

ZIOMKO, Bartłomiej, WÓJCIK, Alicja, PAKASZEWSKI, Wojciech, SMULEWICZ, Klaudia & RUSIN, Bartosz. The influence of drugs used in mental disorders on the health of the oral cavity - a systematic review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):45-50. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.006>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39883>  
<https://zenodo.org/record/7352748>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 08.09.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 23.11.2022.

## **The influence of drugs used in mental disorders on the health of the oral cavity - a systematic review**

### **Wpływ leków stosowanych w zaburzeniach psychicznych na stan zdrowia jamy ustnej – praca przeglądowa**

**Bartłomiej Ziomko, Alicja Wójcik, Wojciech Pakaszewski, Klaudia Smulewicz, Bartosz Rusin**

Adres do korespondencji: [bartlomiejziomko6@gmail.com](mailto:bartlomiejziomko6@gmail.com), 690 616 926  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Collegium Medicum UMK

#### **Streszczenie**

Ze wzrostem liczby diagnoz zaburzeń psychicznych łączy się wzrost zapotrzebowania na leki psychotropowe, których częstym działaniem niepożądanym jest kserostomia, definiowana jako uczucie suchości w jamie ustnej i prowadząca m.in. do próchnicy i stanów zapalnych błon śluzowych. Największą zdolnością do wywoływania tych działań niepożądanych cechują się leki przeciwpsychotyczne i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ale nie są od nich wolne także SSRI, antydepresanty atypowe i anksjolityki takie jak benzodiazepiny. W leczeniu kserostomii ważną jest profilaktyka kandydozy i próchnicy: odpowiednia dieta, prawidłowe zabiegi higienizacyjne oraz regularne kontrole stomatologiczne. Inne metody to farmakoterapia i stosowanie substytutów śliny. Istnieje korelacja pomiędzy zaburzeniami psychicznymi a wyższą liczbą ubytków próchnicowych, niższą jakością higieny jamy ustnej i większą częstością występowania chorób periodontologicznych.

#### **Abstract**

The increase in the number of diagnoses of mental disorders is associated with an increase in the demand for psychotropic drugs, a frequent side effect of which is xerostomia, defined as a feeling of dry mouth and leading into i.a. dental caries and inflammation of the mucous membranes. Antipsychotics and tricyclic antidepressants are most likely to cause these side effects, but SSRIs, atypical antidepressants, and anxiolytics such as benzodiazepines are also not free from them. In the treatment of xerostomia, it is important to prevent candidiasis and dental caries: a proper diet, proper hygiene procedures and regular dental checkups. Other methods include pharmacotherapy and the use of saliva substitutes. There is a correlation between mental disorders and a higher number of cavities, a lower quality of oral hygiene and a higher incidence of periodontal diseases.

**Hasła indeksowe: kserostomia, depresja, antydepresanty, próchnica, SSRI, TCA**

**Key words: xerostomia, depression, antidepressants, caries, SSRI, TCA**

#### **Wstęp**

Zaburzeniom psychicznym mogą towarzyszyć choroby współistniejące t.j. nowotwory, cukrzyca, schorzenia układu sercowo naczyniowego i płuc, co powoduje, że stanowi zdrowia jamy ustnej poświęca się zbyt mało uwagi [1]. Leki psychotropowe są nieodzownym i elementem terapii w psychiatrii. Poza zaburzeniami poznawczymi, dysfunkcjami układu pozapiramidowego, kardiotoxycznością, zaburzeniami seksualności i zaburzeniami metabolizmu, leki stosowane w psychiatrii swoje działania nieporządane manifestują w jamie ustnej w postaci kserostomii [2]. Jest to schorzenie definiowane jako uczucie suchości w

