

مدیریت خشکی دهان در مبتلایان به Covid-19: مروری بر مقالاتمهرنوش مشکوة السادات^۱، دکتر آرزو علایی^{۲*}، دکتر سمیه علیرضایی^۲

۱-دانشجو دندانپزشکی،عضومرکز تحقیقاتی مواددندانی، عضو انجمن علمی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه بیماری های دهان و فک و صورت،عضومرکز تحقیقاتی مواددندانی ، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۶/۱۸

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲۲ اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۳/۲۰

Management of Xerostomia in Covid-19 patints: A review article**Mehrnoosh Meshkat sadat¹, Arezoo Alae^{2*}, Somayeh Alirezaei²**¹Student of dentistry, member of dental material research center, faculty of dentistry, Tehran medical science, Islamic Azad university, Tehran, Iran²Assistant professor in Oral medicine Dept, Member of Dental Material Research Center, Tehran medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran**Received: March 2021 ; Accepted: Sep 2021****Abstract****Background and Aim:** Xerostomia, is a chronic and common symptom of dry mouth that many patients report when they visit their doctor or dentist or oral hygienist. As far as Corona virus spreading widely, it is known as one of the latest etiology complication. Salivary reduction causes serious damages to the oral and pharyngeal mucosa due to dryness, Same as oral pharyngeal mucosa discontinuity. The aim of this study was to evaluate dry mouth and its necessary treatment considering related articles in patients with Covid19, as important and know complicate.**Material and Methods:** by searching the keywords, COVID-19; Therapeutics; Xerostomia; Salivary glands in data base as pubmed; Google scholar; scopus; SID; net, 40 articles that published between the years 2016-2020, which are conform our inclusive and exclusive factors, were selected.**Results:** Secondary to taste dysfunction (59.5%), Xerostomia (45.9%) is the most prevalent condition related to corona. 74.5% of corona infected who experience Xerostomia, announced that they have had the signs of Xerostomia before covid-19 diagnosis. Some medications used in the treatment of Covid-19, such as antiviral drugs (Remdesivir and Ritonavir) and antimuscarinic drugs, also causes dry mouth. There is a wide range and different efficiencies of dry mouth treatments. The emerged therapies have also been effective in treating dry mouth and have shown promising results.**Conclusion:** The corona virus can affected salivary glands function, directly and indirectly. It cause changes in amount and quality of saliva, the important and significant result of which is dry mouth. It could be secondary to the destructive activity of the virus, or secondary to the use of therapeutic drugs. Due to the widespread effects of dry mouth on patients' quality of life, it is important to consider concomitant treatment of dry mouth in patients who affected by covid-19 currently or in past.**Key words:** SARS-CoV-2/COVID-19 ; Dentistry ; xerostomia ; dry mouth ; therapeutics***Corresponding Author: arezoo.alae@yahoo.com****J Res Dent Sci. 2021;18 (3):228-240**

خلاصه:

سابقه و هدف: زروستومیا، علامت مزمن و شایعی از خشکی دهان است که بسیاری از بیماران در مراجعه به پزشک یا دندانپزشک خود یا بهداشتکار دهان و دندان اظهار می‌کنند. با فراگیر شدن ویروس کرونا، اتیولوژی جدیدی برای این عارضه شناخته شده است. کاهش بزاق، عوارض گسترده ای از جمله تخریب و آسیب مخاط دهان و حلق، کاهش حس چشایی، اختلال در بلع و دشواری تکلم را سبب می‌شود. هدف این مطالعه بررسی مقالات مرتبط با شیوع خشکی دهان در بیماران مبتلا به covid-19 به عنوان یک عارضه مهم و شایع شناخته شده و ملاحظات مرتبط با آن، بررسی و مقایسه درمان‌های متداول و نوظهور آن می‌باشد.

مواد و روشها: در این مطالعه مروری، با جستجوی کلیدواژه‌های COVID-19, Therapeutics; Xerostomia در پایگاه‌های اطلاعاتی SID; net; scopus; Google scholar; pubmed; ۴۰ مقاله منتشر شده در بازه زمانی ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۱ که با فاکتور های ورود و خروج مطالعه مطابقت داشتند، استخراج شدند.

یافته ها: پس از اختلال در حس چشایی (۵/۵۹٪)، خشکی دهان (۹/۴۵٪)، یکی از شایع‌ترین عوارض ناشی از ابتلا به covid-19 می‌باشد. ۷۴/۵٪ از افراد مبتلا به covid-19 که تجربه‌ی خشکی دهان نیز داشتند، بیان کردند که قبل از تشخیص قطعی بیماری، خشکی دهان احساس شده بود. داروهای ضدویروسی (رمدیسویر و ریتوناویر) و داروهای آنتی‌موسکارینی مورد استفاده در درمان بیماری covid-19، باعث خشکی دهان می‌شوند. درمان‌های خشکی دهان طیف گسترده و کارائی‌های متفاوتی دارند. درمان‌های نوظهور نیز بر درمان خشکی دهان موثر واقع بودند و نتایج امیدوارکننده ای را نشان دادند.

نتیجه گیری: ویروس covid-19 با اثرگذاری مستقیم و غیرمستقیم بر فعالیت غدد بزاقی، تغییراتی در کمیت و کیفیت بزاق ایجاد می‌کند که نتیجه مهم و قابل توجه آن، بروز خشکی دهان می‌باشد. این امر می‌تواند ثانویه به فعالیت‌های تخریبی ویروس، یا ثانویه به مصرف داروهای درمانی باشد. با توجه به عوارض گسترده خشکی دهان بر کیفیت زندگی بیماران، اقدام و توجه به درمان همزمان خشکی دهان مبتلایان به covid-19 یا بیمارانی که سابقه ابتلا به آنرا در گذشته بیان می‌کنند، بسیار حائز اهمیت است.

کلید واژه ها: SARS-CoV-2/COVID-19 ؛ Dentistry ؛ dry mouth ؛ xerostomia ؛ therapeutics

مقدمه:

ویروس‌ها و میکروب‌ها یاد کرد. بزاق دارای ترکیباتی است که اثر ضدویروسی دارد.

