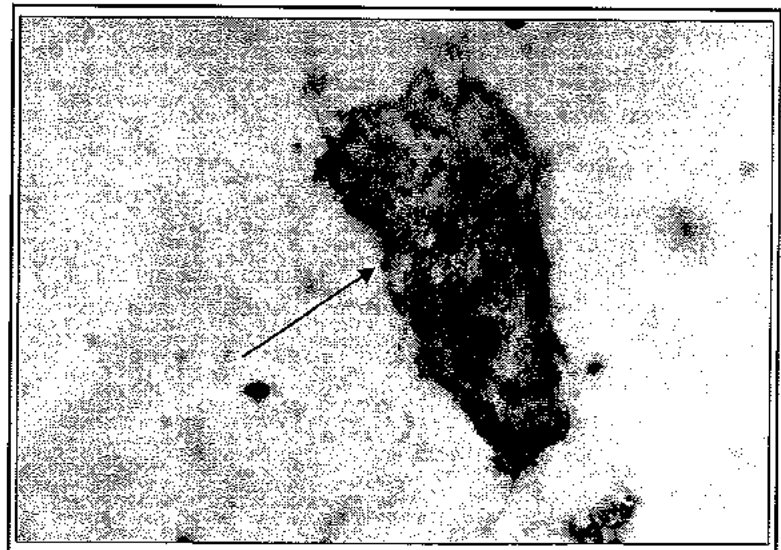
Слика 9
Епителни клетки во фаза на
митотска делба
Стрелката покажува на една цитоплазма со
две јадра

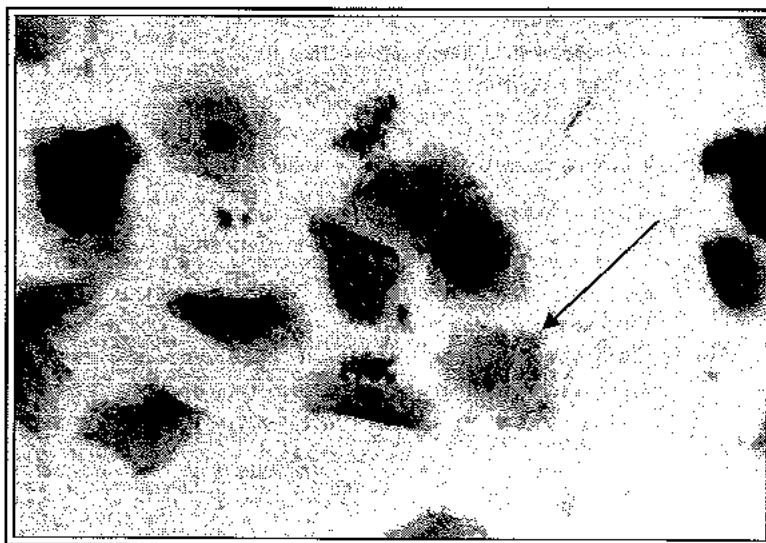


На слика 9 прикажани се епителни клетки во фаза на митотска делба. Од сликата може да се воочи дека овие клетки во својата цитоплазма содржат две јадра. Ваквите резултати може да се земат како предиктивен наод кој укажува на зголемена митотска активност (делба) на клетките во подлабоките слоеви на епителот. Вакви клетки во поголем обем се најдени кај пациентите од испитуваната група кои беа дополнително третирани со биостимулирачка ласер терапија.

На слика 10 е посочена епителна клетка чија цитоплазма е исполнета со кератин, а јадрото е во процес на разградување. Повеќе вакви клетки се најдени кај пациенти од испитуваната група по примената на ласер терапија.

Слика 10
Кератотична јазична
епителна клетка со јадро во кариолиза
Во оваа фаза клетката се трансформира во
рожена ламела
(кератинска луска)





Слика 11
Епителна клетка трансформирана
во кератинска луска

Епителна клетка во вид на кератинска луска или рожена ламела е прикажана на слика 11. Ови резултати укажуваат на целосна кератинизација на епителните клетки (ортопаракератоза), при што исчезнуваат сите нејзини клеточни структури. Ваквиот наод беше присутен во поголем процен кај пациентите од испитуваната група кои ги третиравме со ласерско светло.

ДИСКУСИЈА

Експерименталните стручни и научни испитувања од оралната патологија на повеќе научни работници, од сите меридијани во светот и долготрајното искуство на клиничарите, ја истакнуваат улогата на железо-дефицитната анемија како водечки етиолошки фактор во клиничката објективизација на оралниот пирозен симптом.

Нашите испитувања од пред неколку години, исто така, укажуваат на тоа дека оралните динии и пирози, во најголем број случаи, се израз на некое општо нарушување во организмот, при што хипохромната анемија има најзначајна улога (22). Оттука произлезе нашиот став според кој хипохромната анемија има најголема улога во квантифицирањето на оралните пирозни состојби.

Познавањето на причината, субјективната симптоматологија и објективниот наод не се доволни во расветлувањето на проблемот именуван како глосопироза.

Токму затоа терапевскиот третман на овие пациенти е сложен и често пати не ги дава очекуваните резултати.

Од неспорна важност и значаен придонес во појаснувањето на етиопатогенезата е наоѓањето на асоцијативните врски помеѓу хипохромната анемија како етиолошки фактор и патогенетските механизми одговорни за појавите на овој сложен клинички симптом.

Железо-дефицитната анемија како етиолошки фактор на глосопирозниот симптом не треба да се третира изолирано, туку како динамичен процес кој е во заемна врска со организмот.

Во зависност од тежината и долготрајноста на хипохромната анемија, доаѓа до нарушување на биохемиските и на метаболичните процеси во организмот, чија последица е појава на низа симптоми, меѓу кои и глосопирозата.

Конечно, од Starling потекнува изреката дека секој физиолошки проблем може, дефинитивно, да се сведе на биохемиски проблем.

Хипохромната анемија е резултат на недоволната снабденост на организмот со еден од основните граѓбени елементи на хемоглобинот - железото.

Железото во организмот е присутно во мали количини, но неговата улога е од огромно значење за нормалното одвивање на биолошката размена на материите и енергијата кои ја чинат основата на живата супстанција.

Од посебно значење е неговиот неопходен статус на двовалентно железо во синтезата на порфиринскиот прстен на хемоглобинот.

Хемоглобинот е главна функционална белковина на еритроцитите во чиј состав тој извршува низа важни функции.

Една од најважните функции на хемоглобинот е транспортот на молекуларниот кислород од белите дробови до ткивото. Хемоглобинот го извршува практично целиот транспорт на кислород (97%), во сите ткива на организмот, вклучувајќи го јазикот и целата орална лигавица.

Хипохромната анемија, независно од нејзината генеза (недоволно внесување на железо со храна, негова лоша апсорпција во органите за варење, зголемено губење на железо од организмот поради крвавење и др.), доведува до намалена продукција на еритроцити и особено намалена синтеза на хемоглобин. Токму затоа лабораториските тестови од периферната крв кај овие пациенти покажуваат карактеристични промени.

Резултатите од лабораториските тастови кај нашите испитаници, кои ја сочинуваа испитуваната група, покажаа висока статистичка сигнификантна разлика ($P < 0,001$) за сите испитувани параметри (серумско Fe, хемоглобин, еритроцити, MCH и MCV), споредувани пред и по применета хематолошка терапија.

Ваквиот наод не упати на постоење на микроцитна хипохромна анемија кај пациентите со глосопироза и е во согласност со ставовите на голем број автори (3, 8, 15, 19, 41, 49, 57), според кои хипохромната анемија се смета дека има главна улога во етиологијата на глосопирозата.

Спроведената хематолошка терапија резултираше во подобрување на крвната слика кај сите испитувани пациенти.