jamie ustnej, pojawiające się u 5,5%-46% populacji, z częstotliwością rosnącą u osób starszych i u osób płci żeńskiej [3]. Kserostomia może być wynikiem upośledzenia funkcji gruczołów ślinowych, jednakże istnieje także pojęcie „pseudo” kserostomii opisujące suchość w jamie ustnej pomimo prawidłowej pracy gruczołów ślinowych [3], czyli bez zmniejszenia produkcji śliny znanej pod pojęciem hiposalivacji [4]. Zanieprawidłową uznaje się produkcję śliny niestymulowanej w ilości mniejszej niż 0,1 ml na minutę, gdzie za normę przyjmuje się 0,3-0,4 ml na minutę [4]. Powagą problemu obrazuje fakt, że mogące mieć negatywny wpływ na zależny od ilości wydzielanej śliny stan zdrowia jamy ustnej leki psychotropowe, pomocne są m.in. w leczeniu depresji, którą w 2008 roku WHO sklasyfikowało jako trzecią najczęściej występującą chorobę na świecie [5]. Wobec faktu prognozowania przez WHO zajęcia przez wspomniane schorzenie pierwszego miejsca na liście do 2030 roku [5], zasadne wydaje się dokładniejsze zapoznanie z wpływem, jaki leki psychotropowe mogą wywierać na obszar zainteresowania stomatologii.

## **Materiały i metody**

Jako materiał źródłowy do niniejszej pracy przeglądowej posłużyły artykuły, znajdujące się w zasobach bazy internetowej PubMed. Wszystkie materiały źródłowe zostały napisane w języku angielskim przez autorów pochodzących z różnych krajów, a badania były prowadzone na zróżnicowanych populacjach. Ze źródeł zostały wykluczone prace opublikowane przed rokiem 2010 w celu dostarczenia wniosków opartych na najnowszej wiedzy medycznej.

## **Wyniki**

Depresja to, zgodnie z definicją WHO, choroba charakteryzująca się smutkiem, utratą zainteresowań i zdolności do odczuwania przyjemności, obniżeniem poczucia własnej wartości [6]. Średnie rozpowszechnienie w populacji depresji różni się w zależności od kraju, ale średnio wynosi 6%; natomiast szansa zachorowania w ciągu całego życia sięga 15-18% [5]. Nieodłącznym elementem terapii wyżej wymienionego schorzenia jest farmakoterapia. Na przestrzeni ostatnich lat systematycznie rosło wykorzystanie leków przeciwdepresyjnych; w krajach zachodnich 13,4% osób miało zlecane przyjmowanie tych leków przynajmniej raz w roku [7]. Nawet ponad 50% pacjentów nie kontynuuje leczenia zgodnie z zaleceniami, czego znaczącym powodem są działania nieporządane terapii [7], wśród których jednym z najczęściej występującym jest suchość w jamie ustnej [7,8,9], czyli kserostomia.

Kserostomia, definiowana jako subiektywne uczucie suchości w jamie ustnej [3], pojawia się przy obniżeniu produkcji śliny niestymulowanej poniżej 0,1 ml na minutę, choć może wystąpić także przy produkcji mieszczącej się w granicach normy [4]. Konsekwencjami kserostomii są zaburzenia czynności narządu żucia t.j. połykanie i mówienie, zespół pieczenia jamy ustnej (*burning mouth syndrome*), suchość błon śluzowych, halitoza, zaburzenia smaku, stany zapalne języka, kandydoza jamy ustnej oraz próchnica, pojawiająca się pomimo dobrej higieny jamy ustnej [3]. Nawet 20% pacjentów po 65. roku życia przejawia nieprawidłowości związane z funkcjonowaniem gruczołów ślinowych [10]. Poza wiekiem i stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, czynnikami ryzyka rozwoju kserostomii są m.in. picie alkoholu, palenie tytoniu, oddychanie przez usta, przebyta radioterapia w obszarze twarzoczaszki, a także infekcje górnych dróg oddechowych [3,10]. Według badania wykonanego na Narodowym Uniwersytecie Seulskim, największe natężenie objawów występuje przy kserostomii wywołanej radioterapią, gdzie 81,3% pacjentów przejawia trudności w mówieniu [10]. Uciążliwość objawów wywołanych lekami jest podobna co przy zespole Sjogrena [10], który sam . U pacjentów z kserostomią zauważa się znaczącą korelację pomiędzy niskim wydzielaniem śliny, a podwyższonym poziomem *Lactobacillus* spp. [11] oraz *S. mutans* [4]. Na zwiększone ryzyko powstawania próchnicy zębów wpływa także utrata zdolności buforowych śliny [4,12] i zmniejszenie wydajności oczyszczania powierzchni zębów [4]. Istnieją także dowody na powiązanie z suchością jamy ustnej zwiększone zagrożenie nadmierną kolonizacją przez grzyby *Candida* [13,4], wywołane zmniejszeniem efektywności przeciwadhezyjnego działania śliny i jej zdolności do oczyszczania błony śluzowej [4]. Innym możliwym następstwem kserostomii jest zespół pieczenia jamy ustnej, definiowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain*, IASP) jako palący ból języka lub błony śluzowej bez uchwytnej przyczyny, trwający przynajmniej 4 miesiące i dotyczący najczęściej przednich 2/3 języka u kobiet około 60. roku życia [12].