مانند: کاتلسیدین (cathelicidin) (LL-37)،

لاکتوفرین (lactoferrin)، لیزوزیم (lysozyme)، موسین‌ها (mucins)، پراکسیداز (peroxidase)، آگلوتینین

بزاقی gp340 (salivary agglutinin) (gp340)

SLPI، SigA و α و β دفسین‌ها. (۴) پپتیدهای

هیستاتین، ترشح شده از غدد پاروتید و زیر فکی، ویژگیهای

ضد میکروبی و ضد قارچی دارند. به دلیل غیر تهاجمی بودن

نمونه برداری از بزاق، و کم خطر بودن نسبی بروز عفونت

متقاطع، می‌توان از بزاق انسان به عنوان یک مایع بیولوژیکی

برای تشخیص و پیش آگهی بیماری‌های دهانی و

سیستمیک، از جمله بیماری‌های تنفسی مانند COVID-

19، سرطان‌ها و دیگر بیماری‌ها استفاده کرد. (۵)

بزاق، مایع ویژه و پیچیده ای در بدن است که از خون منشا

می‌گیرد. بزاق ماده ای حیاتی برای حفظ سلامت دهان و دندان

و همچنین سلامت کلی بدن است. پروتئین‌ها، یون‌ها و آنزیم

های موجود در آن، بزاق را به محلول ویسکوالاستیک تبدیل

می‌کنند. (۱) بزاق از ۳ غده بزاقی اصلی (پاروتید، تحت زبانی و

تحت فکی) و صدها غدد بزاقی فرعی ترشح می‌شود. یک فرد

بالغ در طی شبانه روز، ۶۰۰ میلی لیتر بزاق ترشح می‌کند. (۲)

بزاق نه تنها از دندان‌ها و مخاط دهانی-حلقی حفاظت می‌کند،

بلکه در صحبت کردن، جویدن و بلعیدن، هضم غذا، مرطوب و

لغزنده کردن مخاط دهان، تمیز نگه داشتن حفره دهان و

هموستاز مناسب نیز نقش مهمی دارد. بزاق در تنظیم و توازن

بیوفیلم باکتریال دهانی نیز بسیار موثر است.

بنابراین در تامین سلامت کلی بدن، نقش عمده ای دارد. از

بزاق می‌توان به عنوان خط اول سیستم دفاعی در برابر

حتی گوشه گیری اجتماعی را بدنبال خواهد داشت.^(۶) با توجه به شیوع بالای بروز آن در بیماران مبتلا به COVID-19 و بیماران بهبود یافته از آن که همچنان مبتلا به خشکی دهان هستند، دانستن درمان مناسب یا حمایتی این شرایط، می تواند کمک شایانی به بهبود کیفیت زندگی آن ها بکند.

این مطالعه با بررسی نحوه اثرگذاری COVID-19 بر ساختار غدد و عوارض آن بر این ارگان ها و در پی آن بروز خشکی دهان، اقدام به بررسی و بیان آخرین مقالات منتشر شده در این زمینه می کند که در نهایت به تصمیم گیری کلینیکی پزشک برای انتخاب بهترین درمان برای بیماران کمک می کند.

هدف از این مطالعه، ملاحظات و بررسی درمان های رایج در بیماران مبتلا به خشکی دهان می باشد که در حال حاضر مبتلا به COVID-19 می باشند یا در تاریخچه خود، سابقه ابتلا به آن را بیان می کنند.

مواد و روش ها :

این مطالعه مروری با جستجوی کلمات کلیدی COVID-19: Saliva ؛ xerostomia ؛ treatment ؛ pubmed؛ پایگاه های اطلاعاتی ؛ Google scholar؛ SID؛ scopus؛ انجام شد. در ابتدا ۸۰۰ مقاله با جستجوی کلمات کلیدی، از پایگاه های یادشده، انتخاب شد. عنوان مقالات بررسی شدند و مقالات منتشر شده به زبان های غیر از انگلیسی و فارسی، از دایره مطالعه کنار گذاشته شدند. در منابع pubmed و scopus محدودیت زمانی از سال ۲۰۱۶ اعمال کردیم و مقالات منتشر شده از سال ۲۰۱۶ به بعد را وارد مطالعه شد. علاوه بر آن، مقالاتی که حامل اطلاعات پایه و اساسی در زمینه درمان خشکی دهان بودند، از سال های قبل تر مورد بررسی قرار گرفتند. به علت رشد تعداد مقالات منتشر شده در زمینه درمان خشکی دهان، این سال به عنوان سال مبنای مطالعه انتخاب شد. بررسی نوآوری ها و

زروستومی (xerostomia) یا خشکی دهان، یکی از شایع ترین علل مراجعه به پزشکان و دندانپزشکان و بهداشت کاران دهان و دندان می باشد. عبارت است از احساسی که توسط بیمار بیان می شود و می تواند علامتی از اختلال در عملکرد غدد بزاقی باشد. خشکی دهان می تواند نسبی یا شدید باشد و با پرسش مستقیم از فرد و یا انجام برخی تست های خاص، قابل ارزیابی باشد. به طور کلی افت میزان جریان بزاق تحریک نشده به کمتر از ۰/۱ میلی لیتر در دقیقه یا افت میزان جریان بزاق تحریک شده به کمتر از ۰/۲ میلی لیتر در دقیقه، غیرعادی تلقی می شود. مطالعات نشان می دهد که خشکی دهان زمانی احساس می شود که مقدار بزاق دهان فرد، به میزان ۵۰ درصد پایه کاهش یابد.^(۴،۶)

اختلال در عملکرد غدد بزاقی می تواند به صورت اولیه، مانند آسیب و تخریب غدد بزاقی یا تداخل در عصب رسانی ترشح بزاق باشد، یا ثانویه به مصرف برخی داروها و یا برخی بیماری های سیستمیک مانند بیماری های اتوایمیون (شوگرن) یا غیرسیستمیک مانند اختلال در ارگان های مختلف بدن باشد. خشکی دهان الزاما به دلیل کاهش میزان بزاق نبوده و می تواند در اثر کاهش کیفیت بزاق هم بروز کند.^(۷) برخی شرایط مانند افسردگی و استرس و اضطراب و افزایش سن نیز می تواند در ایجاد آن دخیل باشد. دانستن علت ایجاد خشکی دهان در درمان موثر آن اهمیت دارد. در حال حاضر خشکی دهان در حدود ۱۰ تا ۲۶ درصد مردان و ۱۰ تا ۳۳ درصد زنان را در سراسر جهان دیده می شود.^(۸)

خشکی دهان باعث احساس ناراحتی در مخاط، حس سوزش دهان، التهاب لثه و مخاط، بوی بد دهان، افزایش خطر پوسیدگی دندانی و عفونت های قارچی می شود که بروز این علائم، بسیاری از بیماران را وادار به مراجعه به پزشک خود می کند. همچنین افزایش احتمال پارگی و زخم مخاطی، اختلال در بلع و تکلم، تغییر حس چشایی و بویایی، اختلال در خواب شبانه، سوء تغذیه، افسردگی و

