

**University of Mosul
College of Dentistry**



Effects of Fluoxetine on Some Salivary Glands Functions

A Thesis Submitted by

Nuha M.Y.Al Dally

B.ph.Sc.

To the Council of College of Dentistry

Mosul University

In Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of Master of Sciences in

Pharmacology/Dental pharmacology

Supervised by

Dr. Nahla O.M. Tawfik

Lecturer

٢٠١١ A.C.

١٤٣٢ A.H

Abstract

Saliva is one of the most important factors in regulating oral health, with flow rate and composition changing throughout development and during disease and treatment with different type of medications like SSRIs. Fluoxetine is one of the class termed SSRIs which is a serotonin agonists. Fluoxetine is approved by the united states food and drug administration's (FDA) in 1987 for the treatment of depression and then for the treatment of a number of psychiatric disorders in adult. Many general and oral adverse effects have been reported with fluoxetine therapy.

The aims of the present study were to The aims of this study were to measure the effects of psychiatric diseases and their treatment with SSRIs(fluoxetine) on the salivary flow rate and contents (salivary alpha amylase, sodium ,and potassium). Also, to evaluate the adverse effects(general and orofacial) of fluoxetine therapy and its relationship with the dose, duration.

Materials and Methods: A case control study including eighty individuals divided in to two major groups of study:

1. **The study group:** consisted of (60) patients with age range was between (10-66) years which divided into two subgroups: **The Acute group** consisted of (39) patients(23 males, 16 females) which have been provided with fluoxetine capsules and followed for (3 months). Their main age ($30, \pm 10, 7$) years. **The Chronic group** 21 patients (11 males, 10 females);their mean age ($33, 9 \pm 10, 7$) years.

2. **The Control group:** included twenty non smoker healthy subjects(10 males, 10 females) their mean age ($30, 6 \pm 13, 9$) range (17-69 years).

Saliva samples and standard questionnaire form including visual analoug scale(VAS) were obtained from each individuals in each

visit (one visit for chronic group and three for acute group (pre, post 4 weeks and post 1 weeks of treatments). Salivary (alpha amylase, sodium ion, potassium ion and flow rate) were analyzed.

Results and Statistics: This study showed significant higher levels of SAA and Na⁺, while significant lower K⁺ level in the disease condition than in the healthy control at $p < 0.05$. Also reported significant lower FR and significant higher VAS than the healthy control at $p < 0.05$. Significant nervousness, headache, insomnia, change appetite, xerostomia, and dysgausia than the healthy control at $p < 0.05$ have been reported in this study.

The SAA level showed significant decrease with fluoxetine therapy at $p < 0.05$ in the studied groups. In the chronic group, Na⁺ and K⁺ reported significant differences with the pre level. The conc. of Na⁺ was low, while K⁺ was high than in the disease condition. Significant changes in the salivary flow rate and VAS between the chronic group and the pre treated level.

Na⁺ reported significant changes between pre and post treated level in the acute group, while K⁺ showed no significant changes. The pattern of changes was decrement in Na⁺ and increment in K⁺ with fluoxetine therapy. The pre treated level was significantly higher than the post treatment level with fluoxetine at $p < 0.05$.

Assessment of safety and tolerability showed that 16 patients (41.0%) out of 39 patients were withdrawn from our study, 8 patients (20.5%) due to the adverse effects (G.I.T, insomnia, sexual adverse effects, and TMJ problems) and 8 (20.5%) due to lack of efficacy and non complaint. The main adverse effects caused by fluoxetine therapy were breathing difficulties, abnormal dreams, drowsiness, insomnia,

headache, weight loss, change in appetite, tremor, myalgia, anorexia, nausea, diarrhea, anxiety, taste changes(dysgeusia), xerostomia, and TMJ problems.

The effect of gender on parameters showed that from all salivary parameters: Only Na⁺ conc. was significantly high in females than males in the chronic group. While general adverse effects including (anxiety, headache, nervousness) were significantly higher in males than females in the chronic group while anxiety, constipation, palpitation were significantly higher in males than females in the acute group. Only dysgeusia was significantly high in males than females in the chronic group while TMJ problems was significantly high in males than females in the acute group.