Резултатите од клиничките испитувања кај пациентите од испитуваната група со глосопироза и хипохромна анемија, по спроведениот локален интраорален преглед, покажаа одредени отстапувања во субјективниот и во објективниот клинички наод.

Централно место во локализацијата на субјективната и на објективната клиничка манифестација на пирозните симптоми кај нашите испитувани пациенти му припадна на јазикот, а поретко на другата орална лигавица.

Оваа наша констатација е во согласност со повеќе автори кои го обработуваат проблемот на оралните динии и пирози (6, 15, 26, 30, 45, 50, 57).

Нашите наоди сметаме дека се должат на средишната поставеност на јазикот во усната празнина, неговата динамика, сложената анатомохистолошка градба, неговата богата инервација и васкуларизација, како и изложеноста на лесни и чести трауматизирања кои се јавуваат во својство на фаворизирачки фактор по однос на клиничкото објективизирање на глосопирозата.

Нашите клинички наоди се во согласност со оние на Осаки (46), Ravasinghe (48), Rennie (49, 51), Scott (57) и др. По спроведената клиничка анализа на оралните мукозни промени кај пациентите со хипохромна анемија, погоре наведените автори констатирале евидентни промени на јазичниот епител.

Атрофичните промени на јазикот и секундарната (метаболна) избразденост, проследени со субјективни симптоми од типот на динии и пирози, авторите ги посочуваат како карактеристични придружни симптоми застапени кај голем број пациенти со железо-дефицитна анемија.

Кај сите наши испитаници со хипохромна анемија беа регистрирани субјективни тегоби (печење, жарење, болка), особено изразени во пределот на јазикот.

По спроведената хематолошка терапија ваквите промени останаа да перзистират кај 30% од вкупниот број испитувани пациенти.

Овие наши резултати упатуваат на тоа дека станува збор за ткивна хипоксија на јазикот при што најосетливи се нервните клетки и периферните нервни завршоци, што едновременно е причина за брзата појава на пирозните сензации кај овие пациенти.

Сметаме дека хипохромната анемија, поради дефицитот на железо, е причина за намалената транспортна моќ на хемоглобинот, што доведува до нарушена дифузија на кислород во ткивните капилари, а потоа и во ткивото на јазикот, што, пак, резултира во негова ткивна хипоксија.

Брзото повлекување на субјективните орални пирозни симптоми кај нашите испитаници по спроведената терапија со препарати на железо го објаснуваме со зголемениот дотур на кислород во ткивото на јазикот, што логично следи поради зголемената синтеза и зголемената транспортна функција на хемоглобинот.

Литературните известувања говорат дека атрофичните промени на дорзумот на јазикот, заедно со секундарната избразденост, се честа појава кај пациентите со хипохромна анемија.

Нашите резултати ги потврдуваат ваквите наоди од литературата.

Регистриравме висока процентуална застапеност од 76,7% на атрофични промени на јазикот, а секундарната метаболна избразденост беше застапена кај 36,6% од вкупниот број на испитуваните пациенти.

Како резултат на ваквите промени, клиничкиот изглед на јазикот се карактеризираше со присуство на рамна, мазна, сјајна и хиперемична површина, која кај одреден број на пациенти беше проследена со присуство на ситни и плитки бразди, особено во апикалната третина на јазикот. Овие промени беа различни од оние карактеристични за *Lingua plicata*.

По спроведената терапија посочените објективни промени останаа да перзистираат и понатаму кај поголемиот дел од пациентите од испитуваната група.

Промените на дорзумот на јазикот кај нашите испитаници го поврзуваме со дисфункцијата на некои оксидоредукциони ензимски системи, како што се: цитохром-оксидаза, каталаза, пероксидаза и др. кои, како важен составен елемент во својот молекул, имаат железо.

Функционалното железо во ензимите е вкупно присутно од 10-20 mg или 0,5-1% од вкупното железо во организмот. Ова е минимален но важен дел од железото, одговорен за интрацелуларната оксидација или клеточна респирација во ткивата на организмот.

Во услови на хипохромна анемија, поради дефицитот на железо, доаѓа до нарушувања во посочените ензимски системи, и тоа, на тој начин што недостасуваат еден или повеќе оксидациони ензимски системи. Метаболните нарушувања кои потоа следат и "гладта" за кислород во ткивата на јазикот, сметаме дека се главната причина на која се должат атрофичните промени, или поточно, јазичната депапиланост.

Самата депапилација на јазикот но, и вазодилатацијата на малите крвни садови и капилари како резултат на ткивната хипоксија, на дорзумот на јазикот му даваат хиперемичен изглед.

Присуството на малите ситни плики на јазикот кај пациентите со хипохромна анемија сметаме дека е резултат на долготрајната ткивна хипоксија и, следствено, пореметената ткивна трофика на јазикот, која е условена од метаболичните нарушувања во организмот кои претходат.

Потребата на јазичното ткиво да се прилагоди на новонастанатата ситуација доведува до ткивно реструктурирање (ремоделирање), што резултира во појава на метаболична избразденост на јазикот.

Перзистирањето на објективниот наод на јазикот кај овие пациенти и по соодветно спроведената хематолошка терапија, сметаме дека зависи од долготрајноста на делувањето на причинителот, иреверзибилноста на настанатите промени, како и од потребата за подолготрајно опсервирање на овие пациенти.

Предизвикани од потребата да ги одгатнеме асоцијативните врски помеѓу хипохромната анемија како причинител и патогенетските збиднувања, одговорни за клиничкото манифестирање на оралниот пирозен симптом, во реализацијата на овој дисертационен труд спроведовме биохемиско-цитолошка анализа кај пациенти со глосопироза.

Нашата одлука во биохемиските испитувања да бидат вклучени оксидо-редукциони ензими, произлезе од сознанието дека дефицитиот на железо, често пати, може да биде причина за нарушувања на оксидативните и хидролитички реакции и процеси во организмот, во кои овие ензими имаат значајна улога.

За нормално одвивање на физиолошката активност во организмот големо значење и удел има неговата ензимологија.

Ензимите се специјална класа на протеини кои ги катализираат хемиските реакции во биолошките системи, без чие присуство, животот од најпростите до најсовершените организми не би бил возможен.

Ензимскиот потенцијал на секое ткиво е од основно значење за целокупната биологија на клетките: целуларниот метаболизам, синтетизирачката функција и енергетскиот метаболизам.

Ензимскиот профил на секое ткиво го сочинуваат распоредот и соодносот на ензимите во него, односно способноста, во физиолошки услови да се создава и троши енергија, преку што се гледа неговата функционална состојба.

Сосема сме свесни дека за состојбата на секое ткиво, вклучувајќи го и она на јазикот, од извонредно значење е одредувањето на неговата ензимска активност. Сепак, од објективни причини, бидејќи се работи за високоспецијализирано ткиво (јазик) се одлучивме по индиректен пат, преку одредување на серумски, саливарни и вредности во хемолизат на еритроцитите на посочените оксидо-редукциони ензими, да ја потврдиме тезата на овој дисертационен труд дека хипоксијата настаната како последица на хипохромната анемија е основен генератор и главна причина во настанувањето на глосопирозниот орален симптом.

Во литературата што ни беше достапна не најдовме податоци во врска со активноста на ензимите кои беа предмет на нашите биохемиски испитувања кај пациентите со хипохромна анемија и глосопироза.

Нашите резултатите од истражувањата за активноста на испитуваните ензими во посочените биолошки медиуми ни послужија, преку сопствени толкувања, да проникнеме во биохемиските случувања и да дадеме свој придонес во расветлувањето на патогенетските механизми одговорни за клиничката манифестација на глосопирозата кај пациенти со хипохромна анемија.