داروهای ضد ویروسی (مانند رمدیسویر و ریتوناویر) و همچنین داروهای آنتی‌موسکارینی مورد استفاده در درمان COVID-19، باعث بروز خشکی دهان می‌شوند. درمان های خشکی دهان طیف گسترده و کارائی های متفاوت دارند. به تازگی درمان های نوظهور نیز برای خشکی دهان پیشنهاد شده اند و مقالاتی نیز در حمایت از آنها منتشر شده است.^(۲)

علائم بالینی COVID-19: با شیوع گسترده جدیدترین ویروس SARS-CoV-2 در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین و همه‌گیری آن در ساسر جهان، بنابر تایید این همه‌گیری توسط WHO در ماه مارچ ۲۰۲۰، توجه ویژه‌ای به عوارض این بیماری بر ارگان‌های مختلف بدن صورت گرفت. از جمله این تاثیرات، می‌توان به اثرات و عوارض این ویروس بر حفره دهان اشاره کرد. مشاهده شد در افراد حتی پس از بهبود بیماری، همچنان برخی از علائم مرتبط با آنرا بروز می‌دهند. خشکی دهان یکی از شرایطی است که در بهبود یافتگان از COVID-19 ممکن است به طور مزمز باقی بماند.^(۹)

قابل ملاحظه ترین علائم بالینی COVID-19 سرفه، تب، کوتاه بودن تنفس، درد عضلانی، گلو درد، گیجی، درد قفسه سینه، سردرد، رینوره، اسهال و حالت تهوع و استفراغ است. SARS-CoV-2 از انسان به انسان و عمدتاً از طریق بزاق منتقل می‌شود. راه‌های انتقال آن از طریق سرفه، عطسه و استنشاق قطره یا تماس مستقیم مانند تماس بزاق آلوده به ویروس با چشم، غشاهای مخاطی بینی و دهان و سایر مخاطات و زخم‌های باز است.^(۱۰،۲)

ویروس SARS-CoV-2 عمدتاً ۲ راه را برای انتقال از میزبانی به میزبان دیگر می‌گزیند: ۱. انتقال مستقیم (سرفه، عطسه، بزاق و استنشاق ذرات معلق در هوا) ۲. انتقال غیر مستقیم (تماس با مخاط بینی، دهان، چشم و یا زخم تازه)^(۱۱)

Covid-19 به عنوان جدیدترین عضو خانواده کروناویروس‌ها شناخته شده که راه اصلی انتقال آن از طریق بزاق بوده و با

تکنولوژی‌هایی که از این سال به بعد در درمان‌های خشکی دهان صورت گرفته، همچنین به علت شیوع COVID-19 از سال گذشته، نویسنده ملزم به استخراج مقالات مرتبط با COVID-19 از سال ۲۰۲۰ به بعد شد. مطالعه دقیق خلاصه مقالات، مقالات غیر مرتبط با هدف این مطالعه نیز کنار گذاشته شدند. در نهایت تعداد ۲۸۰ مقاله باقی ماندند که منطبق بر معیارهای ورود و خروج ما بودند. معیارهای ورود این مطالعه، شامل مطالعات انسانی که بر ارزیابی‌های کلینیکی متمرکز بودند و به بررسی شیوع این ویروس در جامعه‌های مختلف می‌پرداختند، می‌شد. معیارهای خروج نیز شامل مطالعات آزمایشگاهی و مقالاتی که اتیولوژی‌های ناشایع خشکی دهان را مورد بررسی قرار داده بودند، مقالاتی که به بررسی ساختار مولکولی و شیمیایی داروهای خشکی دهان پرداخته بودند، می‌شد. از بین مقالات باقی مانده، ۸۲ مقاله به دلیل عدم دسترسی به متن کامل از مطالعه کنار گذاشته شدند. ۱۸ مقاله که به بررسی داروهای خشکی دهان به صورت مولکولی و شیمیایی پرداخته بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. با مطالعه مقاله‌های باقی مانده، مطالب مورد نیاز استخراج و مورد بحث و بررسی و مقایسه قرار گرفت. در نهایت با مطالعه متن کامل مقالات باقی مانده، از ۷۲ مقاله و ۹ پایگاه اینترنتی که از منابع معتبر بودند، مقاله مروری آماده شد.

یافته‌ها:

با در نظر گرفتن ارتباط و اهمیت خشکی دهان در مبتلایان به COVID-19 اهمیت مطالعه حاضر که به بررسی و مقایسه برخی درمان‌های رایج با درمان‌های نوظهور خشکی دهان می‌پردازد، محسوس و قابل ملاحظه است. پس از اختلال در حس چشایی (۵/۵۹٪)، خشکی دهان (۴۵/۹٪)، یکی از شایع‌ترین عوارض ناشی از ابتلا به COVID-19 می‌باشد. ۷۴/۵٪ از افراد مبتلا به COVID-19 که تجربه‌ی خشکی دهان نیز داشتند، بیان کردند که قبل از تشخیص قطعی COVID-19، این علامت در آن‌ها احساس شده بود. برخی

را به دنبال دارند. همچنین، میزان آزاد شدن پپتیدهای آنتی میکروبیال توسط بزاق نیز کاهش میابد که به خودی خود تشدید کننده فعالیت بیماری‌زایی میکروارگانیسم‌های تجمع یافته است.^(۱۳و۱۴)

تأثیر بزاق بر COVID-19:

بزاق به عنوان اولین سد دفاعی مخاطات در برابر انواع میکروارگانیسم‌ها عمل می‌کند. ترکیبات بزاق مانند ایمونوگلوبین‌های محلول در آن و آنزیم‌ها و پروتئین‌های موجود در آن، عواملی هستند که مانع از نفوذ ذرات و میکروارگانیسم‌ها، از جمله ویروس‌ها به لایه‌های عمقی‌تر بدن می‌شوند. بنابراین نبود یا کمبود این فاکتور مهم در دهان، نه تنها مانع نفوذ ویروس به اعماق نمی‌شود، بلکه با آسیب دیدن مخاطات در نبود خاصیت مرطوب‌کنندگی بزاق و اختلال در تداوم و سلامت مخاطات، باعث نفوذ بیشتر ویروس از سطح مخاط آسیب دیده می‌شود.^(۲)

برخی عوامل موجود در بزاق به طور مستقیم می‌توانند بر تکثیر ویروس‌ها (مخصوصاً SARS-CoV-2) اثر گذاشته و مانع از همانند سازی آن‌ها شوند.