Szacuje się, że kserostomia wymieniana jest wśród działań nieporządzanych ponad 400 współcześnie wykorzystywanych leków [3]. Wobec rosnącej liczby diagnoz depresji, istotną grupę stanowią leki przeciwdepresyjne. Najwcześniejszymi lekami tej grupy były związki trójcykliczne (TCA) oraz inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO) [5]. Ze względu na częste działania nieporządane, zostały one w większości przypadków zastąpione selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) [5]. W metaanalizie, która ukazała się w 2018 roku w międzynarodowym czasopiśmie *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* [14], zebrano dane dotyczące zdolności różnych grup leków przeciwdepresyjnych do wywoływania kserostomii. W analizie tej uwzględniono wyniki 99 badań przeprowadzonych 20868 osobach. Większość leków znacząco zwiększała ryzyko wystąpienia suchości w jamie

ustnej w porównaniu z placebo, ilustrowane parametrem ryzyka względnego (RR). Największą wartość otrzymano dla selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) – RR=2,24, z których najsilniejszy związek z kserostomią wykazała wenlafaksyna (RR=2,67) oraz duloksetyna (RR=1,98). Dla leków z grupy SSRI współczynnik był niższy i wynosił 1,65. Zdolnością wywoływania kserostomii cechują się także atypowe leki przeciwdepresyjne t.j. bupropion (RR=2,00) oraz trazodon (RR=1,51). Autorzy badania sugerują, że silniejsze działanie nieporządane wykazują leki, które mają mniejsze powinowactwo do receptorów  $\alpha$ -1 i  $\alpha$ -2 oraz SERT [14]. Badanie przeprowadzone wśród mieszkańców Szwecji wykazało, że wszystkie rodzaje leków przeciwdepresyjnych powiązane są z kserostomią, zwłaszcza wśród osób starszych [15], a jako wywołujące najsilniejsze skutki podawane są leki trójcykliczne [13,14,15,16,17] (zwłaszcza w połączeniu z lekami steroidowymi [18]), ponieważ działają dodatkowo na przekąźnictwo histaminergiczne, cholinergiczne i  $\alpha$ -1-adrenergiczne [15] oraz zmniejszają odpowiedź wydzielniczą, co jest efektem interakcji z receptorami muskarynowymi [16]. Redukcja w ilości wydzielanej śliny wynosi dla TCA i SSRI odpowiednio 58 i 32% [12]. Dodatkowo TCA zwiększają u pacjentów apetyt na węglowodany, co nasila próchnicę i zwiększa ryzyko rozwoju próchnicy, która sprzyja występowaniu chorób periodontologicznych [19]. Badanie na szczurach wykonane w Brazylii z zastosowaniem immunohistochemii i opublikowane w 2011 roku pokazuje, że antydepresanty nie blokują produkcji śliny, a jedynie jej sekrecję poprzez zakłucanie wiązania acetylocholinozyliny z receptorem M3 [20,21]. Analiza mikroskopowa ujawniła, że trwające 30 dni podawanie wyżej wymienionych leków, wywołuje hipertrofię komórek pęcherzykowych i przewodowych gruczołów ślinowych, jednak przy dłuższej terapii rozwija się tolerancja i efekty te zanikają.

Rys. 1. Ryzyko względne wystąpienia kserostomii u pacjentów poddanych terapii różnymi lekami w porównaniu do placebo [15].