Оксидоредуктазите претставуваат голема класа ензими што ја катализираат оксидацијата на различни органски соединенија.

Тие играат вонредно важна улога во метаболизмот бидејќи, за задоволување на своите животни потреби, живите суштества црпат енергија од оксидациските процеси.

Оваа група ензими порано се именувала како дехидрогенази. Најпознати ензими од оваа група се LDH, малат дехидрогеназа, глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа и др.

LDH ја катализира реакцијата на преносот на H_2 од редуцираниот NADH (никотин-амид аденин нуклеотид) на пируват.

Авторите кои го проучувале процесот на анаеробното разградување на глюкозата го идентификувале овој ензим како учесник во тој процес.

LDH претставува централен ензим во процесот на гликолизата, го катализира последниот стадиум (преминот на пирогроздова во млечна киселина) односно клеточниот енергетски метаболизам, кој е од витално значење за секое ткиво па и за она на јазикот и останатата орална лигавица.

Како ензим кој учествува во гликолизата LDH е широко распространет во различни ткива и органи.

GLDH е ензим кој ја катализира реверзибилната оксидативната деаминација на L-глутаминската киселина, и на тој начин влијае врз метаболизмот на протеините и јаглехидратите.

Локализиран е, исклучително, во целуларните митохондрии. Најмногу го има во црниот дроб, а помалку во другите ткива во организмот (бубрег, мозок, бели дробови и др.).

Резултатите од нашите испитувања за активноста на LDH и GLDH во крвниот серум покажаа дека постои значајна статистичка сигнификантност на разликите помеѓу споредуваните групи ($P < 0,001$).

Констатиравме дека кај пациентите со хипохромна анемија кои имаат клинички манифестна глосопироза, активноста на LDH и GLDH во крвниот серум расте, а се намалува по спроведената хематолошка терапија.

Нормален метаболизам на клетките во ткивата на организмот резултира во константна, вообичаена, нормална активност на ензимите.

Сите метаболни промени во ткивото, што доведуваат до деструктивни и деградирачки процеси во клетките, се причина за хиперензинемија.

Зголемената активност на испитуваните ензими во крвниот серум на пациентите со хипохромна анемија и клинички манифестна глосопироза сметаме дека се должат на нарушените биохемиски и метаболни процеси условени од феродефицитот. Тие се случуваат во сите ткива на организмот, вклучувајќи го и ткивото на јазикот.

Во услови кога се уште не постојат воочливи морфолошки промени во клетките на ткивото, хипоксијата поради намалената транспортна моќ на хемоглобинот како резултат на феродефицитот, сметаме дека може да е причината за порастот на ензимската активност на LDH и GLDH во крвниот серум кај нашите испитаници.

При намалена целуларна респирација анаеробната гликолиза игра значајна улога и е причина за алтерација на интрацелуларната течност. Во услови на хипоксија и гликолиза клеточна мембрана, која во нормални услови е непермеабилна за ензимите, набабрува и доаѓа до проширување на нејзините пори, што овозможува дифузија на ензимските протеини.

Како резултат на тоа се забележува зголемена ензимска активност во екстрацелуларните простори во ткивата, меѓу кои спаѓа и крвниот серум.

Колку е тежината и долготрајноста на ткивната хипоксија поголема толку е поголем преминот на ензимите низ клеточната мембрана е поголем и нивната активност во крвниот серум е поголема.

Зголемените вредности на GLDH кај нашите испитаници сметаме дека се должат на изразени и подлабоки оштетувања на клетките во ткивата на организмот што резултира во ослободување на митохондријалниот GLDH.

Иако механизмот на преминот на ензимите низ клеточната мембрана не е докрај расветлен, досегашните резултати од опсервациите за високата активност на серумските ензими, докажани при разни заболувања (инфарктни состојби, хепатитис, миокардијални заболувања и сл.), укажуваат на тоа дека се работи за деструктивни оштетувања на клетките.

Тргувајќи од ова, резултатите од нашите биохемиски испитувања ни даваат за право да заклучиме дека хипоксијата условена од феродефицитот е причина за оштетувања во клетките, на што се должи и зголемената ензимска активност на LDH и GLDH во екстрацелуларните простори (крвен серум) кај нашите испитаници.

Плунката е сложен секрет кој претставува течна биолошка средина со значајна улога во оралната физиологија и патологија.

Мешаната или т.н. вкупна плунка се создава во самата усна празнина со мешање на саливарниот секрет од различни извори (трите големи и многубројните мали плунковни жлезди).

Мешаната плунка е составена од бројни органски и неоргански материји, вклучувајќи ги и ензимите.

Се смета (14) дека во мешаната плунка има повеќе од 50 ензими и тоа најмногу хидролази (фосфатази, муцинази, сулфатази, карбохидрази, трансминази, лиази и др.).

Саливарните ензими секако дека се продукт на плунковните жлезди, епителните клетки и леукоцитите но, во голем обем, и на разни микроорганизми.

Улогата на добар дел од составните елементи на плунката се уште не е доволно разјаснета. Токму затоа плунката, како течен биолошки медиум, остава простор и е предизвик за понатамошни адекватни истражувања во таа област.

Резултатите добиени од биохемиските испитувања за ензимската активност на LDH и GLDH во мешана плунка, кај сите испитувани групи пациенти, беа значително повисоки во однос на оние добиени во крвниот серум.

Во услови на непостоење на стандардни вредности за LDH и GLDH во плунка, ваквите резултати ги поврзуваме со фактот дека се работи за испитувања реализирани во два различни биолошки медиуми.

По статистичката обработка на добиените резултати за двата испитувани ензими во плунка, добивме ниска сигнификантна разлика помеѓу споредуваните групи ($P < 0,02$; $P < 0,25$; $P < 0,05$).

Малите варијации на саливарните вредности на испитуваните ензими помеѓу споредуваните групи цениме дека се значајни.

Ваквиот наш став го поткрепуваме со објаснувањето дека контролната група ја сочинуваа пациенти со глосопироза предизвикана од некој друг општ или локален етиолошки фактор.

Не ја исклучуваме можноста и другите етиолошки фактори да бидат причина за зголемена активност на испитуваните ензими во плунката кај пациентите од контролната група, на што сметаме дека се должи ниската сигнификантност на разликите помеѓу споредуваните групи.

Поаѓајќи од овој наш став и земајќи ги предвид нашите резултати за серумската активност на испитуваните ензими, сознанието дека плунковните жлезди се богато васкуларизирани, како и тоа дека нивната секреција практично зависи од нивното снабдување со крв, можеме да заклучиме дека зголемувањето на саливарната ензимска активност кај нашите испитувани пациенти е резултат на просто прелевање.

Меѓутоа, исто така, не ја исклучуваме можноста и за нивна директна дифузија во плунката.

Сметаме дека зголемената пропустливост на клеточната мембрана во ткивото на јазикот, вклучувајќи ја и целата орална лигавица, настаната како резултат на хипоксија и нарушување на метаболните процеси кои ги поврзуваме со хипохромната анемија, се причина за зголемување на саливарната активност на испитуваните ензими кај пациентите со глосопироза и железо-дефицитна анемија.

Биохемиските испитувања, покрај одредување на серумски и саливарни вредности на LDH и GLDH, опфатија и одредување на ензимската активност на глюкоза 6 фосфат дехидрогеназа во хемолизат на еритроцити.

Еритроцитите се клетки без јадро кои во голема мера содржат хемоглобин способен да пренесува кислород и јаглен диоксид, што им дава улога на пуфер. Нивниот број и квалитет во крвта се одржува преку сопствените механизми на организмот.