فاکتورهایی مانند لیزوزیم (lysozyme)، موسین (mucins)، کاتلسیدین (LL-cathelicidin) (37)، لاکتوفرین (lactoferrin)، پروکسیداز (peroxidase) و... در بزاق وجود دارند که از تکثیر و رپلیکیشن ویروس ممانعت می‌کنند. همچنین در حدود بیست نوع microRNA در بزاق وجود دارد که در مقابل نفوذ و بیماری‌زایی ویروس‌ها، اثر آنتی‌وایرال از خود نشان می‌دهند. در نتیجه کاهش ترشح بزاق، فرد را در معرض خطر بالای ابتلا به COVID-19 در صورت مواجهه قرار می‌دهد.^(۱۳)

مکانیسم آسیب به غدد بزاقی در COVID-19:

عمده‌ترین راهی که ویروس کرونا برای حضور در بزاق انتخاب می‌کند، عفونی کردن غدد بزاقی و ورود به سلول‌های ترشحی و سلول‌های پوشاننده مجرا و آزاد شدن از مجرای غدد بزاقی، در زمان تخلیه بزاق است.^(۱۵)

درگیر کردن دستگاه تنفس تحتانی انسان و برخی حیوانات، باعث بروز اختلالاتی در موجودات آلوده می‌شود.^(۱۲)

تأثیر COVID-19 بر بزاق: طبق مقالات اخیر منتشر شده در ارتباط با عوارض جدید این ویروس، بیماران مجموعه‌ای از مشکلات بهداشت دهان، مانند: خشکی دهان، تاول‌های مخاطی، بثورات دهانی، نکروز لب و از دست دادن حس چشایی و بویایی را تجربه می‌کنند. همچنین در مطالعه‌ای که توسط Biadsee و همکارانش انجام شد، نشان داد ۷۲ درصد بیماران مبتلا به COVID-19 که از خشکی دهان شکایت داشتند، اختلال در عملکرد چشایی و سوزش دهان را نیز گزارش کردند.^(۱۲)

همانند اکثر ویروس‌هایی که دستگاه تنفسی فوقانی را درگیر می‌کنند، ویروس کرونا نیز با هدف قرار دادن غدد بزاقی، در بزاق فرد آلوده ظاهر شده و حتی در مواردی که فرد دارای علائم نمی‌باشد، قابلیت انتقال ویروس از طریق بزاق وی وجود دارد.^(۲) مطالعات فراوانی که در مورد محل اصلی ورود ویروس کرونا به سلول‌های بزاقی صورت گرفته، بیان می‌کنند که گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) که در سلول‌های اپیتلیال غدد بزاقی بروز می‌کنند، محل اصلی ویروس کرونا به این سلول‌ها بوده و بروز بیش از حد گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) در سطح این سلول‌ها، نقش حیاتی در اتصال و ورود ویروس SARS-CoV-2 به سلول‌ها اپیتلیالی دارد.^(۱۳)

خشکی دهان ایجاد شده می‌تواند ناشی از دهیدراته شدن بدن در اثر ابتلا به ویروس باشد کاهش میزان بزاق یکی از مهم‌ترین شاخص‌های ابتلا به COVID-19 تلقی شود که توسط فعالین حوزه بهداشت دهان و دندان، قابل مشاهده و پر اهمیت می‌باشد. خشکی دهان از این جهت برای متخصصین بهداشت دهان اهمیت دارد که می‌تواند عوارض حادی را برای فرد ایجاد کند. از میان این عوارض می‌توان به ایجاد اختلال و آسیب مخاط دهان و حلق اشاره کرد. در پی این آسیب، مکان مناسبی برای چسبندگی و تجمع ویروس و سایر عوامل بیماری‌زا فراهم می‌شود که این عوامل، تحلیل و تضعیف بیشتر سیستم ایمنی

کنار درمان علامتی آن است. قبل از بیان طرح درمان مناسب برای این مشکل، ارزیابی جامعی باید از شدت بیماری، عامل بروز خشکی دهان و قابلیت ترشح بزاق توسط غدد بزاقی باید وجود داشته باشد. عواملی مانند احتقان بینی که باعث تنفس دهانی می‌شود، باید برطرف شوند.^(۱۸) نوشیدن مکرر آب، استفاده از مرطوب کننده‌ها (moisturizing و humectant) جویدن آدامس بدون شکر یا مکیدن آب‌نیات بدون قند، قرار دادن تکه های یخ در دهان، تحریک مکانیکی ترشح بزاق (ماساژ غدد بزاقی از سطح پوست با کمک روغن)، اجتناب از مصرف کافئین، تنباکو، الکل و غذاهای خشک و سخت می‌تواند کمک کننده باشد. موارد ذکر شده، به عنوان درمان‌های سنتی خشکی دهان یاد می‌شوند. اگر غدد بزاقی قابلیت ترشح بزاق داشته باشند، با تحریک آنها به کمک تکنیک‌های ذکر شده، می‌توان خشکی دهان را کاهش داد. ولی اگر غدد بزاقی قابلیت ترشح بزاق نداشته باشند، باید از طریق درمان‌های دیگر اقدام به بهبودی وضعیت بیمار کرد.^(۱۹،۱۸)

درمان‌های علامتی باید همگام با درمان علت اصلی بروز خشکی دهان انجام شود تا کیفیت زندگی بیمار با سرعت بیشتری ارتقا یابد. در صورتی که خشکی دهان ناشی از بیماری سیستمیک باشد، باید بیماری سیستمیک تحت کنترل درآید ولی اگر خشکی دهان ثانویه به مصرف دارویی خاص باشد، باید دارو قطع و با داروی دیگری که اثرات خشکی دهان کمتری دارد، جایگزین شود.^(۱۹) انتخاب بهترین طرح درمان جهت تسکین علائم خشکی دهان در مبتلایان، باعث افزایش رضایت بیمار از درمان دندانپزشک و افزایش کیفیت زندگی بیمار می‌شود. همچنین اطلاع کامل درمان‌گر از داروهای مصرفی بیمار و آگاهی از عوارض خشکی دهان آن‌ها، شرط اصلی شروع به درمان این بیماران است.^(۲۰) بسته به میزان اختلال عملکرد بزاقی، روش‌های درمانی مختلفی برای بازگرداندن عملکردهای از دست رفته آن‌ها، کاهش علائم آزارنده و تسکین شرایط ناشی از نبود بزاق طبیعی بکارگرفته می‌شود. (جدول ۱)