W 2014 roku w Niemczech opisano przypadek ostrego obustronnego zapalenia ślinianki przyusznej, będącego efektem wtargnięcia drobnoustrojów do przewodu Stenona w następstwie hiposalivacji wywołanej terapią wenlafaksyną [22]. Podobne skutki wiąże się z przyjmowaniem niektórych leków przeciwpsychotycznych (neuroleptycznych): klomipraminy i fenotiazyny oraz TCA: amitryptyliny [22,23] i trimipraminy [22]. Badanie kohortowe ze Szwecji z 2015 roku wykonane na 1072 osobach w wieku 70 lat, wykazało że leki przeciwpsychotyczne cechują się zdolnością do wywoływania kserostomii nawet większą niż antydepresanty [25]. Różnica w ilości wydzielanej śliny w porównaniu do próby kontrolnej wynosiła odpowiednio 0,73 i 0,40 ml na minutę [25]. Neuroleptyki atypowe wykazują słabsze działania uboczne niż leki konwencjonalne i związki litu [26]. Spośród leków atypowych najsilniejsze skutki uboczne wywołuje aripiprazol i risperidon [26]. Kserostomia jest także najczęstszym działaniem nieporządanym anksjolityków, wyjątek stanowi oksazepam, który wydaje się nie wywierać negatywnego wpływu na jamę ustną [26]. Benzodiazepiny długo działające powodują mniej działań nieporządaných niż krótkodziałające i melatonina [26].

Nie istnieją wytyczne dotyczące leczenia kserostomii [27]. Terapia skupia się na zapobieganiu wystąpieniu kandydozy i owrzodzeniom i obejmuje unikanie suchych, kwaśnych i słonych pokarmów [13]. Pomocne jest także żucie gumy [13]. Przed rozpoczęciem terapii lekami psychotropowymi, pacjent powinien zgłosić się do lekarza stomatologa celem wykonania badania jamy ustnej, wyleczenia ognisk próchnicowych oraz wykonania instruktażu higieny jamy ustnej [12]. Kolejne kontrole powinny odbywać się co 3-6 miesięcy [12]. Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) do leczenia kserostomii zaaprobowała 2 leki: polikarpinę i cewimelinę (Tab. 1.) [3]. Pierwszy z nich to nieselektywny agonista receptorów muskarynowych, cechujący się wywoływaniem wielu działań nieporządaných [3]. Cewimelina działa



selektywnie na receptory M1 i M3, zlokalizowane w gruczołach łzowych i ślinowych. W terapii kserostomii wywołanej lekami efektywna może być johimbina, będąca antagonistą receptora  $\alpha$ -2-adrenergicznego [3]. Pomocne są także substytuty śliny, cechujące się lepkością zbliżoną do lepkości śliny [28] i oparte na polimerach rozpuszczalnych w wodzie m.in. karboksymetylocelulozie [13].

Nazwa leku	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane	Uwagi
Pilokarpina	Nieselektywny agonista receptorów muskarynowych	5 mg 3 razy na dobę przez minimum 3 miesiące	Zaburzenia widzenia, czkawka, bradykardia, hipotensja, skurcz oskrzeli, nadpotliwość, nudności, wymioty, biegunka, rozszerzenie naczyń skórnych, zwiększona częstość oddawania moczu	Przeciwwskazania: choroba płuc, niekontrolowana astma, przyjmowanie $\beta$ -blokerów, zapalenie tęczówki, jaskra z wąskim kątem przesączania
Cewimelina	Selektywny agonista receptorów M1 i M3	30 mg 3 razy na dobę przez minimum 3 miesiące	dyspepsja	Dłuższy czas działania niż pilokarpina Przeciwwskazania: choroba płuc, niekontrolowana astma, przyjmowanie $\beta$ -blokerów
Betanechol	Ester karbaminowy $\beta$ -metylcholiny oporny na działanie cholinesterazy	25 mg 3 razy na dobę	biegunka, nudności	
Johimbina	Agonista receptora $\alpha$ -2-adrenergicznego			Może być efektywna w kserostomii wywołanej lekami psychotropowymi

Tab. 1. Właściwości wybranych leków zmniejszających intensywność kserostomii [3].