Мембраната на еритроцитите содржи липопротеини, а липидните комплекси во неа се поприсутни отколку во која и да било друга клетка во организмот. Енергетските потреби на еритроцитите ги покрива гликозата која што се искористува во анаеробни услови, а млечната киселина што се создава во тој процес се елиминира преку мембраната во плазмата.

Освен анаеробна, во еритроцитите се случува и аеробна гликолиза - пентозофосфатен шант - потребен за редукција на метхемоглобинот во хемоглобин.

Цитоплазмата на еритроцитите содржи ензими потребни за разградување на глюкозата и другите материи. Таа содржи и ензими за искористување на кислородот, а нивната ензимска активност со тек на време опаѓа.

Еритроцитите се особено богати со G-6-PDH во кои пентозниот пат на метаболизирање на глюкоза е доминантен.

G-6-PDH е оксидо-редукционен ензим кој го катализира преминот на глюкоза 6 фосфат во 6 фосфоглуколат, што претставува прва реакција во пентозниот циклус (Warburg-Dichenson Shunt, pentoza-Shunt). Овој ензим Warburg го нарекол меѓуфермент, бидејќи смета дека тој има интермедијарна улога во преносувањето на водородот на кислородот.

G-6-PDH е важна за одржување на редуцираниот облик на коензимот NADPH₂ и има големо значење во спречувањето на оксидацијата на хемоглобинот во метхемоглобин. Метхемоглобинот претставува оксидационен продукт на хемоглобинот, каде железото е тривалентно и не може да врши транспорт на кислород, што го попречува снабдувањето на ткивата со кислород.

Бидејќи G-6-PDH е ензим кој учествува во реакциите на пентозниот циклус со кој настануваат пентози, важен е и за синтезата на нуклеотидите и енергетски богатите слоеви (ATP).

Освен во еритроцитите кои се особено богати со овој ензим, G-6-PDH е присутна и во многу други ткива во организмот (масно ткиво, хепар, панкреас, бели дробови, бубрези, мозок, миокард, скелетни мускули и др.).

Меѓутоа, одредувањето на активноста на овој ензим во еритроцитите и во крвниот serum е корисно за дијагностички цели.

Зголемена активност на G-6-PDH во еритроцити е присутна при различни анемии.

Особено зголемена активност на овој ензим во еритроцитите е забележителна кај пернициозна анемија, која знае да перзистира со месеци и покрај примената на адекватна терапија.

Кај другите анемии, зголемена активност на овој ензим постои, но не е толку потенцирана (60).

Резултатите од нашите испитувања за G-6-PDH во хемолизат на еритроцити покажаа висока статистичка сигнификантна разлика ($P < 0,001$) помеѓу контролната и испитуваната група, и умерена сигнификантност на разликите помеѓу испитуваната група пред и по дадената хематолошка терапија ($P < 0,05$).

Ваквите наши резултати ги поврзуваме со потешките форми на хипохромна анемија, со изразена хипохромија и микроцитоза, која беше лабораториски верифицирана кај дел од нашите испитаници.

Токму кај овие пациенти беа констатирани изразени клинички промени (објективни и субјективни) во оралната празнина, а најзабележителни беа оние на јазикот.

Кај овие пациенти постои хиперплазија на еритроцитната лоза, при што голем број на еритробласти покажуваат дегенеративни промени.

Понекогаш кај овие пациенти се случува и неефективна еритропоеза, со зголемена интрамедуларно разградување на еритробластите и на новосоздадените еритроцити.

Векот на еритроцитите кај таквите пациенти е нешто скратен. Хемолизата е последица на интракорпускулните дефекти, а еритроцитите, главно, се разградуваат во слезенката.

За стабилизирање на зголемената активност на G-6-PDH кај овие пациенти, и покрај примената на хематолошка терапија, потребен е подолг временски период. Сметаме дека токму затоа нашите резултати покажаа умерена сигнификантност на разликите помеѓу испитуваните групи пред и по примената на хематолошката терапија.

Резултатите од нашите испитувања за активноста на овој ензим упатуваат на заклучокот дека кај пациентите со изразена хипохромна анемија, ткивата на организмот, вклучувајќи ги и оние во усната празнина, се наоѓаат во состојба на тешка хипоксија.

Бројни се студиите во литературата во кои авторите настанувањето на глосопирозата го поврзуваат со хиповитаминозните состојби настанати како последица на претходно нарушениот метаболизам во организмот (17, 29, 63, 65).

Притоа, најзначајно место и улога му се препишува на пиродоксинот од групата на Б комплекс витамини.

Ашер (2) ја истакнува улогата на дефицитот на овој витамин во настанувањето на глосопирозата и сугерира за неговата примена во третманот на овие пациенти.

За употребата на пиродоксинот во целисходноста на терапијата кај пациентите со глосопироза укажуваат и други автори (65).

Основната биохемиска функција на голем број витамини, особено хидросолубилните, во кои спаѓа и пиродоксинот, е да влегуваат во составот на коензимите и да учествуваат во ензимската катализа и во метаболизмот на организмот, општо.

Главна коензимска форма на витаминот Б 6 во клетките е пиродоксал фосфатот, преку кој тој зема учество како кофактор во синтезата на голем број ензими, меѓу кои и на оксидоредуктазите.

Неговата најважна функција како коензим е да функционира во процесот на трансаминацијата која служи во синтезата на аминокиселините, поради што има клучна улога во метаболизмот на голем број ензимски протеини.

Нашите резултати за активноста на сите испитувани ензими кај пациентите по примена на хематолошка терапија - со и без пиродоксин - не покажаа сигнификантност на разликите помеѓу споредуваните групи.

Ваквите резултати не упатуваат на заклучокот дека пиродоксинот нема влијание во стабилизирањето на пропустливоста на клеточната мембрана.

Токму затоа сметаме дека неговата примена во склоп на хематолошката терапија нема влијание во намалувањето на активноста на испитуваните ензими во посочените биолошки медиуми.

Меѓутоа, не го исклучуваме неговото влијание во транспортот на аминокиселините низ мембраната на клетката, со што, како коензим, тој има удел во синтезата и во функцијата на оксидоредукционите ензими одговорни за интраклеточната респирација.

Ако се има предвид дека дисфункцијата на овие ензими се смета за главен фактор одговорен за атрофичните промени на јазикот (42), станува сосема јасно зошто на пиродоксинот му се препишува улогата на антианемичен фактор.

Освен тоа, пиродоксинот има стабилизирачка функција на периферните нервни завршоци во организмот, па, затоа сметаме дека

може да има свој придонес во ублажувањето на субјективниот наод (болка, печење, жарење) на јазикот кај пациентите со хипохромна анемија и глосопирозата.

Оттука произлезе нашиот став за рационална примена на пиродоксинот во терапискиот пристап на овие пациенти.

За реализација на зацртаната цел во методолошката поставеност на дисертациониот труд беа вклучени и цитолошки испитувања.

Цитологијата или биологијата на клетката е основна биолошка наука која се занимава со изучување на градбата и функцијата на клетката.

Клетката претставува основна жива морфолошка и функционална единица на организмот инкорпорирана во основата на биолошките појави.

Како посебна научна гранка, цитологијата ја изучува морфолошката организација, хемискиот состав и физичко-хемиските својства на одделни делови на клетката.

Цитологијата како наука, во последниве неколку години бележи значителен подем (30, 32). Ваквиот развој има епохално значење за откривањето на закономерностите во функционирањето на целиот органски свет на кој се темели производот, развитокот и градбата на живите организми, нивните клетки, ткива и органи.

Со усовршувањето на микроскопската техника овозможено е проучување на сите клеточни структури.

Нашите цитолошки испитувања опфатија анализа на цитоморфолошките карактеристики на јазичниот епител кај пациенти со глосопироза, при што беше одредувано присуството и степенот на: кератинизација, паракератоза, дегенерирани епителни клетки, акантоза и митотичен активитет.