Wanga و همکارانش این نظریه را پیشنهاد کردند که ویروس COVID-19 می‌تواند به صورت حاد باعث بروز سیالادینیت (Sialadenitis) شده و علائم آن از جمله درد، ناراحتی، التهاب و اختلال در عملکرد سلول‌های ترشحی آن‌ها را القا کند. ویروس می‌تواند به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در سطح سلول‌های اپیتلیالی حمله کرده و با اتصال به آن‌ها، سبب لیز سلول‌های ترشحی اپیتلیالی و بروز علائم حادی از جمله درد، ناراحتی و التهاب در غدد بزاقی اصلی شود. پس از لیز سلول‌های آسینار توسط ویروس فوق، آمیلاز بزاقی به درون خون محیطی آزاد می‌شود. این رخداد، توجه کننده افزایش میزان آمیلاز بزاقی در خون محیطی، در مراحل ابتدایی آلودگی به ویروس COVID-19 می‌باشد. این امر سبب آزاد سازی سایتوکین‌های التهابی در ناحیه شده و فعال شدن سیستم التهابی بدن را در آن محل بدنال دارد. ادامه یافتن این واکنش التهابی، تخریب بافت غده بزاقی را در پی خواهد داشت که به عنوان یک پروسه ایمونوپاتولوژیک شناخته می‌شود. بدن با پیشبرد روند تشکیل بافت گرانوله و فیبروز در آن ناحیه، سعی در ترمیم بافت بزاقی از دست رفته و به حداقل رساندن آسیب ناشی از واکنش ایمونوپاتولوژیک یاد شده دارد. بعد از مرحله پیشرفته بیماری، عملکرد غدد بزاقی ممکن است دچار اختلال دائمی شود و سیالادینیت مزمن در اثر ابتلا به ویروس COVID-19 ایجاد می‌شود.^(۱۶) Freni و همکاران مسیر دیگری از نحوه ورود ویروس SARS-CoV-2 به داخل سلول، بر مبنای پتانسیل تهاجم به عصب و نوروتروپیک بودن ویروس، پیشنهاد کردند. آن‌ها بیان داشتند که راه ثانویه ورود این ویروس به سیستم عصبی محیطی و مرکزی، از طریق تماس سیناپسی میسر می‌شود. اگر چه آن‌ها نیز بر این اعتقاد هستند که راه اصلی ورود ویروس فوق به سلول‌های آسینار، از طریق گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ است.^(۱۷)

درمان‌های رایج خشکی دهان: هدف اصلی مدیریت خشکی دهان، درمان عامل اصلی ایجاد کننده زروستومیا در

جدول ۱- درمان‌های رایج خشکی دهان (۲۰-۲۷)

داروهای محرک ترشح بزاق	دوز مصرفی	عوارض و تداخلات
پیلوکارپین	دوز اول: روزانه 5mg حداکثر دوز: روزانه 30mg دوز موضعی: روزانه 5mg به مدت ۳ ماه	عوارض: تغییرات بینایی، برادیکاردی، سکسکه، هایپوتنشن، انقباض برونش، Hyperhidrosis، تهوع و اسهال و استفراغ، گشادی عروق پوستی، افزایش دفعات ادرار تداخل با: بیماری قلبی عروقی، بیماری مزمن ریوی(آسم کنترل نشده)، همزمان با مصرف βبلاکرها، زخم فعال گوارشی
سویملین	30mg و ۳ بار در روز به مدت ۳ ماه	عوارض: سوء هاضمه تداخل با: بیماری مزمن ریوی(آسم کنترل نشده)، هایپرتنشن کنترل نشده، همزمان با مصرف βبلاکرها، زخم فعال گوارشی
بتانکول کلراید	قرص با دوز ۱۰-۲۵ mg	
بروم‌هگزین	قرص 8mg ، شربت 4mg/5ml/60ml آمپول 4mg/2ml	
نیزاتیدین	کپسول 150 mg	

استفاده می‌شود. یک مقلد پاراسمپاتیک است که به طور مستقیم گیرنده های کولینرژیک را تحریک می‌کند. و به فرم قرص های ۵ گرمی و قطره چشمی وجود داشته که مصرف ۳-۴ بار در روز آن تجویز می‌شود و بیشترین اثر بخشی را در بین داروهای خشکی دهان از خود نشان داده است. اماپیلوکارپین عوارضی همچون تهوع، استفراغ، سردرد و افزایش دفعات ادرار دارد. (۲۱)

- سویملین معمولاً برای درمان خشکی دهان ناشی از سندرم شوگرن تجویز شده و یک داروی پاراسمپاتومیمتیک است که به عنوان آگونیست در گیرنده های استیل کولین موسکارینی M1 و M3 عمل می‌کند. مصرف آن به صورت قرص ۳۰mg هر ۸ ساعت یکبار است. (۲۲)

- بتانکول کلراید به صورت قرص ۱۰ mg یا ۲۵ mg با نام تجاری سیمپاکول در مارکت ایران موجود می‌باشد. (۲۳)
- بروم هگزین به فرم های قرص ۸ mg (با نام مدالیت/موکولین)، شربت ۴ mg در ۶۰ ml میلی لیتری(با نام

به طور کلی، رویکردهای درمانی خشکی دهان را می‌توان به دو گروه کلی درون زا و برون زا تقسیم کرد:

رویکرد درمان اندوژن، شامل تحریک و افزایش عملکرد غدد بزاقی از طریق اصلاحات داروهای مصرفی یا اصلاحات ژنتیکی برای تحریک ترشح آب ، الکترولیت‌ها و همچنین ماکرو مولکول‌ها، یا محافظت پیشگیرانه غدد بزاقی در برابر عوامل مضر مانند تشعشعات یونیزان یا عوامل بیولوژیکی مانند باکتری‌ها و ویروس‌های پاتوژن می‌باشد. (۱۹)

درمان‌های دارویی موجود عبارتند از:

- پیلوکارپین معمولاً برای درمان خشکی دهان بعد از رادیوتراپی سر و گردن و یا خشکی دهان و چشم ناشی از سندرم شوگرن

رویکرد درمان آگزوژن، مبتنی بر درمان علامتی است. این روش شامل استفاده موضعی از جایگزین های بزاق در مواقع نبود بزاق طبیعی، یا کم بودن کیفیت و عملکرد بزاق طبیعی است. معمولاً، وقتی علائم خشکی دهان قابل توجه نباشد، به بیماران گفته میشود که مقادیر زیادی آب بنوشند. با این حال، آب به خودی خود قادر به تأمین رطوبت مناسب دهان نیست و فاقد خواص ضد میکروبی میباشد. درمان های علامتی شامل اصلاح دهیدریشن بدن، مصرف بیشتر مایعات و در صورت نیاز استفاده از بزاق مصنوعی است. بزاق مصنوعی (saliva substitutes) یا جایگزین های بزاق، به فرم اسپری، ژل، مایع دهانی یا دهان شویه قبل از هر وعده غذایی استفاده می شود.^(۱۸)

