



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Милица Ч. Јовановић

**Анализа фактора који утичу на зарастање
декубиталних лезија оралне слузокоже и
квалитет живота код пацијената са мобилним
зубним надокнадама**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Milica Č. Jovanović

**Analiza faktora koji utiču na zarastanje
dekubitalnih lezija oralne sluzokože i kvalitet
života kod pacijenata sa mobilnim zubnim
nadoknadama**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Milica Č. Jovanović

**Analysis of factors influencing the healing of
decubitus lesions of the oral mucosa and quality
of life in patients with dentures**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

Аутор
Име и презиме: Милица Јовановић
Датум и место рођења: 28.03.1990. године у Београду
Садашње запослење: Асистент за ужу научну област Протетика, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Докторска дисертација
Наслов: Анализа фактора који утичу на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже и квалитет живота код пацијената са мобилним зубним надокнадама
Број страница: 117
Број слика: 6
Број библиографских података: 303
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Доц. др Марко Милосављевић, доцент за ужу научну област Протетика, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-773/29 од 18.10.2023. год.

Autor
Ime i prezime: Milica Jovanović
Datum i mesto rođenja: 28.03.1990. godine u Beogradu
Sadašnje zaposlenje: Asistent za užu naučnu oblast Protetika, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Doktorska disertacija
Naslov: Analiza faktora koji utiču na zarastanje dekubitalnih lezija oralne sluzokože i kvalitet života kod pacijenata sa mobilnim zubnim nadoknadama
Broj stranica: 117
Broj slika: 6
Broj bibliografskih podataka: 303
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Doc. dr Marko Milosavljević, docent za užu naučnu oblast Protetika, Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-773/29 od 18.10.2023. god.

Author
Name and surname: Milica Jovanović
Date and place of birth: 28.03.1990. Belgrade
Current employment: Assistant, Department of Dentistry, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: Analysis of factors influencing the healing of decubitus lesions of the oral mucosa and quality of life in patients with dentures
No. of pages: 117
No. of images: 6
No. of bibliographic data: 303
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Assist. prof. Marko Milosavljević, Assistant Professor, Department of Dentistry, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Topic Application Date: 14.09.2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-773/29 from 18.10.2023.

Неизмерну захвалност и поштовање дугујем свом ментору доц. др Марку Милосављевићу на великој научној и пријатељској подршци и помоћи утканој у свим сегментима ове докторске дисертације. Изузетно сам му захвална на показаном стручном знању, искуству и прилици да учим од њега, и на посвећености у свакодневном клиничком и истраживачком раду.

Посебну захвалност и поштовање дугујем проф. др Слободану Јанковићу на драгоцену научној помоћи и саветима, на указаном поверењу и жељи да своје знање несебично пренесе.

Захвална сам колегама и професорима са Катедре за стоматологију, нарочито пријатељима и колегама са предмета Стоматолошке протетике на подршци и помоћи током спровођења истраживања и израде докторске дисертације.

Захвалност дугујем и медицинском и стоматолошком особљу Завода за стоматологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу на асистенцији код сваког пацијената укљученог у истраживање.

Велику захвалност дугујем својој породици на подршци, љубави, стрпљењу и разумевању током израде докторске дисертације, својим родитељима који су веровали у мене.

Мом сину Алексеју и мом оцу Чаславу...

САЖЕТАК

Увод Ношење мобилних зубних надокнада (МЗН) је у великој мери повезано са развојем декубиталних лезија на оралној слузокожи. Примена различитих локалних препарата може убрзати редукцију лезија. Квалитет живота се код пацијената са МЗН може разликовати у зависности од типа надокнаде и дужине ношења.

Циљ Испитивање фактора који утичу на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН, и процена квалитета живота код пацијената који су збринути МЗН.

Материјал и методе Укључени су пацијенти са декубиталним лезијама оралне слузокоже изазване новим МЗН, и пацијенти који носе неки облик МЗН минимум месец дана. Пацијенти су користили локалне препарате на бази хијалуронске киселине, биљној бази и раствор пантенола за третирање лезија. Брзина зарастања праћена је седам дана. Конструисан је нови инструмент за процену квалитета живота код пацијената који носе МЗН и извршен је превод и транскултуролошка адаптација упитника о утицају протетског третмана на квалитет живота повезаног са оралним здрављем.

Резултати Седмог дана у групи пацијената са хијалуронском киселином био је највећи проценат зараслих лезија, а најмањи је био у групи у којој су протезе само кориговане. Старост, пушење, конзумирање алкохола и системска терапија из групе диуретика показала је негативан ефекат на зарастање лезија седмог дана праћења. Конструисан упитник на српском језику има одличну поузданост и валидност; преведен упитник на српској популацији показао је задовољавајуће психометријске карактеристике.

Закључак Локални препарати у комбинацији са механичком коректуром протезе доводе до брже редукције лезија и епителизације оралне слузокоже, умањују болове и доводе до брже адаптације на протезе. Оба упитника могу се успешно применити како у истраживачке сврхе тако и у клиничком раду.

Кључне речи: декубиталне лезије, мобилне зубне надокнаде, локални препарати, зарастање, квалитет живота

ABSTRACT

Introduction Wearing of dentures is highly associated with development of decubitus lesions on the oral mucosa. Application of various medications can accelerate reduction of lesions. Quality of life in patients with dentures may differ depending on the denture type and length of wear.