In relation to dose, Na⁺ and nervousness showed a significant increase level with dose 40 mg/d of fluoxetine in the chronic group at (p=0.04 and p=0.034 respectively), and only anxiety in the acute group showed significant higher incidence with dose 60 mg/d at p=0.030.

The FR decreased with the duration while the VAS showed high score with long term treatment. Weight loss, myalgia, constipation, palpitation, breathing difficulties, nervousness, anxiety, insomnia, nausea, taste changes, xerostomia, TMJ problems and black hairy tongue showed significant increase with the increased duration of therapy at p<0.05.

Conclusions: Fluoxetine therapy cause significant decline in SAA output level. And significant decline of Na⁺ level with treatment. In addition there were a direct correlation of Na⁺ with the salivary flow. Fluoxetine therapy causes significant changes in VAS score and salivary flow rate when compared with pre-therapy level.



جامعة الموصل
كلية طب الاسنان

تأثيرات الفلوكستين على بعض وظائف الغدد اللعابية

رسالة تقدمت بها

نهى محمد يحيى الدلي

بكالوريوس علوم صيدلانية

الى

مجلس كلية طب الاسنان-جامعة الموصل

كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في اختصاص

الأدوية/أدوية الفم والأسنان

بإشراف

د. نهله عثمان محمد توفيق

مدرس

المخلص

يلعب اللعاب دورا مهما في ديمومة وصحة الفم والاسنان حيث يتأثر تركيبه وسرعة جريانه بالامراض ومعالجتها ببعض الأدوية مثل الفلوكستين الذي ينتمي الى مجموعة الادوية الأنتقائية المثبطة للسيروتونين. تهدف الدراسة الى قياس تأثير الأمراض النفسية وعلاجها بعقار الفلوكستين على بعض مكونات اللعاب (أنزيم الألفا أميليز, الصوديوم, والبوتاسيوم) وسرعة أفرازه . كما تهدف الدراسة الى تحديد التأثيرات الجانبية لعقار الفلوكستين: الأعراض الجانبية المؤثرة على جميع الجسم متضمنة ايضاً الاعراض المؤثرة على صحة الفم . كذلك تهدف الدراسة الى تحديد علاقة كل من (الجرعة المستعملة, الفترة الزمنية للاستعمال) على المتغيرات الكيموحيوية لللعاب وعلى نسبة ظهور الاعراض الجانبية عند المرضى.

المواد والطرائق:

تم في هذه الدراسة اختيار ثمانين شخصا للمشاركة توزعوا على مجموعتين اساسيتين:

١. **مجموعة الدراسة:** شملت عينة الدراسة (٦٠ مريضا) متوسط أعمارهم بين (١٥-٥٦) سنة وقد تم تصنيفهم ضمن مجموعتين اساسيتين: مجموعة المتابعة: شملت (٣٩) مريضا معدل اعمارهم (١٠,٧±٣٥,٤) سنة تم أعطائهم عقار الفلوكستين للمرة الاولى. وشملت المجموعة الثانية مرضى مستمرين على العلاج بالفلوكستين لفترات زمنية مختلفة(المجموعة المزمنة): وشملت (٢١) مريضا معدل اعمارهم (١٣,٩±٣٣,٩٥) سنة .

٢. **مجموعة السيطرة:** فشملت (٢٠) شخصا سليماً غير مدخن.

النتائج والاستنتاجات:

وجدنا في الدراسة ان هناك تغييرا معنويا في مستويات كل من انزيم الألفا اميليز والصوديوم حيث كانت مستوياتهم أعلى في المرضى عنها في مجموعة السيطرة عند مستوى المعنوية اقل من ٠,٠٥ , كذلك كان هناك تغيير معنوي واضح في سرعة أفراس اللعاب التي كانت اعلى في مجموعة السيطرة عنها في المرضى . اما بالنسبة لمقياس جفاف الفم فقد سجل تغييرا معنويا في درجاته حيث كان اعلى في المرضى.

بالنسبة للأعراض: فأن كل من العصبية, الصداع, الأرق, فقدان الشهية, جفاف الفم, وتغيير الطعم كلها اعراض سجلت تغييرا معنويا عالياً في المرضى النفسيين عند مستوى المعنوية اقل من ٠,٠٥ .

أوجدت الدراسة ان مستوى أنزيم الألفا أميليز مستواه ينخفض بالمعالجة بعقار الفلوكستين في كل من مجموعتي الدراسة.