Утврдувањето на ваквиот наод со помош на цитолошка анализа е метод со кој по индиректен пат се ориентираме за појавата на ваков вид промени во клетките. Добиените резултати од цитолошките испитувања може да се земат како предиктивни. За сигурна и целосна потврда на наодот потребно е да се навлезе подлабоко во епидермисот, или поточно, неопходен е патохистолошки наод. Сосема ни е јасно дека нашата студија ќе беше поупатна ако бевме во можност да обезбедиме резултати од патохистолошка анализа, за што е неопходна биопсија. Меѓутоа, од хумани причини се оградивме од вакви испитувања.

Епителот на јазикот е дел од епителот на слузокожата на усната празнина кој е цврсто фиксиран за мускулната подлога. По својата природа е многуслоен плочест епител кој орожнува. Дебелината му е варијабилна и се движи од 200 до 500 nm.

Нашите резултати покажаа значајни разлики во дебелината на јазичниот епител помеѓу контролната и испитуваната група и се во согласност со наодите на повеќе автори (38, 48, 50-51, 57).

Врз основа на вака добиените резултати може да се констатира значајна редуција или намалување на просечната дебелина на јазичниот епител кај испитуваната група пациенти со глосопироза и хипохромна анемија. Ваквиот наод оди во прилог на атрофични промени на епителот.

Процесот на кератинизација или орожнување е сложен биохемиски процес при кој доаѓа до созревање на епителните клетки и формирање на *stratum corneum* составен од клетки исполнети со фибрилен протеин (кератин).

При нормална кератинизација живите клетки се претвораат во мртви, при што суштинска улога имаат процесите на клеточната пролиферација и диференцијација кои се случуваат во базалниот и супрабазалниот (спинозен) слој.

Диференцијацијата на епителните кератиноцити е резултат на интрамедуларните процеси при што базалните клетки се трансформираат во рожени ламели на ниво на *stratum corneum*. Тие процеси се резултат на разградување и хидролиза на цитоплазматичните и јадрени компоненти на клетките при нивното придвижување кон површината и дефинитивното образување на фибриларниот протеински кератин.

Ваквиот нормален процес на кератинизација се нарекува вистинска кератинизација или хиперортопаракератоза. Воколку во процесот на кератинизација не се случи разградување на јадрените и на цитоплазматичните компоненти или разградувањето не е целосно, станува збор за хиперкератоза и паракератоза.

Нашите цитолошки резултати покажаа изразено присуство на хиперкератоза и паракератоза во јазичниот епител кај пациентите од испитуваната и контролна група.

Помеѓу овие испитувани групи не беа воочени позначајни разлики во бројот на епителните клетки и присуството и степенот на хиперкератоза и паракератоза.

Ваквиот наш наод укажува на постоење на нарушена кератинизација во епителните клетки на јазикот кај пациентите со глосопироза независно од етиолошкиот фактор кој е причина за појавата на овој сложен симптом.

До ваква констатација дошле и други автори (38, 48, 43, 45).

Сметаме дека нарушената кератинизација во епителот на јазикот е причина повеќе за зголемената сензитивна осетливост кај пациентите со глосопироза.

Резултатите од ексфолијативно-цитолошките испитувања покажаа висока процентуална застапеност на дегенерирани клетки во епителот на јазикот кај нашите испитаници од контролната и испитувана група, при што доминираше слабо и средно позитивен наод.

Не беа најдени позначајни разлики за присуство на дегенерирани епителни клетки помеѓу двете споредувани грипи.

Зголемениот број на дегенерирани епителни клетки во епителот на јазикот кај нашите испитаници го поврзуваме со нивната возраст и пол. Имено, најголем број од нашите испитувани пациенти од контролната и испитувана група го сочинуваа жени во менопауза.

Зголемениот број на дегенерирани епителни клетки кај жените во климактериум е прилог во објаснувањето на порастот на субјективните орални симптоми кај овие пациенти.

Ваквите наши наоди се во согласност со резултатите добиени од испитувањата на Vidas (68).

Акантозата претставува нагласена хиперплазија или хипертрофија на епителните клетки во спинозниот слој каде што редовите се зголемуваат, епителните продолженија се прошируваат и се вдлабнуваат, а папилите на lamina propria се издолжуваат. Се смета дека акантозата е реактивен одговор на епителот на намалена оксигенација (71).

Нашите резултати од цитоморфолошките анализи на јазичниот епител укажуваат на присуство на слаб и умерено позитивен наод на акантоза кај пациентите од испитуваната група.

Ваквиот наод упатува на заклучокот дека кај глосопирозите предизвикани од хипохромна анемија постои дефицит или "глад" за кислород на ниво на оралната лигавица.

Делбата на клетките е позната како митоза. Фазата помеѓу двете митози, или делби, се нарекува интерфаза. Во овој период се јавуваат метаболни функции на клетките т.е., клеточна диференцијација и

образување на кератин, како и подготовки за влегување на клетките во митоза. Постои динамичен еквilibrium помеѓу образувањето на клетките во базалниот слој и елиминирањето на кератиноцитите од површниот слој на епителот. Зголемувањето на клеточната популација се балансира со намалување на транзитното време, се со цел да се обезбеди константна дебелина на епителот.

Нашите цитолошки резултати укажуваат на слабо позитивен наод на зголемен митотичен активитет кај пациентите од испитуваната група.

Ваквиот наш наод сметаме дека е последователна појава настаната како резултат на редукцијата или намалувањето на просечната дебелина на јазичниот епител поради постоење на контролен механизам на негативна повратна врска, т.н. *negative feed back*.

Зракот на црвениот спектрум е еден од најдобрите истражувачки зраци. Досегашните клинички и експериментални истражувања во последните 25 години ги покажаа биостимулативните влијанија на ласерскиот зрак во споменатиот спектрум.

Најзначајното дејство за лекување со ласерски зраци во црвениот спектрум е стимулирањето на регенеративниот процес кај клетките.

Во озрачениот простор се зголемува крвната циркулација, се активираат метаболичните процеси, се зголемува количеството на протеините и на нуклеинските киселини, се зајакнува метаболизмот и имунитетот на клетките, се забрзува фибриногенезата, се стимулира регенерација и епителизација.

Друго значајно дејство на ласерските зраци е антиинфламаторното дејство, како најважно при лекувања во клиничката практика. Ласерските зраци во воспалителните процеси ги зголемуваат лизозомите и интерферонските одбрамбени протеини, ја зголемуваат микроциркулацијата, ја нормализираат пенетрацијата на крвните садови. Под влијание на ласерскиот зрак се намалуваат факторите на инфламација и се зголемува фагоцитната активност.

Влијанието на ласерските зраци врз мукозата на усната празнина е докажано со голем број хистоморфолошки, биохемиски, цитолошки, имунолошки и микробиолошки испитувања.

Нашите резултати од цитолошките испитувања по примената на локална биостимулирачка ласер-терапија ги потврдуваат неговите позитивни ефекти.

Клиничкиот наод резултираше во подобрување на субјективната симптоматологија кај тие пациенти.

Кај пациентите од испитуваната група третирани со ласерско зрачење ексфолијативно-цитолошкиот наод покажа промени. Констатирано беше намалено присуство на епителни клетки со хиперкератоза и паракератоза. Во наодот беа присутни повеќе епителни клетки во вид на кератински луспи (рожени ламели).

Ваквиот наш наод упатува на тоа дека ласер терапијата влијае во регулирањето на кератинизацијата на јазичниот епител (хиперортопаракератоза).

За позитивното влијание на ласерскиот зрак во третманот на глосопирозата укажуваат и Biškin (8), Frentzen (19), Hansson (28), Kesić и Jovanović (33). Резултатите од нивните испитувања по примената на мекиот ласер кај глосопирозите покажале изразено позитивни и добри аналгетички ефекти.