بزاق مصنوعی: بزاق های آماده، ویسکوزیته بالاتری از آب داشته و کیفیتی مشابه ویسکوزیته بزاق طبیعی دارد. جایگزین های بزاق، دارای موادی با منشأ طبیعی از جمله ماکرومولکول های بزاقی، مانند موسین ها (mucins)، لیزوزیم (lysozyme)، لاکتوفرین (lactoferrin)، و موادی برای تحریک بزاق، مانند: زایلیتول (xylitol) می باشند و دارای سازگاری زیستی بالایی هستند. این مواد لغزنده کننده مخاط بوده و نیاز به مصرف مکرر آب را کاهش می دهند، ولی متاسفانه بازه عملکردی کوتاهی دارند و در برطرف کردن درد و سوزش دهان ناشی از خشکی دهان، خیلی موثر واقع نیستند.^(۳۲) انواع جدیدتری از جایگزین های بزاقی که به شکل دهان شویه، اسپری و ژل بکار می روند و تلاش شده که برخی خواص ویژه بزاق انسان، مانند خواص آنتی میکروبیال، خواص بافری و خواص رمینرالیزه کنندگی را داشته باشند.^(۳۳)

الگزیرو و آمپول ۴ mg در ۲ ml (با نام موکولین) موجود می باشد.^(۳۴)

• نیزاتیدین به صورت خوراکی و انفوزیون داخل وریدی به مدت ۴-۸ هفته تجویز می گردد، یا می توان ۱۵۰ mg را ۲ بار در روز تجویز کرد. در ایران به فرم کپسول ۱۵۰ mg موجود است.^(۳۵)

داروهای محرک غدد بزاقی، مانند پیلوکارپین (pilocarpine) و سویمیلین (cevimeline)، دو داروی اصلی مورد تأیید FDA برای مدیریت خشکی دهان هستند.^(۳۵) ورمس و همکارانش در سال ۱۹۹۷ پیشنهاد کرده بودند که پیلوکارپین به صورت خوراکی، با دوز ۵ mg تا ۱۰ mg سه بار در روز، و Cevimeline به صورت ۳۰ mg سه بار در روز تجویز بشوند، و برای اطمینان از کارایی هر کدام، درمان با آن ها به مدت ۳ ماه ادامه می یابد.^(۳۷)

این داروها نیازمند باقی ماندن برخی از عملکردهای غدد بزاقی هستند، زیرا غده را به ترشح بزاق تحریک می کنند.

- استفاده موضعی از فیزوستیگمین (Physostigmine) نیز یک گزینه درمانی مورد تایید است. فیزوستیگمین یک مهار کننده کولین استراز است، بنابراین مقدار استیل کولین موجود برای تحریک غدد بزاقی را افزایش می دهد و با تحریک غدد موسین ساز و افزایش تولید آن، مقدار بزاق افزایش می یابد.^(۳۸)
- اسپری موضعی ۱٪ مالئیک اسید (malic acid) برای تسکین خشکی دهان ناشی از مصرف دارو، می تواند موثر باشد.^(۳۹)
- داروی آنتول تری تیونات (Anethole trithionate) (محرک ترشح cholagogue-bile) داروی دیگری است که به صورت قرص و با دوز 1 mg/kg/day مصرف می شود که اثبات شده است برای برطرف کردن خشکی دهان (مخصوصاً خشکی دهان ناشی از بیماری شوگر و ناشی از رادیوتراپی سر و گردن) مفید خواهد بود.^(۳۰)

عمدتاً ترجیح بر استفاده از داروهای تحریک کننده بزاق یا مواد جایگزین بزاق، به صورت موضعی است که عوارض سیستمیک کمتری داشته باشد.^(۳۱)

۱. تحریک اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک با اثر تحریک کنندگی عصبی

۲. طب سوزنی باعث آزاد سازی نوروپپتید هایی مانند پپتید وازودیلاتور مرتبط با ژن کلسیتونین (vasodilator calcitonin gene-related peptide) می شود که اثر ضد التهابی و تحریک کنندگی غدد بزاقی دارند و باعث افزایش جریان خون به سمت آسینی ها می شوند.

۳. طب سوزنی باعث افزایش جریان خون در مجاورت غدد بزاقی شده که این عامل باعث تحریک غدد به ترشح هرچه بیشتر می شود.

۴. با انجام طب سوزنی، به مدار عصبی ضربه وارد می شود که با کمک اعصاب مغزی، باعث فعال سازی هسته بزاقی در پل مغزی (pons) می شود.

علاوه بر فوائد مطرح شده در ارتباط با Acupuncture، عدم وجود عوارض ناخواسته و کم بودن مشکلات پس از درمان با آن، توجه بسیاری از متخصصان در حیطه های مختلف را به خود جلب کرده است. محفظه های پرفشار (hyperbaric chambers) است.^(۳۴)

استفاده مداوم از بخور، و ماساژ درمانی، درمان هایی است که به تازگی بسیار مورد استقبال قرار گرفته اند.^(۳۳)

مطالعه بر روی سلول های چربی، روشی موثر برای بازسازی سلول های ترشحی غدد بزاقی پیشنهاد کرده اند. با بررسی سلول های بنیادی مشتق از سلول های چربی (ASCs)، مشخص شد که این سلول ها در شرایط ویژه و مناسب، قادر به تمایز به سلول های غدد بزاقی هستند. انجام پروسه پیوند چربی به بیماران مبتلا به خشکی دهان و میزان اثربخشی این درمان، مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که انجام پیوند سلول های بنیادی چربی اتولوگ، به تنهایی قادر به بروز علائم بهبودی در بیماران مبتلا به خشکی دهان می باشد. این یک یافته جدید در خصوص درمان و بازسازی بافت با کمک پیوند سلول های بنیادی چربی بوده است. همچنین مطالعات زیادی در خصوص قابلیت بازسازی بافت غددی توسط سلول های مزانشیمال استخراج شده از بافتهای چربی، نیز صورت

فرم های قرص می کندنی (Numoisyn و SalicaSure)، مایع دهانی (Numoisyn)، ژل (Biotene Oral Balance) و محلول دهانی (Caphosol و Entertainer's secret). اسپری بزاق مصنوعی، با نام های oasis (۴۷۳ میلی لیتر)، Aquoral (۴۰ میلی لیتر)، Mote kote و Mol-stir وجود دارد که در طعم های مختلف و با ترکیبات مختلف بر اساس نیاز بیماران، ارائه می شود.^(۳۴)