في المجموعة المزمنة, كان هنالك تغييرا معنويا في تركيز كل من الصوديوم والبوتاسيوم عند مستوى المعنوية اقل من ٠,٠٥ . فقد كان تركيز الصوديوم اقل بينما تركيز البوتاسيوم اعلى من تركيز المستوى القبلي لبدء المعالجة. كما كان هناك تغيير معنوي واضح في سرعة افراس اللعاب ومقياس جفاف الفم عند مقارنتها مع المستوى القبلي للمرضى.

اما في مجموعة المتابعة فقد سجل الصوديوم تغييرا معنويا في المستوى القلبي والبعدي (لبداء المعالجة بعقار الفلوكستين) بينما تغير البوتاسيوم لم يكن معنوياً وقد كان نمط التغير هو قلة في تركيز الصوديوم وزيادة في تركيز البوتاسيوم مع المعالجة بعقار الفلوكستين. كذلك كان التغيير معنوياً في سرعة افراز اللعاب في هذه المجموعة فكانت سرعة مابعد الاستعمال اقل من سرعة ما قبل استعمال عقار الفلوكستين.

ان نسبة (٤١,٠٢%) من المرضى (١٦ من اصل ٣٩ مريضاً) انسحبوا من الدراسة, (٢٠,٥١%) نتيجة الاعراض الجانبية متمثلة ب(الاعراض الجانبية على الجهاز الهضمي, الارق, الاعراض الجانبية الجنسية وكذلك مشكلات مفصل الفك).

سجلت الدراسة زيادة في نسبة ظهور الاعراض الجانبية المصاحبة لاستعمال عقار الفلوكستين متمثلة ب: صعوبة التنفس, احلام غير طبيعية, الخمول, الارق, الصداع, فقدان الوزن, الرعشة, الغثيان, فقدان الشهية, الاسهال, القلق وكذلك تغير الطعم, جفاف الفم, ومشاكل الفك بالنسبة للتأثيرات على الفم.

بالنسبة لتأثير جنس المريض على المتغيرات المقاسة: سجل الصوديوم فقط من بين جميع المتغيرات المقاسة تغيراً معنوياً عالياً في الإناث عنه في الذكور في المجموعة المزمنة. أما بالنسبة للاعراض الجانبية؛ فقد سجل (القلق، ال صداع، والعصبية)تغيراً معنوياً عالياً في الذكور عنه في الإناث في المجموعة المزمنة. بينما سجل (القلق، الامساك، والخفقان) تغيراً معنوياً عالياً في الذكور عنه في الإناث في مجموعة المتابعة. سجل تغير الطعم تغيراً معنوياً مرتفعاً في الذكور عنه الإناث في المجموعة المزمنة. بينما سجلت مشاكل مفصل الفك ارتفاعاً معنوياً في الذكور عنه في الإناث في مجموعة المتابعة.

عند دراسة تأثير الجرعة المستعملة سجل الصوديوم والعصبية ارتفاعاً معنوياً في مجموعة المرضى الذين يستعملون الفلوكستين بجرعة (٤٠ ملغم/ اليوم) وكان مستوى المعنوية مساوياً ل(٠,٠٤، ٠,٠٣٤) لكل من الصوديوم والعصبية. ومن بين جميع الاعراض الجانبية المدروسة فقط القلق سجل ارتفاعاً معنوياً مع جرعة (٦٠ ملغم/اليوم) من الفلوكستين عند مستوى معنوية مساوي ل(٠,٠٣٥). - عموماً فإن معظم الأعراض الجانبية سجلت ارتفاعاً طفيفاً مع ازدياد الجرعة المستعملة.

سجلت الدراسة قلة في سرعة افراز اللعاب وزيادة في درجات مقياس جفاف الفم بأزدياد فترة المعالجة بعقار الفلوكستين. كما وسجلت الاعراض الجانبية التالية تغيراً معنوياً مرتفعاً بأزدياد فترة المعالجة ايضاً : فقدان الوزن, الغثيان, الامساك, الخفقان, صعوبة التنفس, العصبية, القلق, الأرق, تغير الطعم, جفاف الفم وكذلك مشاكل واوجاع الفك و أسوداد اللسان الشعري.