Aim To examine the factors that influence healing of decubitus lesions of the oral mucosa in patients with new dentures, and to assess the quality of life in patients wearing dentures.

Material and methods Patients with decubitus of the oral mucosa caused by new dentures, and patients wearing dentures for at least one month were included. Gels based on hyaluronic acid, plant base and panthenol solution were used to treat the lesions. The rate of healing was monitored for 7 days. A new instrument was constructed to assess the quality of life in patients wearing dentures; translation and transcultural adaptation of the questionnaire on impact of prosthetic treatment on the quality of life related to oral health was carried out.

Results On the 7th day, the highest percentage of healed lesions was in hyaluronic acid group of patients, and the lowest was in group in which dentures were only corrected. Age, smoking, alcohol consumption and systemic therapy - diuretics have a negative effect on the lesion healing on the 7th day of follow-up. The new questionnaire in the Serbian language has excellent reliability and validity; translated questionnaire for the Serbian population showed satisfactory psychometric characteristics.

Conclusion Local medications in combination with correction of dentures lead to faster reduction and epithelialization of lesions, reduce pain and lead to faster adaptation to dentures. Both questionnaires can be successfully applied for research purposes and in clinical work.

Keywords: decubitus lesions, dentures, local medications, healing, quality of life

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	2
1.1. Дефиниција крезубости и безубости	2
1.2. Терапија крезубости и безубости.....	2
1.2.1. Фиксне зубне надокнаде	2
1.2.2. Мобилне зубне надокнаде.....	3
1.2.3. Комплексне зубне надокнаде.....	3
1.3. Орална слузокожа	4
1.3.1. Промене оралне слузокоже повезане са старењем	4
1.3.2. Промене на оралној слузокожи повезане са ношењем МЗН.....	6
1.3.2.1. Протезни стоматитис.....	6
1.3.2.2. Ангуларни хеилитис.....	8
1.3.2.4. Оралне улцерације -декубиталне лезије.....	10
1.3.2.5. Трауматске декубиталне лезије.....	11
1.4. Зарастање рана на кожи и оралној слузокожи	13
1.5. Третман трауматских декубиталних лезија на оралној слузокожи.....	14
1.5.1. Хијалуронска киселина – хијалуронан	15
1.5.1.1. Улога НА у зарастању рана	17
1.5.2. Пантенол - улога у зарастању рана	19
1.5.3. Биљни препарати - улога нане и камилице у зарастању рана	20
1.6. Квалитет живота у вези са оралним здрављем	22
1.6.1. Психометријске карактеристике упитника	25
1.6.1.1. Поузданост инструмента – упитника	25
1.6.1.1.1. Унутрашња конзистентност упитника	26
1.6.1.1.2. Еквиваленција (алтернативни облици).....	27
1.6.1.1.3. Стабилност инструмента	27
1.6.1.2. Валидност тј. пуноважност инструмента - упитника.....	28
1.6.1.2.1. Пуноважност садржаја	28
1.6.1.2.2. Пуноважност повезана са критеријумима.....	28
1.6.1.2.3. Пуноважност конструкције упитника	29
1.6.1.3. Факторска анализа инструмента – упитника	29
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	32

2.1.	Циљ истраживања	32
2.2.	Хипотезе истраживања	32
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	34
3.1.	Тип студије	34
3.2.	Етички аспекти студије	34
3.3.	Снага студије и величина узорка.....	34
3.4.	Популација која се испитује	35
3.5.	Узорковање пацијената са декубиталним лезијама на оралној слузокожи	36
3.6.	Мерење декубиталних лезија.....	39
3.7.	Процена квалитета живота код пацијената са новим МЗН	40
3.8.	Узорковање - развој упитника за процену квалитета живота код пацијената са МЗН.....	40
3.9.	Превод и трансклултуролошка адаптација упитника о утицају протетског третмана на квалитет живота у вези са оралним здрављем	41
3.10.	Конструисање новог инструмента за процену квалитета живота у вези са оралним здрављем код носиоца зубних протеза (OHRQoL-DW).....	41
3.11.	Поузданост упитника	42
3.12.	Факторска анализа упитника	42
3.13.	Пуноважност - валидност упитника	43
3.14.	Временска стабилност упитника.....	43
3.15.	Статистичка обрада резултата	44
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	46
4.1.	Карактеристике популације у првом делу истраживања	46
4.1.1.	Социо-демографске карактеристике пацијената са декубиталним лезијама оралне слузокоже.....	46
4.1.2.	Коморбидитети и системска терапија код пацијената са декубиталним лезијама на оралној слузокожи	49
4.1.3.	Клиничке карактеристике пацијената са декубиталним лезијама на оралној слузокожи	53
4.1.4.	Анализа величине декубиталних лезија у испитиваним групама.....	54
4.1.5.	Фактори који утичу на зарастање декубиталних лезија - резултати униваријанте и мултиваријантне бинарне логистичке регресије	65