Кај пациентите третирани со ласер-терапија нашите резултати од цитолошките испитувања покажаа зголемување на митотичниот активитет во епителните клетки.

Овие наши резултати, како и многуте експериментални истражувања, го потврдуваат влијанието на ласерските зраци врз митотичната стимулација на епителните клетки со што се раздвижуваат и се стимулираат регенеративните процеси.

Регенеративната способност е една од најважните особини на живите ткива.

Во овој случај, регенеративниот фактор е обезбедување на рамнотежа на кислородот во слузокожата на јазикот.

Ласерскиот зрак има позитивно влијание врз рамнотежата на кислород. Тоа дејство ласерскиот зрак го исполнува и преку активирање на ензимите кои ги снабдуваат клетките со кислород.

Каталазата, како клеточен оксидо-редукционен ензим одговорен за интрацелуларната респирација, кој во својот молекул содржи железо како важен составен елемент, е еден од оние ферментни што се активира под дејството на ласерскиот зрак.

Оттука може да заклучиме дека примената на ласерската терапија ја регулира нарушената кератинизација и ја подобрува оксигенацијата во озрачената регија, со што има позитивен ефект во терапевскиот третман на пациентите со глосопироза и хипохромна анемија.

На крајот, врз основа на нашите резултати од спроведените клинички, биохемиски и цитолошки испитувања и литературните известувања можеме да го констатираме следново:

- ◆ кај пациентите со хипохромна анемија и клинички манифестна глосопироза покрај субјективните во голем обем застапени се и објективните промени на дорзумот на јазикот;
- ◆ зголемена е серумската и саливарна активност на LDH и GLDH како и активноста на G-6-PDH во еритроцити. Зголемената активност на испитуваните ензими по наша проценка е резултат на нарушените биохемиски и метаболни процеси поради намалената транспортна моќ на хемоглобинот и хипоксијата условени од феродефицитот;
- ◆ кај пациентите со хипохромна анемија и глосопироза констатиравме цитолошки промени во јазичниот епител;
- ◆ освен нарушената кератинизација и присуството на дегенерирани епителни клетки, констатиравме редукција на дебелината на јазичниот епител, слабо и умерено позитивен наод на акантоза и митотичен активитет. Ваквиот наод сметаме дека е резултат на нарушената оксигенација на ниво на орална лигавица, како последица на нарушените биохемиски и метаболни процеси во организмот условени од хипохромната анемија;
- ◆ локалната биостимулирачка ласер-терапија има позитивно влијание во регулирањето на нарушената кератинизација на јазичниот епител, а преку стимулирањето на митотичниот активитет и подобрувањето на оксигенацијата влијае на регенераторните и репараторни процеси.

Резултите од нашите испитувања и неколку годишната работа и опсервација на пациентите со глосопироза и хипохромна анемија придонесоа да го изградиме нашиот непобитен став дека мултидисциплинарниот приод, конзилијарното дијагностицирање и сеопфатната терапија се наметнуваат како неопходност во терапискиот пристап кај овие пациенти. Навременото, адекватно и комплексно третирање на овие пациенти ќе ги спречи последиците кои би можеле да настанат во нарушувањето на нивното општо и на оралното здравје и ќе придонесе во подобрување на квалитетот на нивното живеење.

ЗАКЛУЧОЦИ

1. Анализата на резултатите добиени од спроведените клинички испитувања кај пациентите со глосопироза и хипохромна анемија кои ја сочинуваа испитуваната група не наведуваат на следниве заклучоци:

- ◆ централно место во локализацијата на субјективна и објективна симптоматологија му припаѓа на јазикот. Ваквиот наод го поврзуваме со неговата средишна поставеност во оралната празнина, динамика, сложена анатомохистолошка градба, богатата инервација и васкуларизација и изложеноста на лесни и чести трауматизирања кои се јавуваат во улога на фаворизирачки фактор по однос на клиничкото објективизирање на глосопирозата.
- ◆ кај овие пациенти, покрај субјективните, во голем обем се присутни и објективни промени на дорзумот на јазикот. Објективниот наод на атрофични промени и секундарна метаболна избразденост на јазикот ги поврзуваме со дисфункцијата на некои оксидо редуccionи ензимски системи (цитохром оксидаза, каталаза, пероксидаза и др.) кои како важен составен елемент во својот молекул имаат железо.
- ◆ по спроведената хематолошка терпија кај поголемиот дел од овие пациенти дојде до подобрување на субјективната симптоматологија. Објективните промени повеќе или помалку продолжија да перзистираат. За нивна санација сметаме дека е потребен подолг опсервационен период.

2. Од резултатите добиени од биохемиските испитувања кај пациентите од контролната и испитувана група можеме да го заклучиме следново:

- ◆ кај пациентите со хипоромна анемија и клинички манифестна глосопироза констатиравме зголемена активност на LDH и GLDH во крвниот серум. По спроведената хематолошка терапија дојде до намалување на нивната ензимска активност. Ваквиот наод сметаме дека се должи на нарушените биохемиски и метаболни процеси условени од феродефицитот кои се случуваат во сите ткива на организмот вклучувајќи го и она на јазикот. Во услови на хипоксија клеточната мембрана набабрува и доаѓа до проширување на нејзините пори со што е овозможена дифузија на ензимските протеини во екстрацелуларните простори во кои спаѓа и крвниот серум.
- ◆ резултатите од нашите испитувања укажуваат на зголемена саливарна активност на LDH и GLDH, која по спроведената хематолошка терапија се намалува. Ваквиот наод сметаме дека се должи на просто прелевање но и на нивна директна дифузија во плунката. Зголемената пермеабилност на клеточната мембрана во ткивото на јазикот вклучувајќи ја и целата орална лигавица, настаната како резултат на хипоксија условена од феродефицитот се можна причина за зголемена саливарна активност на испитуваните ензими.
- ◆ кај пациентите со изразена хипохромија и микроцитоза констатиравме зголемена ензимска активност на G-6-PDH во испитуваниот хемолizat на еритроцити. По спроведената терапија констатиравме умерено намалување на активноста на овој ензим. Ваквите резултати сметаме дека се дожат на хиперплазијата на еритроцитната лоза, при што голем број на еритробласти покажуваат дегенеративни промени. Скратениот век на еритроцитите и нивната хемолiza настаната како последица на интракорпускулните дефекти секако е причина која оди во прилог на објаснување на ваквиот наш наод. Изразените клинички промени во усната шуплина кај овие пациенти, пред се оние на јазикот упатуваат на заклучокот дека се работи за состојба на потенцирана хипоксија.
- ◆ нашите резултати покажаа дека примената на пиродоксинот во склоп на хематолошката терапија нема влијание во намалувањето на активноста на испитуваните ензими. Ваквиот наод упатува на заклучокот дека пиродоксинот нема влијание во стабилизирањето на пропустливоста на клеточната мембрана. Меѓутоа не ја исклучуваме неговата улога (пиродоксол фосфат) во синтезата и

функцијата на голем број ензими, меѓу кои и оксидо-редукционите, поради што му се препишува улогата на антианемичен фактор.

- ◆ Оттука произлезе нашиот став за рационална примена на пиродоксинот во терапевскиот пристап кај овие пациенти.