مصرف لیمو ترش در صبح، کرفس، و موادی مانند فلفل قرمز، رازیانه، هل، زنجبیل، نارون قرمز، آلوئه ورا و روغن هسته انگور در کنار رعایت عدم مصرف الکل و قهوه و دخانیات، توصیه شده است. بیشتر این موارد به دلیل طعم و خواص خود، باعث تحریک غدد بزاقی به ترشح بزاق می شوند. همچنین در متون کهن و مقالات منتشر شده در زمینه درمان های گیاهی و سنتی خشکی دهان، مصرف مرکبات، آب کدو و عصاره خیار و غرغره کردن اسفرزه (Plantago psyllium Linn)، بهدانه (Cydonia Oblonga)، کتیرا (Astragalus gummifera Lb.) و عصاره خرفه (Portulaca oleracea Linn) نیز مفید می باشد.^(۳۵)

درمان های نو ظهور خشکی دهان: تحریک الکتریکی غدد بزاقی، مدت هاست که تحت بررسی و مطالعه قرار گرفته است و قابلیت فراهم سازی جریان بزاق، در بکار بردن آن به اثبات رسیده است. اما این ابزار داخل دهانی، برای استفاده روزمره توسط خود بیمار، عملی نیستند. لذا در کنار استفاده کلینیکی از آن، بای به دنبال درمان نگهدارنده مناسبی بود.^(۱۸)

طب سوزنی از جمله روش های نوین دیگر است که میتوان به آن اشاره کرد. این درمان یکی از رایج ترین درمان های خشکی دهان می باشد. طب سوزنی (Acupuncture) به معنای وارد کردن یک سوزن سفت به داخل زیر پوست میباشد که به هدف کاهش علائم یک بیماری مورد استفاده قرار میگیرد. در سال ۲۰۰۳، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) بیان کرد که تکنیک یاد شده برای بهبودی ۶۴ عارضه، اثر گذار می باشد. چندین تئوری در ارتباط با اثر گذاری Acupuncture بر افزایش ترشح بزاق مطرح است:^(۳۴)

ارزیابی وضعیت بیماران مبتلا به خشکی دهان در شرایط همه‌گیری کرونا: دستورالعمل سه مرحله ای برای بررسی وضعیت بیماران مبتلا به بیماری غدد بزاقی، در شرایط پاندمی کرونا تعیین شده است: (نمودار ۱) (۳۶)

عوارض خشکی دهان ناشی از تداخلات دارویی

COVID-19: طبق آخرین مقالات بررسی شده داروی موثر

و قطعی برای درمان بیماران مبتلا به ویروس کرونا که مورد تایید FDA باشد، به دلیل تغییر ماهیت ژنوتیپی دائم آن، وجود ندارد. امیدوار کننده ترین دارویی که برای درمان COVID-19 مورد بررسی قرار گرفته است، داروی ضد ویروسی رمديسویر (remdesivir) است (۳۷)

این دارو به عنوان یک آنالوگ آدنوزین عمل کرده و رپلیکیشن و تکثیر ویروس را مختل می کند. این ماده به صورت پیش دارو و با تزریق داخل عروقی وارد بدن می شود.

گرفته‌است. نتایج مطالعات نشان داد که این سلولها دارای عملکرد محافظتی و بازسازی کنندگی غدد بزاقی، مخصوصا پس از تخریب آنها ناشی از پرتوتابی در درمان سرطان سروگردن، هستند. (۳۵)

سایر روش‌های درمانی نو ظهور در (جدول ۲) بیان شده است.

جدول ۲. سایر درمانهای رایج و نوین خشکی دهان (۱۸-۲۰)

دارو های موضعی داخل دهانی	درمان های نو ظهور	دارو های مورد استفاده در خشکی دهان ناشی از راديوتراپی سر و گردن و دارو
آدامس ها و آب نبات ها (بدون قند تخمیر شونده)	طب سوزنی (Acupuncture)	آمفوستین
جایگزین های بزاق	تحریک الکتریکی (Electrostimulation)	اکسیژن هایپر باریک
محرك بزاق	ماساژ درمانی	مالنیک اسید
سلولهای بنیادی برای بازسازی غدد		



نمودار ۱: دستورالعمل سه مرحله ای برای بررسی وضعیت بیماران مبتلا به بیماری غدد بزاقی، در شرایط پاندمی COVID-19 (۳۶)

بروز خشکی دهان میشود. خلاصه ی اثرات دهان و دندان داروهای استفاده شده در درمان کووید ۱۹ در (جدول ۴) ذکر شده است.^(۱۸)

اما در فرم فعال خود می تواند از طریق اتصال به RNA پلیمرزهای ویروسی و منع عملکرد این آنزیمها، فعالیت آنها و سنتز RNA ویروسی را در شرایط آزمایشگاهی متوقف می کند. طبق مقالات بررسی شده، داروهای تجویز شده در دندانپزشکی، تداخل متوسطی با رمديسوير دارند.^(۳۸) (جدول ۳)

جدول ۴- عوارض دهانی درمانهای COVID-19^(۴۰،۴۹)

پاراستزی اطراف دهان - parotid	جدول ۲ داروهای آنتی وایرال
lipomatosis - زروستومیا و خشکی دهان - ادم صورت - اختلال در حس چشایی	(رمديسوير، فاوی پیراویر، ریبواویرین، لوپیناویر و ریتوناویر)
Hyperpigmentation حفره دهان	کلروکین ها
پاراستزی و بدرنگ شدن زبان - کاندیدا - سندرم استیون جانسون - اریتم مولتی فورم - نکروز اپی درم	آزیترومایسین
کاندیدا سودوممبران	کورتیکو استروئید ها

جدول ۳- داروهای تجویزی در دندانپزشکی که با رمديسوير تداخل دارند.^(۳۹)

داروهای تجویز شده در دندانپزشکی		
سلکو کسب	کلوترمازول	آزیترومایسین
دیکلوفناک	فلوکونازول	کلاوولانات
اتودولاک	ایتراکونازول	داکسی سیکلین
فلوربیروفن	کتکونازول	اریترومایسین
ایبوپروفن	لووفلوکساسین	

همچنین کورتیکواستروئیدها مانند

هیدروکورتیزون (hydrocortisone)

و دکزامتازون (Dexamethasone) نیز برای کنترل پنومونی و ARDS در بیماران، میتواند مفید باشد.^(۳۸)

برخی از داروها، مانند کتوکونازول و اریترومایسین که در دندانپزشکی استفاده می شوند ممکن است با داروهای تجویز شده در درمان عفونت کووید ۱۹، مانند رمديسوير ، لوپیناویر و هیدروکسی کلروکین تداخل ایجاد کنند و حتی ممکن است علائم کووید را بدتر کنند.