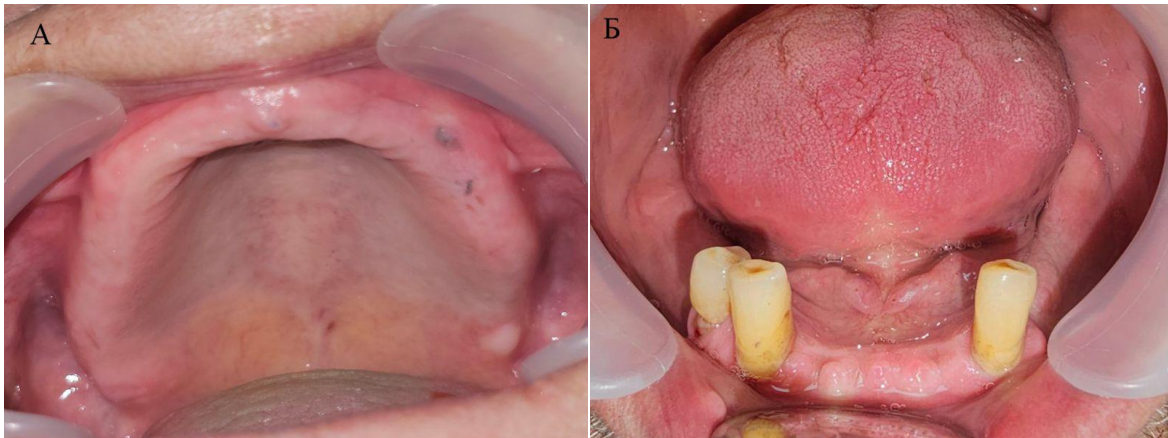
4.1.6.	Квалитет живота код пацијената са декубиталним лезијама оралне слузокоже	67
4.2.	Карактеристике популације у другом делу истраживања.....	71
4.2.1.	Социо-демографске и клиничке карактеристике пацијената	71
4.2.2.	Резултати тестирања поузданости упитника.....	73
4.2.3.	Резултати ЕФА упитника	78
4.2.4.	Резултати валидности-пуноважности упитника	81
4.2.5.	Резултати временске стабилности упитника.....	82
5.	ДИСКУСИЈА.....	84
5.1.	Фактори који утичу на зарастање рана.....	84
5.1.1.	Утицај локалних фактора	85
5.1.2.	Утицај системских фактора	90
5.1.3.	Утицај системске терапије	92
5.2.	Инструменти за процену квалитета живота у вези са оралним здрављем	93
6.	ЗАКЉУЧАК.....	97
7.	СКРАЋЕНИЦЕ	100
8.	ЛИТЕРАТУРА.....	102

1. УВОД

1. УВОД

1.1. Дефиниција крезубости и безубости

Крезубост се дефинише као стање стоматогнатог система које карактерише губитак једног или већег броја сталних зуба у једној или обе вилице код одраслих особа (1), док у безубој вилици недостају сви зуби (2) (**Слика 1.**).



Слика 1. А) Клинички приказ горње безубе вилице; Б) Клинички приказ доње крезубе вилице

Међу најчешћим разлозима који се доводе у везу са губитком зуба наводе се каријес и пародонтопатија, а у мањој мери то могу бити трауме и тумори у пределу лица и вилица, као и поремећај у развоју и расту зуба (3).

Иако се преваленца крезубости и безубости смањује последњих деценија, губитак зуба је стање које је и даље присутно на високом нивоу, нарочито међу старијом популацијом (4). Подаци из литературе показују да је у САД-у 11,4 % популације изнад 50 година старости безубо, с тим што је тај проценат највећи у популацији изнад 80 година старости (5). Са друге стране, постоје извесне варијације у преваленци безубости и крезубости међу различитим земљама, што се доводи у везу са утицајем различитих фактора попут образовања, економске ситуације, начина живота, као и знања и ставова према оралном здрављу (6). У мултиконтиненталној студији пресека која је обухватила око 70 земаља света, показано је да је безубост веома распрострањено стање на глобалном нивоу, са укупном узрасно и полно стандардизованом преваленцом од 7,6% (у распону од 1,4% у Бангладешу и Мјанмару и 15,2% у Бразилу). Бројеви глобалне преваленце међу особама <50 и ≥ 50 година старости износиле су 2,8% и 14,0% (7).

1.2. Терапија крезубости и безубости

Збрињавање крезубих и безубих пацијената спроводи се израдом фиксних, мобилних или комплексних зубних надокнада, зависно од класе крезубости.

1.2.1. Фиксне зубне надокнаде

Фиксне зубне надокнаде се дефинишу као облик зубних надокнада којима се надокнађује један или више недостајућих зуба и које су трајно фиксиране за суседне зубе (зубе носаче) или зубне имплантате (8).

Такође, један облик рестаурација које надокнађују део изгубљеног зуба и које се трајно цементирају за преостали део зубне супстанце јесу ливене надogradње, инлеји, онлеји и оверлеји (8).

Фиксне зубне надокнаде се израђују од различитих легура метала, денталне керамике, полимера као и њихове комбинације (металокерамички системи).

1.2.2. Мобилне зубне надокнаде

Мобилне зубне надокнаде (МЗН) или зубне протезе представљају терапијско средство које служи за надокнаду изгубљених зуба и дела алвеоларног наставка, чиме се постиже поновно успостављање оклузалних односа и рехабилитација функција стоматогнатог система (1).

У зависности од тога да ли надокнађују мањи број изгубљених зуба или све недостајуће зубе и ресорбовани део алвеоларног наставка подела МЗН укључује парцијалне и тоталне зубне протезе.