Zaburzenia psychiczne przyczyniają się do pogorszenia stanu zdrowia jamy ustnej także na skutek działania innych mechanizmów. Częstsze spożywanie alkoholu i palenie tytoniu u pacjentów z depresją sprzyja powstawaniu refluksu żołądkowo-przelykowego, manifestującego się w jamie ustnej m.in. w postaci erozji szkliwa [1]. Istnieje także korelacja pomiędzy zdrowiem psychicznym a liczbą utraconych zębów u palących mężczyzn [1]. Metaanaliza 11 badań wykazała podwyższone wskaźniki DMFS i DMFT u pacjentów cierpiących na najczęstsze zaburzenia psychiczne w porównaniu z grupą kontrolną, liczba zębów z próchnicą była większa średnio o 1,21 [1]. Bardziej spektakularne wyniki uzyskano w Serbii, gdzie dla 186 pacjentów z zaburzeniami psychicznymi średnie DMFT wyniosło 24,4 w porównaniu do 16,1 dla grupy kontrolnej [29]. W grupie kontrolnej nie było pacjentów bezzębnych, natomiast w grupie badanej odsetek takich osób wyniósł 19,9% [28]. Wskaźnik PI dla grupy badanej i kontrolnej wyniósł odpowiednio 2,78 i 1,40 [29]. Niższa jakość higieny wiąże się ze zwiększoną liczbą przypadków chorób periodontologicznych [30].

## Dyskusja

Niewątpliwie suchość jamy ustnej jest jednym z najczęściej występujących działań nieporządkanych podczas farmakoterapii zaburzeń psychicznych. W niniejszej pracy skupiono się na wskazaniu powagi problemu,

jaki stanowi kserostomia i jej konsekwencje w dobie rosnącej zachorowalności na zaburzenia takie jak depresja i idącego za tym wzrostu wykorzystania różnego rodzaju leków psychotropowych. W celu zapewnienia pacjentom skutecznej opieki, korzystne będzie dążenie do wypracowania standardów w leczeniu kserostomii i dalsze badania nad nowymi metodami terapeutycznymi. Ważna okazuje się także edukacja pacjentów na temat wpływu przyjmowanych leków na stan zdrowia jamy ustnej, prowadzona także przez lekarzy psychiatrów. Należy uświadomić pacjentom związane z tym zagrożenia i konieczność podjęcia szczególnych środków w celu zachowania zdrowia.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Kisely S, Sawyer E, Siskind D, Lalloo R: The oral health of people with anxiety and depressive disorders – a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 200:119-132
2. Gahr M, Connemann JB, Schönfeldt-Lecuona C, Freudenmann WR, Stein JM, Hawlik AK: Psychiatrists' and dentists' knowledge and attitudes regarding adverse drug reactions of psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 2018; 266:323-327
3. Millsop JW, Wang EA, Fazel N: Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol* 2017; 35(5):468-476
4. Turner MD: Hyposalivation and Xerostomia Etiology, Complications, and Medical Management. *Dent Clin North Am* 2016; 60(2):435-443
5. Malhi GS, Mann JJ: Depression. *Lancet* 2018; 392:2299-2312
6. Grover SS, Rhodus NL Xerostomia and Depression. *Northwest Dent* 2016; 95(3):29, 31, 33-35
7. Rheker J, Winkler A, Doering BK, Rief W Learning to experience side effects after antidepressant intake – Results from a randomized, controlled, double-blind study. 2017; 234(3):329-338
8. Song SA, Choksawad K, Franco RA Jr. The Effectiveness of Nortriptyline and Tolerability of Side Effects in Neurogenic Cough Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021; 130(7): 781-787
9. Henry NL, Banerjee M, Wicha M, Van Poznak C, Smerage JB, Schott AF, Griggs JJ, Hayes DF Pilot study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms. *Cancer* 2011; 117(24):5469-5475
10. Cho MA, Ko JY, Kim YK, Kho HS Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. *J Oral Rehabil* 2010
11. Guobis Ž, Kareivienė V, Basevičienė N, Paipalienė P, Niedzelskienė I, Sabalys G, Kubilius R, Gervickas A Microflora of the oral cavity in patients with xerostomia. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(12):646-651
12. Daily C: Oral and dental effects of antidepressants. *Aust Presc* 2016; 39(3):84
13. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyń I: Xerostomia of various etiologies: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25(1):199-206
14. Raghavan SA, Puttaswamiah RN, Birur PN, Ramaswamy B, Sunny SP: Antidepressant-induced burning mouth syndrome: a unique case. *Korean J Pain* 2014 27(3): 294-296
15. Cappetta K, Beyer C, Johnson JA, Bloch MH: Meta-analysis: Risk of dry mouth with second generation antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 8:282-293
16. Tan ECK, Lexomboon D, Häbel H, Fastbom J, Eriksdotter M, Johnell K, Sandborgh-Englund G: Validating a model for medication-related dental outcomes in older people. *Oral Dis* 2022; 28(6):1697-1704
17. Johnsson M, Winder M, Zawia H, Lödöen I, Tobin G, Götrick B: In vivo studies of effects of antidepressants on parotid salivary secretion in the rat. *Arch Oral Biol* 2016;67:54-60
18. Qiu BY, Qiao JX, Yong J: Meta-analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Compared to Tricyclic Antidepressants (TCAs) in the Efficacy and Safety of Anti-depression Therapy in Parkinson's Disease(PD) Patients. *Iran J Pharm Res* 2014; 13(4)1213-1219.
19. Thomson WM, Ferguson CA, Janssens BE, Kerse NM, Ting GS, Smith MB: Xerostomia and polypharmacy among dependent older New Zealanders: a national survey. *Age Ageing* 2021; 8;50(1):248-251
20. Ouanounou A, Ng K: Medical management, orofacial findings, and dental care for the client with major depressive disorder. *Can J Dent Hyg* 2019; 1;53(3):172-177
21. Mattioli TM, Silva Sd, Grégio AM, Machado MÂ, Lima AA, Alanis LR: The effects of antidepressants and pilocarpine on rat parotid glands: an immunohistochemical study. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(9):1605-10