3. По спроведената анализа на резултатите добиени од цитолошките испитувања кај пациентите од контролната и испитувана група го заклучуваме следново:

- ◆ кај пациентите од испитуваната група со глосопироза и хипохромна анемија констатиравме редукција на просечната дебелина на јазичниот епител, што оди во прилог на атрофични промени.
- ◆ нашите резултати покажаа изразено присуство на хиперкератоза и паракератоза кај пациентите од контролната и испитуваната група. Ваквиот наод упатува на заклучокот дека постои нарушена кератинизација во епителот на јазикот кај пациентите со глосопироза независно од етиолошкиот фактор одговорен за појавата на овој сложен симптом. Нарушената кератинизација сметаме дека е причина повеќе за зголемената сензитивна осетливост кај овие пациенти.
- ◆ резултатите од ексфолијативно-цитолошки испитувања покажаа висока процентуална застапеност на дегенерирани епителни клетки кај пациентите од контролната и испитувана група. Ваквиот наод го поврзуваме со возраста и полот на нашите испитаници. Зголемениот број на овие клетки во епителот на јазикот кај жените во менопауза претставува прилог во објаснувањето на порастот на субјективните орални симптоми.
- ◆ резултатите од цитолошката анализа упатуваат на присуство на слаб и умерено позитивен наод на акантоза кај пациентите од испитуваната група, што не усмерува на заклучокот дека кај овие пациенти постои дефицит или глад за кислород на ниво на орална лигавица.
- ◆ цитолошката анализа покажа присуство на слабо позитивен наод на зголемен митотичен активитет кај пациентите од испитуваната група. Ваквиот наод сметаме дека е последична појава настаната како резултат на редукција на просечната дебелина на јазичниот епител поради постоење на контролен механизам на негативна повратна спрга т.н. negative feed back.
- ◆ резултатите од цитолошката анализа по примената на биостимулирачката ласер терапија ги потврдуваат неговите позитивни ефекти.

Нашите резултати упатуваат на заклучокот дека ласерското светло влијае во регулирање на кератинизацијата, и ги стимулира епителните клетки на зголемена митотична активност, со што се иницираат и се развиваат регенеративните процеси. Во нашиов случај регенеративниот фактор е во обезбедувањето на рамнотежа на кислород во слузокожата на јазикот.

Позитивните ефекти на ласерското светло резултираа во значајно подобрување на субјективната симптоматологија кај овие пациенти.

Резултатите добиени од цитолошките испитувања ги земаме како предиктивни. За сигурна и целосна потврда на наодот потребни се патохистолошки испитувања (биопсија), кои што, поради хумани причини, сеоградивме да ги реализираме.

4. На крајот, врз основа на нашите резултати добиени од клиничките биохемиски и цитолошки испитувања, можеме да заклучиме дека хипоксијата е настаната како последица на феродефицитот во организмот, која се јавува во улога на генератор на многубројни системски промени (биохемиски, метаболни и др.), и е главна причина за клиничката манифестација на субјективните и објективните промени во усната празнина кај пациентите со глосопироза и хипохромна анемија.

5. Резултите од реализираните испитувања како и нашата неколкугодишната работа и опсервација на пациентите со глосопироза и хипохромна анемија допринесоа да го изградиме нашиот непобитен став: мултидисциплинарниот приод, конзилиарното дијагностицирање и сеопфатната терапија се наметнува како неопходност во терапевскиот пристап кај овие пациенти. Навременото, адекватното и комплексното третирање на овие пациенти ќе ги спречи последиците кои би можеле да настанат во нарушувањето на нивното општо и орално здравје и ќе придонесе во подобрување на квалитетот на нивното живеење.

ЛИТЕРАТУРА

1. *AHN SK, CHUNG J, LEE SH, LEE WS.*
Prominent pigmented fungiform papillae of the tongue.
Cutis 1996;58(6):410-2.
2. *ANDŽIĆ J.*
Osnovi oralne fiziologije i biohemije.
Naučna knjiga, Beograd, 1981.
3. *AURER K.*
Manjak pirodoxina: faktor u dijagnostici žarenja jezika.
Acta Stomatol Croat 1971;43(6):65-70.
4. *BASKER RM, STRUDEE DW, DAVENPORT JC.*
Patients with burning mouth syndrome.
Brit Dent J 1978;145(1):26-32.
5. *BERGDAHL BJ, ANNEROTH G, PERRIS H.*
Personality characteristics of patients with resistant burning syndrome.
Acta Odontol Scand 1995;53:7-11.
6. *BERGDAHL BJ, ANNEROTH G, PERRIS H.*
Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study.
J Oral Pathol Med 1995;24:213-5.
7. *BERGDAHL BJ, ANNEROTH G, ANNEROTH J.*
Clinical study of patients with burning mouth.
Scand J Dent Res 1994;102(5):299-305.

8. **БИШКИН Т.**
Биолошкото влијание на ласерските зраци.
Айолонија 2001;3(6): 45-56.
9. **BREDENKAMP JK, CASTRO DJ, MICKEL RA.**
Importance of iron replation in the management of Plummer-Vinson syndrome.
Ann Oto Rhino Laryngol 1990;99(1):51-4.
10. **ДЫИЧКО ЕН.**
Нарушения липидного обмена у патогенезе глоссалгии.
Стоматологија 1985;64(4):27-28.
11. **ДЫИЧКО ЕН.**
Экскреция 5-оксииндолилуксусной кислоты у больных с синдромом глоссалгии.
Стоматологија 1982;43(1):34-36.
12. **ДЫИЧКО ЕН.**
Лечение глоссалгии с невролептиками и антидепрессантами.
Стоматологија 1981;60(1):35-38.
13. **ЦЕКОВА-СТОЈКОВА С и сор.**
Биохемија.
Медицински факултет, Скопје, 1999.
14. **ЦЕКОВА-СТОЈКОВА С.**
Орална биохемија.
Медицински факултет, Скопје, 2001.
15. **ЂАЈИЌ Д, ОРЛОВ С, МИРКОВИЌ В.**
Oboljenja mekih tkiva usne duplje.
Dečje Novine, Beograd, 1987;449-453.
16. **ENWALD CV, DRINKA PJ, SWORTZ C et all.**
Iron status in atrophic glossitis: a pilot study.
Wis Med J 1993;92(10):570-3.
17. **FIELD EA, SPEECHLEY JA, RUGMAN FR, VARGA E, TYLDESLEY WR.**
Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency.
J Oral Pathol Med 1995;24(10):468-70.

18. *FORBOSCO A, GRISCUOLO M, COUKOS G et al.*
Efficiency of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73(5):570-4.
19. *FRENTZEN M, KOORT HJ.*
Lasers in dentistry: new possibilities with advancing laser technology?
Jnt Dent J 1990;40:323-332
20. *GALLAGHER FJ, BAXTER DL, DENOBILE J, TAYBOS GM.*
Glossodynia, iron deficiency anemia, and gastrointestinal malignancy.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998;65: 130-133.
21. *GEERLINGS SE, STATIUS VAN EPS LW.*
Severe deglutation disorders and iron deficiency: Plumer-Vinson syndrome.
Ned Tijdschr Geneeskd 1991;135(45):2136-7.
22. *ГЕОРГИЈЕВА С.*
Прилог кон етиологијата на глосопирозите (магистерски труд).
Скопје: Стоматолошки факултет, 1992.
23. *GRUSHKA M.*
Clinical features of burning mouth syndrome.
Oral Surg Oral Med Pathol 1987;63:30-6.
24. *GRUSHKA M, SESSILE BJ.*
Burning mouth syndrome: Review.
Dent Clin North Am 1991;35(1):171-84.
25. *GLICK D, GUTMAN D, SZARGEL R.*
Relation between idiopathic glossodynia and salivary flow rate and content.
Int J Oral Surg 1976;5(4):161-165.
26. *GUYTON AC.*
Medicinska fiziologija.
Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1981.
27. *HADJADJ ML, MARTIN F, FICHET D.*
Anemia caused by iron deficiency and pagophagia: A propos of a case.
Rev Med Interne 1990;11(3):236-8.