Са друге стране, парцијалне зубне протезе се даље могу поделити у зависности од тога који материјал је употребљен за њихову израду, те тако разликују се парцијалне плочасте протезе (ППП) израђене од акрилата и парцијалне скелетиране протезе (ПСП). У основи ПСП налази се легура метала, док се у новије време, са експанзивним развојем стоматолошких материјала, у исте сврхе користе различити полимери међу којима се нарочито издвајају из групе поли-арил-етер-кетона, а међу њима примену је нашао поли-етер-етер-кетон. ПСП спадају у редуковане парцијалне протезе. Подела парцијалних протеза према трајности приказана је на **Схеми 1**.

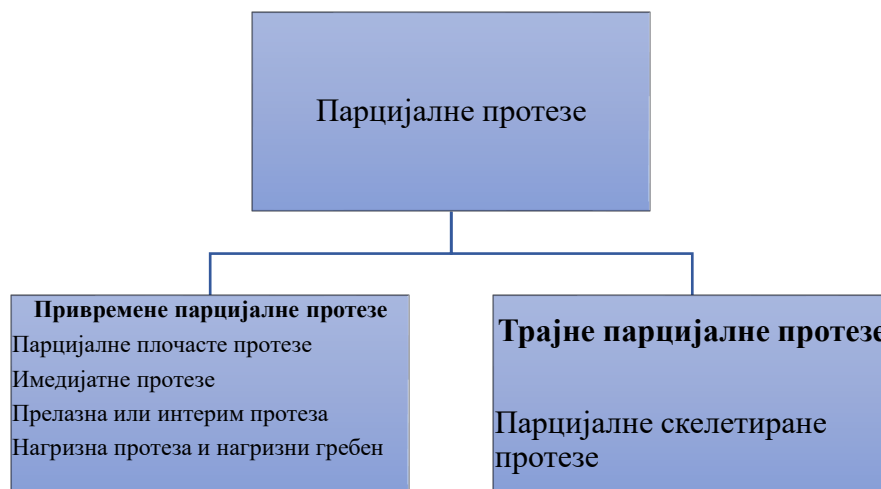


Схема 1. Подела парцијалних протеза према трајности

1.2.3. Комплексне зубне надокнаде

Комплексне парцијалне протезе су све парцијалне протезе којима претходи протетска припрема у било ком обиму и било којој форми. Ту спадају најразличитији облици ПСП комбинованих са наменским фиксним надокнадама (1).

Телескоп протезе и ПСП са атечменима такође припадају овој групи парцијалних протеза.

1.3. Орална слузокожа

Орална слузокожа је мукозна мембрана која облаже усну дупљу, прелазећи у површински епидерм на уснама и у фарингеалну слузокожу на непчаним луковима (9). Хистолошки, орална слузокожа се састоји од вишеслојног сквамозног епитела чија дебљина и степен орожавања зависе од локализације и функционалних захтева (10). Испод епитела је слој везивног ткива, тзв. *lamina propria*, док се у најдубљим слојевима налази густо везивно ткиво, субмукоза, која недостаје у деловима где се *lamina propria* директно везује за кост и мишиће (11).

Орална слузокожа се зависно од хистолошких, клиничких и функционалних захтева може поделити на засторну, мастикаторну и специјализовану слузокожу. Функције оралне слузокоже су бројне, и подразумевају заштиту ткива усне дупље од механичких, хемијских и биолошких надражаја, сензорну функцију-перцепцију температуре, додира, бола и укуса, као и секреторну функцију (11,12).

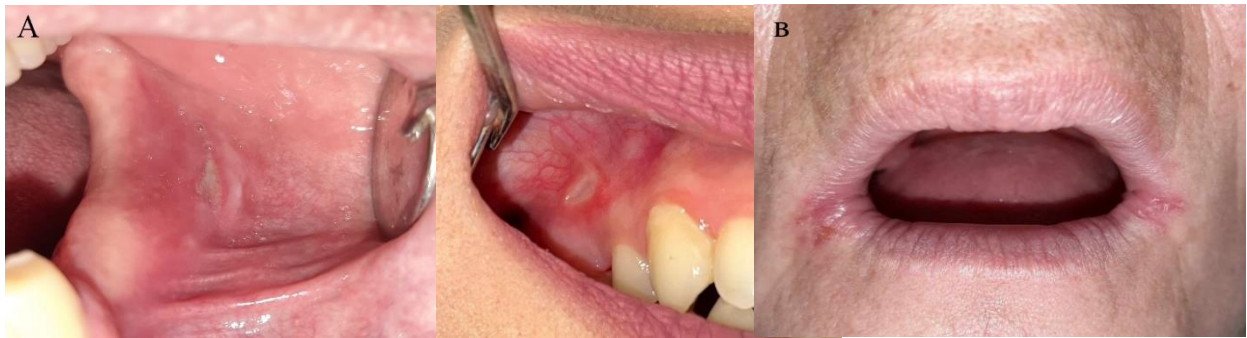
1.3.1. Промене оралне слузокоже повезане са старењем

Са старењем долази до промена на готово свим ткивима и органима, а које неминовно погађају усну дупљу и оралну слузокожу. Ово је посебно значајно са протетског аспекта и збрињавања пацијената МЗН, обзиром да се ове надокнаде најчешће израђују код старије популације.