داروهای ضد ویروسی که مورد استفاده قرار می گیرند، ممکن است دارای پیامدهای بهداشت دهان و دندان مانند ایجاد اریتم مولتی فورم ، زخم های دهان و خشکی دهان بوده و درمانهای اینترفرون تراپی (Interferon therapy) نیز منجر به کاهش سرعت جریان بزاق شوند.

مصرف ریتوناویر همزمان با داروهای آنتی موسکارینی (مانند آتروپین، دی سیکلومین و هیوسین)، باعث افزایش اثر آنها و

نتیجه گیری:

به نظر می رسد، با در نظر گرفتن بروز زروستومیا در جمع کثیری از مبتلایان به کووید، باید علاوه بر درمان بیماری کرونا همزمان به درمانهای علامتی آگزوژن یا اندوژن و درمانهای نوین خشکی دهان در این بیماران و حتی بعد از بهبودی آنها نیز توجه کرد. تا سلامت دهان و دندان مبتلایان حفظ شود. بسیاری از دارو های تجویزی در درمان کووید، با داروهای دندانپزشکی تداخل داشته و همچنین عوارضی بر مخاط دهان دارند که باید مدنظر قرار گیرند.

References:

1. Roblegg E, Coughran A, Sirjani D. Saliva: An all-rounder of our body. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;142:133-141.
2. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncology*. 2020;108:104821.
3. Khan R, Khurshid Z, Yahya Ibrahim Asiri F. Advancing Point-of-Care (PoC) Testing Using Human Saliva as Liquid Biopsy. *Diagnostics*. 2017;7(3):39.
4. Malamud D, Abrams W, Barber C, Weissman D, Rehtanz M, Golub E. Antiviral Activities in Human Saliva. *Advances in Dental Research*. 2011;23(1):34-37.
5. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar M, Slowey P, Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):846.
6. Thomson W. Dry mouth and older people. *Australian Dental Journal*. 2015;60:54-63.
7. Saleh J, Figueiredo M, Cherubini K, Salum F. Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(2):242-255.
8. Furness S, Worthington H, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;.
9. [Internet]. Who.int. 2021 [cited 23 February 2021]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4
10. Khurshid Z, Asiri F, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(7):2225.
11. Coke C, Davison B, Fields N, Fletcher J, Rollings J, Roberson L et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(1):156.
12. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms—A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(4):722-728.
13. motamed B, alaei A, sedeghi M, SHARIFZADEH S. A review on COVID-19 in dentistry. *J Res Dent Sci*. 2020; 17 (4) :335-345 [Persian]
14. Barabari P, Moharamzadeh K. Novel Coronavirus (COVID-19) and Dentistry—A Comprehensive Review of Literature. *Dentistry Journal*. 2020;8(2):53.
15. Hanff T, Harhay M, Brown T, Cohen J, Mohareb A. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):870-874.
16. Wang C, Wu H, Ding X, Ji H, Jiao P, Song H et al. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis?. *Medical Hypotheses*. 2020;140:109789.
17. Freni F, Meduri A, Gazia F, Nicastro V, Galletti C, Aragona P et al. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *American Journal of Otolaryngology*. 2020;41(5):102612.
18. Wynstra B. Treasure Island by Michael Gene Sullivan. *Theatre Journal*. 2020;72(2):234-236.
19. Yuan A, Woo S. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2015;119(1):35-47.
20. Quilici D, Zech KN. Prevention and treatment options for medication-induced xerostomia. *Gen Dent*. 2019 Jul-Aug;67(4):52-57. PMID: 31355765.
21. Darooyab. Pilocarpine. 2021. Available at: <https://www.darooyab.ir/G-3052/Pilocarpine>. February 24, 2021.
22. Delgram, cevimeline. 2021. Available at: <https://www.delgarm.com/health/medications/195125>. February 24, 2021.
23. Darooyab, Bethanechol. 2021. Available at: <https://www.darooyab.ir/G-3032/Bethanechol>. February 24, 2021.
24. Darooyab, Bromhexine. 2021. Available at: <https://www.darooyab.ir/G-2141/Bromhexine>. February 24, 2021.
25. Darooyab, Nizatidine. 2021. Available at: <https://www.darooyab.ir/G-2619/Nizatidine>. February 24, 2021.
26. Villa A, Connell C, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;45.
27. Guchelaar H, Vermes A, Meerwaldt J. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Supportive Care in Cancer*. 1997;5(4):281-288.
28. Khosravani N, Birkhed D, Ekström J. The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: a randomized study. *European Journal of Oral Sciences*. 2009;117(3):209-217.
29. Marín C, Díaz-de-Valdés L, Conejeros C, Martínez R, Niklander S. Interventions for the treatment of xerostomia: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2021;:e104-e111.
30. Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yamamoto T et al. Treatment of Xerostomia with the Bile Secretion-Stimulating Drug Anethole Trithione: A Clinical Trial. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1999;318(3):146-151.

31. Lopes R, Macedo A, de Barros E Silva P, Moll-Bernardes R, dos Santos T, Mazza L et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With covid-19. *JAMA*. 2021;325(3):254.
32. Sahba S, Ghadimi S, Talaeipour A, Hadad P, Zou AE. The efficacy of Iranian made saliva substitute vs. va-oralube in improvement of oral health-related quality of life in radiotherapy-induced xerostomia. [persian]
33. Gonzalez-Moles M, Scully C, Gil-Montoya J. Oral lichenoid lesions surrounding malignant transformation. *Oral Oncology*. 2008;14(3):229-243.
34. RPSI.ir, artificial salivary. 2021. Available <https://www.rpsi.ir/fa/genericdrug/item/1261/>. February 24,
35. Heydarirad G, Choopani R. "Dry Mouth" From the Perspective of Traditional Persian Medicine and Comparison with Current Management. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2015;20(2):137-142.
36. Cheng H, Wang Y, Wang G. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):726-730.
37. Martinez M. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(5).
38. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: evidence and hope during the pandemic. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1292-5.
39. Gandhi Z., Mansuri Z., Bansod S. Potential Interactions of Remdesivir with Pulmonary Drugs: A Covid-19 Perspective. *SN Compr. Clin. Med*. 2020 and 2:1707-1708.
40. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2011, pp.e306-e311.