22. de Campaigno EP, Kebir I, Montastruc JL, Rueter M, Maret D, Lapeyre-Mestre M, Sallerin B, Despas F: Drug-Induced Dental Caries: A Disproportionality Analysis Using Data from VigiBase. *Drug Saf* 2017; 40(12):1249-1258
23. Nährlich L, Mainz JG, Adams C, Engel C, Herrmann G, Icheva V, Lauer J, Deppisch C, Wirth A, Unger K, Graepler-Mainka U, Hector A, Heyder S, Stern M, Döring G, Gulbins E, Riethmüller J: Therapy of CF-Patients with Amitriptyline and Placebo - a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIb Multicenter, Cohort-Study. *Cell Physiol Biochem* 2013; 31(4-5):505-512
24. Bonnet U, Khalil-Boutros Y: Acute Bilateral Parotitis Occurring during Venlafaxine Titration in an Adolescent Female with Major Depression. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47(1):36-8
25. Johanson CN, Österberg T, Lernfelt B, Ekström J, Birkhed D: Salivary secretion and drug treatment in four 70-year-old Swedish cohorts during a period of 30 years. *Gerodontology* 2015; 32(3):202-10
26. Cockburn N, Pradhan A, Taing MW, Kisely S, Ford PJ: Oral health impacts of medications used to treat mental illness. *J Affect Disord* 2017; 1;223:184-193
27. Donaldson M, Goodchild JH: A Systematic Approach to Xerostomia Diagnosis and Management. *Compend Contin Educ Dent* 201;39:1-9
28. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J: Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *Int J Mol Sci.* 2019; 29;20(13):3199
29. Jovanovic S, Milovanovic SD, Gajic I, Mandic J, Latas M, Jankovic L: Oral Health Status of Psychiatric In-patients in Serbia and Implications for Their Dental Care. *Croat Med J* 2010; 51(5):443-450
30. Kareem O, Ijaz B, Anjum S, Hadayat S, Tariq I, Younis M: Association of depression with dental caries and periodontal disease at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2021; 71(5):1345-1349