Орална слузокожа старијих особа је атрофична, тања и склонија повређивању. Маслер је давно утврдио и навео одређене факторе који се доводе у везу са смањеном отпорношћу оралне слузокоже (13):

- промена баланса воде између интрацелуларне и екстрацелуларне течности као и смањена функција бубрега што резултира дехидратацијом оралне слузокоже;
- прогресивно стањење епитела као и чињеница да ћелије слузокоже не орожавају у свим деловима због чега слузокожа постаје осетљивија на благе стресове;
- смањена исхрана ћелија.

Ћелије код старијих особа немају оптималну исхрану па ни виталност која постоји код младих ћелија, чак и у најбољим околностима, што се огледа у смањеној кохезивности и интегритету епитела услед недостатка витамина А, споријем метаболизму ћелија услед недостатка витамина Б као и слабијој диференцијацији ћелија везивног ткива услед недостатка витамина Ц (14). Такође у старијем добу осим физиолошких промена, на стање оралне слузокоже, али и на пратећу хипосаливацију утичу и хроничне болести и свакако различити лекови који су део системске терапије (15,16). Сви наведени фактори, у клиничким условима, чине слузокожу подложнију оштећењима и услед мањих иритација, и успоравају процес зацељења. Резултат тих иритација су најчешће појава декубиталних лезија, афти и ангуларног хеилитиса (17,18) (Слика 2.).



Слика 2. Клинички приказ А) декубиталне лезије; Б) афте; В) ангуларног хеилитиса

Атрофична орална слузокожа код старијих особа, коју карактерише мањи број ћелија епителног слоја и мања количина везивног ткива, често је повезана са смањеном висином резидуалног алвеоларног гребена. Ово свеукупно смањује површину оралне слузокоже, због чега алвеоларни гребен трпи већи притисак у току функције, па кост реагује ресорпцијом (19).

Проучавајући промене у колагеним влакнима слузокоже, утврђено је да се она скраћују до степена који је компатибилан са концептом смањења површине оралне слузокоже (14).

Са друге стране, смањена производња естрогена у периоду менопаузе показује атрофичне ефекте на површину епитела. С тим у вези, повољније орално окружење тј. побољшање стања оралне слузокоже која ће бити потпора зубној протези може се постићи хормонском суплементацијом (20).

Степен орожавања оралне слузокоже је такође веома значајан и захтева пажљиво испитивање и критичку евалуацију. Када слузокожа показује мањи степен орожавања, заштитна улога коју обезбеђује орожали слој је смањена због чега је слузокожа подложнија оштећењима изазваним хемијским, инфективним и механичким агенсима (21). Могућност да зубне протезе изазову механичке иритације код оваквих пацијената може представљати значајан проблем у терапији мобилним надокнадама.

На основу доступних чињеница, лако је закључити да старост несумњиво има значајан утицај на преваленцију лезија оралне слузокоже. Показало се да је преваленција лезија оралне слузокоже већа код старијих него код млађих особа (22-24). Међутим, старост сама по себи није једини фактор, и други елементи попут трауме, употреба лекова, неизбалансирана исхрана и лоша орална хигијена и хигијена зубних надокнада могу потпомогнути развој и утицати на ток и прогнозу различитих лезија на оралној слузокожи (25).

Поред старости, пол, ниво образовања, пушење, навике у конзумирању алкохола и системска обољења могу бити фактори од значаја за развој оралних лезија. Стање оралног здравља како код младих, а посебно код старије популације, је важно за квалитет живота, јер утиче на физичке, социјалне и психичке аспекте живота (26).

Због свега наведеног рано откривање и превенција оралних лезија може побољшати квалитет живота ове популације и учинити лакшим процес старења.

1.3.2. Промене на оралној слузокожи повезане са ношењем МЗН

Ношење зубних протеза у одређеном временском периоду може довести до промена стања ткива у усној дупљи. Ове промене су првенствено видљиве на оралној слузокожи која је у директном контакту са зубном протезом, док секундарно промене се могу јавити на нивоу алвеоларне кости (27,28).

Етиолошки фактори одговорни за развој оралних промена код носилаца МЗН су комплексни и мултифакторијални.

Примарни предиспонирајући фактори који се помињу у литератури и доводе у везу са развојем оралних лезија су пол, старост, затим ниво оралне хигијене, опште здравствено стање, лекови које пацијенти узимају због придружених обољења, такође учесталост и дуготрајност ношења протеза као и лоша ретенција и стабилизација протеза (29-31). Ово свакако представља велики клинички проблем којем доприносе и некохерентни подаци у литератури.

Познати фактори ризика одговорни за развој оралних промена повезаних са ношењем тоталних или парцијалних протеза могу се поделити на основу фактора који се везују за врсту надокнаде и фактора који се односе на пацијенте.

Фактори који се везују за врсту надокнаде укључују чешће ношење тоталне протезе (ТП) за разлику од парцијалних протеза, ношење протезе у горњој вилици у односу на протезе у доњој вилици, лошу хигијену протезе, континуирано ношење протезе које подразумева ношење и ноћу и лош квалитет израде саме протезе (32-36). Када се говори о лошем квалитету надокнаде узима се у обзир врста материјала, порозност материјала услед неадекватне полимеризације и заостатак резидуалног мономера (37).