28. HANSSON TL.
Infrared laser in the treatment of craniomandibular disorders, arthrogenous pain.
J Prosth Dent 1989;61(5):614-617.
29. HUGOSON A, THORSTENSSON B.
Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome.
Acta Odontol Scand 1991;49(6):367-75.
30. КРЪСТЕВ З.
Цитология, хистология и ембриология.
Државно издаваштво за селскостопанска литература, София, 1972.
31. JOHANSSON J, FAGERNAS C.
Effect of iron-deficiency anaemia on saliva secretion rate and composition in the rat.
Arch Oral Biol 1994;39(1):51-6.
32. JUNQUEIKA LC, CARNEIRO J, KELLEY O.
Osnove histologije.
Školska knjiga, Zagreb, 1999.
33. KESIĆ LJ, JOVANOVIĆ G.
Low strength lasers in treatment of glossopyrosis.
III конгрес на стоматолозиите од Македонија Програма и асистирани). Охрид 2002:120.
34. LUNDY FT, LAMEY PJ, HASHIMI A, et al.
Evaluation of major parotid glycoproteins with burning mouth syndrome.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:252-8.
35. LAMEY PJ, LAMB AB, HUGHES A, MILLIGAN A, FORSYTH A.
Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects.
J Oral Pathol Med 1994;23 (??):216-9.
36. LAMEY PJ, LAMB AB.
Lip component of burning mouth syndrome.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:590-3.

37. LAMEY PJ, HOBSON RS, ORCHARDSON R.
Perception of stimulus size in patients with burning mouth syndrome.
Oral Pathol Med 1996;25 :420-3.
38. MACLEOD RJ, HAMILTON PJ, SOAMES JV.
Quantitative exfoliative oral cytology in iron-deficiency and megaloblastic anemia.
Anal Quant Cytol Histol 1998;10(3):176-80.
39. MOTT AE, GRUSHKA M, SESSILE BJ.
Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome.
Dent Clin North Am 1993;37(1):33-71.
40. НАКОВА М, БЕЛАЗЕЛКОСКА З, ТИМОВА В.
Орални манифестации кај хипохромната анемија:
наш материјал.
Макед Стоматол Прегл 1990; (3-4):100-4.
41. НАКОВА М, БЕЛАЗЕЛКОСКА З.
Glossodynia-glossopyrosis: наш материјал.
Макед Стоматол Прегл 1985;9(1-2):34-7.
42. НЕДЕЛКОСКИ Ј, СТОЈЧЕВСКИ Т.
Клиничка хематологија.
Просветно дело, Скопје, 1979.
43. OBRADOVIĆ B, SEKIĆ-ARAMBAŠIN A.
Oral manifestation in diabetes.
Acta Stomatol Croat 1991;25(1):59-63.
44. NIKOLIĆ B.
Biohemija.
Naučna knjiga, Beograd, 1980.
45. ORLOV S, ĐAJIĆ D, MIRKOVIĆ B.
Oralne dinije i piroze.
Univerzitet u Nišu, Niš 1986.
46. OSAKI T, VETA E, ARISAWA K, KITAMURA Y, MATSVGI N.
The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia.
Am J Med Sci 1999;318(5):324-9.

47. OTT G, OTT C.
Glossodynia-psychopathometric investigations.
J Psychosom Res 1992;36(7):677-86.
48. RANASINGHE AW, WARNA, KULASURIYA KA, TENNEKOON GF,
SENEVIRATNA B.
Oral mucosal changes in iron deficiency anemia in a Sri Lankan Female
population.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;55(1):29-32.
49. RENNIE JS, MASDONALD DG, DAGG J.
Quantitative analysis of human buccal epithelium in iron deficiency
anaemia.
J Oral Pathol 1982;37(11):39-46.
50. RENNIE JS, MACDONALD DG.
Quantitative histological analysis of the epithelium of the ventral surface
of hamster tongue in experimental iron deficiency.
Arch Oral Biol 1982;27(5):393-7.
51. RENNIE JS, MACDONALD DG.
Cell kinetics of hamster ventral tongue epithelium in iron deficiency.
Arch Oral Biol 1984;29(3):195-9.
52. ROBBINS SL.
Patologijske osnove bolesti. I.
Školska knjiga, Zagreb, 1987: str765-818.
53. ROJO L, SILVESTRE FJ, BAGAN JV, et all.
Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:312-6.
54. RONALD SB, MICHAEL K, SOL K et all.
Scalded mouth syndrome caused by angiotension converting enzyme
inhibitors.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83: 665-7.
55. SATO S.
Iron deficiency: Structural and microchemical changes in hair, nails,
and skin.
Semin Dermatol 1991;10(4):313-9.

56. SCHMITT RJ, SHERIDAN PJ, ROGERS RS.
Pernicious anemia with associated glossodynia.
J Am Dent Assoc 1988;117(7):838-40.
57. SCOTT J, VALENTINE JA, ST HILL CA, WEST CR.
Morphometric analysis of atrophic changes in human lingual epithelium
in iron deficiency anaemia.
J Clin Pathol 1985;38(9):1025-9.
58. SMITH PW, HEIDELBERG E, GERMANY W.
The soft laser: Therapeutic tool or popular placebo?
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;66(6):654-8.
59. SPIELMAN ADM.
Xerostomia-diagnosis and treatment.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1981;51(2):31-36.
60. ŠTRAUS B.
Medicinska biokemija.
JUMENA, Zagreb, 1988.
61. STEFANOVIĆ S.
Interna medicina.
Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1985.
62. СТОЈЧЕВСКИ Т.
Железо дефициентна анемија. Во: Стојчевски Т и сор.
Хематологија.
Medis Informatica, Скопје, 1995: с. 81-90.
63. TADIĆ V, STOJIC D, LEKOVIĆ V.
Sadržaj tiamina, riboflavina i nikotinamida u mokraci osoba za izraženim
simptomima đinije i piroze.
Slovenski stomatološki dnevni Portorož, (Zbornik radova) 1975;(89-91).
64. TADŽER J.
Specijalna patološka fiziologija.
Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1985.
65. THORSTENSSON B, HUGOSON A..
Prevalence of some oral complaints and their relation to oral health
variables in an adult Swedish population.
Acta Odontol Scand 1996;54:257-262.

66. ТРОЈАЧАНЕЦ З.
Примена на биостимулирачките ласери во стоматологијата.
Здравко Тројачанец, Скопје, 2002.
67. UCHIDA T, MATSUNO M, JDE M, KAWACHIY.
The frequency and development of tissue iron deficiency in 6 anemia patients with Plummer-Vinson syndrome.
Rinsho Ketsueki 1998;39(1):1099-102.
68. VIDAS J.
Histopatoloske osnove stomatopiroze u zavisnosti od duljine posmenopauzalnog perioda.
I kongres Udruženja specijalista za bolesti usta, zuba i parodonta Jugoslavije, Ohrid:1983:64.
69. VISSER H, KRUGER W.
Laser-Biostimulation in der Zahnheilkunde.
Dtsch Zahnarzt Z 1990;45(5):257-259.
70. VISSER H, KRUGER W.
Gibt es abgesicherte Wirkungen der Soft-Laser bei der Parodontalbehandlung.
Dtsch Zahnarzt Z 1987;42:442-4.
71. VLATKOVIĆ B.
Histologija.
Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1979.
72. WAGNER V.
The questions of the psychological disposition of patients with glossalgia and stomatodynia.
Zanh Mund-Kieferhsiend 1984;93(3):216-8.
73. ZEGARELLI DJ.
Burning mouth: an analysis of 57 patients.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;58(1):34-8.
74. ZIMMERMANN M.
Wirksamkeit eines Helium-Neon-Laser auf mikroorganismen.
Stomatol DDR 1990;40(1):9-11.