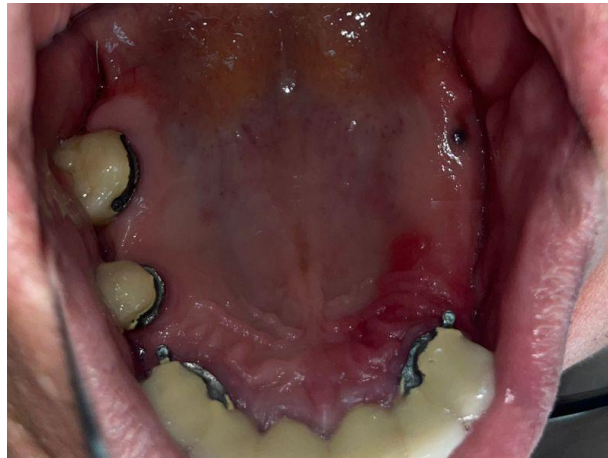
Фактори ризика који се односе на пацијента а од значаја су за појаву лезија на оралној слузокожи услед ношења протезе укључују локалне и системске имунске поремећаје, као што су ксеростомија, дијабетес, поремећаји у исхрани, дуготрајна и учестала терапија антибиотицима широког спектра дејства и прекомерни раст гљивица, нарочито из рода *Candidae*, и бактерија у оралном/денталном микробиому (38,39).

Поред тога, низак рН пљувачке, снижена вертикална димензија оклузије и резидуална ресорпција безубих гребенова такође могу бити повезани са развојем лезија на оралној слузокожи (34,40).

Најчешће лезије на слузокожи повезане са ношењем зубних протеза су протезни стоматитис, ангуларни хеилитис, инфламаторна фиброзна хиперплазија и трауматски улкуси тј. декубиталне лезије (41).

1.3.2.1. Протезни стоматитис

Протезни стоматитис (ПС) који се јавља код носиоца МЗН представља запаљенску реакцију коју карактерише инфламација и енантем оралне слузокоже испод протезне базе (38) (**Слика 3.**).



Слика 3. Клинички приказ протезног стоматитиса у горњој вилици

Преваленца овог стања се креће од 20% до 67% међу носиоцима зубних протеза, нарочито код старијих особа и код особа женског пола. Овако висок проценат ПС се објашњава порастом броја пацијената који носе протезе са повећањем година старости (38,42). Штавише, познато је да МЗН смањују доток кисеоника и пљувачке испод слузокоже протезе, стварајући локално окружење које омогућава прекомерни раст гљивица (43). Колонизација гљивицама из рода *Candida* и то *Candida albicans*, често у комбинацији са бактеријама, пронађена је искључиво на површини протезе која је у директном контакту са слузокожом (44). *Candida albicans* је скоро увек повезана са појавом ПС иако се у усној дупљи 45–65% здравих особа среће као коменсал, али преваленција *Candida albicans* расте и до 60–100% код особа које носе протезе (43).

Етиологија ове врсте стоматитиса није у потпуности разјашњена јер постоји интеракција између бројних предиспонирајућих локалних и системских фактора. Локални фактори ризика који су повезани са ПС су сува уста, локална траума услед лоше прилагођене протезе, лоша хигијена протезе, континуирано ношење протезе, исхрана богата угљеним хидратима, кисела рН пљувачке и пушење (45-47). Утврђено је да су лоша орална хигијена и континуирана употреба протеза најзначајнији фактори ризика за развој ПС (43).

Системски предиспонирајући фактори, укључујући поремећај у исхрани, имуносупресију, имунодефицијенцију и хематолошке поремећаје, могу имати улогу у развоју ПС смањењем свеукупног имунитета у борби против болести (48). Утврђено је чешће присуство ПС међу пацијентима са дијабетесом јер ова група пацијената је под већим ризиком од развоја инфекције *Candida albicans* (49). Такође једна студија је показала да су жене са ПС имале ниже нивое витамина Д у серуму од мушкараца, што је било повезано са тежим обликом ПС (50). Занимљиво је да су утврђене промењене вредности биомаркера у пљувачки тј. цитокина код пацијената са ПС на непчаној слузокожи (51).

ПС се обично јавља на палатиналној слузокожи горње вилице, док је слузокожа испод протезе у доњој вилици заштићена пљувачком, па је и запаљенска реакција ређе присутна, а могу бити захваћене букална и лабијална слузокожа које су у директном контакту са протезном базом (42). Према класификацији *Newton*-а разликују се три облика ПС (52):

I - локализовано запаљење или тачкаста хиперимија слузокоже (обично узрокована траумом)

II- енантематозни или генерализовани облик, који обухвата целу или део слузокоже која је покривена протезом

III - грануларни облик (инфламаторна папиларна хиперплазија), који обухвата средишњи део тврдог непца и алвеоларни гребен.

Симптоми који се јављају код ПС су најчешће осећај пецкања, ретко су присутни болови, а стање може бити повезано са ангуларним хеилитисом, атрофичним глоситисом, акутном псеудомембранозном кандидијазом и хроничном хиперпластичном кандидијазом (53).

Третман ПС у већини случајева захтева свеобухватан план лечења који се започиње идентификацијом предиспонирајућих фактора, што значи да је најпре потребно сагледати и искључити све факторе који фаворизују раст гљивица, дати упутства пацијентима за контролу биофилма на протези и саветовати да прекину ношење протеза ноћу до предлога за израду нове надокнаде (42,54).

1.3.2.2. Ангуларни хеилитис

Ангуларни хеилитис – *cheilitis angularis* представља инфламаторно стање која се јавља у пределу углова усана а манифестује се еритемом и енантемом, болним пуцањем, љуштењем, крварењем и улцерацијама у угловима усана (55). Може се развити спонтано, међутим најчешће се виђа код пацијената у старости услед губитка вертикалне димензије оклузије, услед неадекватног протетског збрињавања и пацијената који дуго носе зубне протезе (56). Код дуготрајног ношења протеза долази до абразије акрилатних вештачких зуба што резултује смањењем вертикалне димензије оклузије, при чему се појављују дубоки набори коже у пределу углова усана што доводи до сакупљања пљувачке у овој зони, мацерације ткива, сушења и пуцања коже у угловима усана (**Слика 2В.**). Уколико се на то надовеже колонизација бактеријама као што је *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* β и гљивицама из рода *Candida* долази до развоја инфекције ове регије (57).

За развој ангуларног хеилитиса код старијих пацијената који носе зубне протезе од значаја су и фактори повезани са неправилном исхраном, хиповитаминоза, имунокомпромитована стања као што су болести попут дијабетеса, малигнитети, анемије и HIV инфекција, али и узимање лекова који могу деловати самостално или у комбинацији са локалним факторима (58).

Пацијенти се код развоја оваквог стања најчешће жале на благо пецкање и осећај лепљења усана. Такође рагаде у пределу углова усана се продубљују при сваком отварању уста, нарочито ујутру, што изазива бол (59).

Третман ангуларног хеилитиса зависи од узрока. Када је у питању инфекција бактеријама локални третман комбинацијом мупироцина или фузидинске киселине и креме на бази кортикостероида делује ефикасно. Ако је у питању присуство гљивичне инфекције, треба прописати антифунгалну маст попут кетоконазола (60).

За пацијенте са основним хематолошким обољењима, третман основног обољења омогућава регресију ангуларног хеилитиса. У једној студији је показано да код пацијената који пате од анемије услед недостатка гвожђа, терапија препаратима гвожђа доводи до значајне регресије ангуларног хеилитиса (61).

Код пацијената који дуго носе протезе и при томе постоји смањена вертикална димензија оклузије, потребно је израдити нове протезе на адекватној висини загрижаја. Као опште правило, сви пацијенти треба да одржавају добру оралну хигијену како би се спречило понављање запаљенске реакције (57). Неки наводе стопу рецидива од 80% ове болести и стога пацијенте треба ефикасно лечити и охрабрити их да усвоје мере за спречавање рецидива (62).

1.3.2.3. Инфламаторна фиброзна хиперплазија

Инфламаторна фиброзна хиперплазија или *epulis fissuratum* је хронична реакција оралне слузокоже узроковане хроничном траумом слабог интензитета од стране лоше ретинираних зубних протеза (63). Услед прекомерног механичког притиска на слузокожу долази до повећане пролиферације ћелија и реактивне хиперплазије слузокоже (64). Учесталост промена је 5-10% код носилаца ТП, а такође је утврђено да су промене у 78% случајева чешће код жена, и да се чешће срећу у горњој вилици (65).

Клинички се појављује у виду хиперпластичних набора слузокоже вестибулума или лингвалног аспекта алвеоларног гребена и може бити величине од неколико милиметара до масивне лезије која испуњава цео вестибулум (66,67). Хиперпластична лезија је чврста и фиброзна и обично не даје никакве симптоме. Сама природа процеса који траје дуго не изазива нелагодност због чега пацијенти могу да наставе да носе протезу која је примарни узрок, све док се не развију хиперпластичне промене значајне величине пре него што пацијенти постану свесни присутне лезије и постојањем потребе за њеним лечењем. Међутим понекад у случају појаве улцерације лезија може бити праћена болом или осећајем дискомфора (68).

Осим лоше ретенције протезе, међу етиолошким факторима инфламаторне фиброзне хиперплазије наводе се и лоша орална хигијена, ношење протезе у току целог дана и ноћи, пушење, старост и системски фактори који се односе на хронична обољења (64).

Третман инфламаторне фиброзне хиперплазије може бити конзервативан или хируршки. У почетним стадијумима, када је фиброза минимална, често је довољан конзервативни третман који подразумева подлагање протезе меким материјалима за смањење или елиминацију лезије (69). Када је лезија потпуно зацељена, и када се меки материјали којима је подложена протеза истроше потребно је поново подложити протезу сада акрилатом како би се избегла било каква даља траума слузокоже. У случају да је узрок лезије инфламаторна компонента и присуство системске болести, након уклањања узрока и третмана основног обољења долази до регресије промене.

Када је лезија слузокоже присутна дуже време и постоји значајна фиброза унутар хиперпластичног ткива, конзервативни третман неће бити од помоћи. У таквим ситуацијама предузима се хируршка терапија ексцизијом хиперпластичног ткива. Након хируршког третмана и епителизације ткива врло често је потребно израдити нове протезе, уз савете пацијентима да долазе на редовне контроле и едукацију о одржавању оралне хигијене и хигијене протеза (63).

1.3.2.4. Оралне улцерације -декубиталне лезије

Орална улцерација – декубитална лезија (*decubitus*) оралне слузокоже представља инфламаторно стање које почиње дезинтеграцијом епитела оралне слузокоже, при чему дефект може да захвати само епител, или и епител и подслузоочно везивно ткиво (70). Њихова улцерозна природа их разликује од других лезија, што је у корелацији са дубоком хистолошком захваћеношћу оралне слузокоже (71).

Најважнија карактеристика декубиталне лезије је њена еволуција. Обично се јавља у три фазе: екстензија, транзиција и зарастање или репарација (72). Акутне лезије често трају мање од две недеље и болне су, што мотивише пацијента да се јави лекару. Са друге стране, улцерација може попримити и хронични облик ако постоји јасан етиолошки фактор, када постаје хронична, реактивна и егзофитична (70). Перзистента орална улцерација може бити знак сквамозног карцинома, посебно када је повезана са било којом индурацијом (73).

Утврђивање узрока оралног улкуса захтева пажљиву историју болести и клинички преглед са инспекцијом и палпацијом, који се по потреби може комбиновати са другим додатним истраживањима. На пример, трауматске улцерације није увек лако дијагностиковати, посебно када нема историје трауме. Самоиндуковане повреде узроковане парафункционалном навиком су неуобичајене и често их је отежано идентификовати. У таквим околностима, трауматско порекло оралних лезија може бити потцењено и неисправно се третирати (74).

С обзиром на разноликост њихових узрока и клиничких слика, дијагноза оралних улцерација може бити релативно изазовна. Диференцијална дијагноза једног (солитарног) оралног улкуса укључује многе ентитете (**Табела 1.**) (72).

Табела 1. Диференцијална дијагноза оралних улцерација

Врста солитарног улкуса	Етиолошки фактори	Клиничке карактеристике						
		Величина	Облик	Ивице	Периферија	База	Палпација	Општи симптоми
Трауматски улкус	Траума	Варијабилна	Варијабилан	Правилне, уздигнуте, фиброзне	Без првеог халоа	Фибринска или некротична	Флексибилна	Нема
Афте (minor) Афте (major)	Стрес, исхрана, имунокомпромитована стања, дефицит витамина	< 1 cm ≥ 1 cm	Округао/овалан, неправилан	Правилне, уздигнуте	Црвени хало	Фибринска, некротична	Мекана	Нема
Еозинофилни улкус	Хронична иритација непознатог порекла	1 – 2 cm	Неправилан	Уздигнуте, индуриране	Црвени хало	Дубока жута фибринска	Индурирана	Нема
Орални сквамозни ћелијски карцином	Фактори ризика: пушење, алкохол, вирусна инфекција HPV 16 вирусом	Варијабилна	Варијабилан, неправилан +	Уздигнуте, уситњене	Варијабилна	Варијабилна	Индурирана испод лезије	Аденопатија
HIV серопозитивни улкус	Вирус хумане имунодефицијенције (HIV)	Варијабилна	Линеаран	Уздигнуте	Црвени хало	Укопана и дубока	Гумаста	Нема
Туберкулозни улкус	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	≥ 1 cm	Неправилан	Уздигнуте	Без првеог халоа	Жуто-сива	Гумаста	Аденопатија, Пулмонални симптоми +/-
Сифилисни улкус	<i>Treponema pallidum</i>	≥ 1 cm	Само-ограничавајући	Правилне, уздигнуте	Црвени хало	Фибринска/сивкастобела	Индурирана	Аденопатија
Хистоплазмозни улкус	<i>Histoplasma capsulatum</i>	≥ 1 cm	Округао/овалан	Уздигнуте	Беличасти хало	Укопана и дубока	Индурирана	Губитак телесне тежине, грозница, дисфагија, аденопатија
Некротизирајућа сијаломембранна тапразија	Пушење, алкохолизам, булимја	1 – 5 cm	Овалан или издужен	Неправилне, индуриране, подривене	Црвени хало	Дубока, комплетно некротична	Не може се палпирати	Нема

1.3.2.5. Трауматске декубиталне лезије

Трауматске декубиталне лезије су једноставне лезије код којих је дефектом захваћен епител и основно везивно ткиво, а узроковане су деловањем физичког, хемијског или термичког надражаја (70). Могу настати акутно услед ненамерног угриза усана или образа, дејства абразивне четкице за зубе, случајног угриза оштре хране или грицкања усана услед неосетљивости након давања локалне анестезије. Такође, декубиталне лезије могу бити последица хроничне иритације од стране оштрих ивица зуба или рестаурације о образ или језик и иритације изазване зубном протезом (75,76). Промену обично карактерише присуство отока, енантем и инфламација околне слузокоже, што зависи од узрока и трајања трауме (75).

Лезије могу бити узроковане и деловањем термичких надражаја директним контактом са претерано топлом или хладном храном и услед хемијске иритације од стране лекова као што је аспирин, наркотици (кокаин), неких супстанци које се користе у стоматологији и нефармацеутских препарата (77,78).

Трауматски улкуси су обично болни, појединачни и јављају се у непосредној близини узрока трауме. Границе улкуса су обично благо издигнуте и црвенкасте, са жућкасто-белом некротичном псеудомембраном која се лако може скинути (79).

Промене настале као последица хроничне иритације могу имати благо издигнуту беличасту периферију и могу бити благо индурирани услед поновљене трауме и процеса

зарастања. Упорни трауматски улкус који траје дуже од три недеље захтева упућивање на даљу дијагностику како би се искључио малигнитет или било која друга основна патологија (75).

Некротизујућа сијалометаплазија је посебан ентитет који може настати као последица трауме, изазива дубоке улцерације тврдог непца и може да опонаша малигнитет (80). Један посебан облик хроничног трауматског улкуса у усној дупљи је трауматски улцеративни гранулом са стромалном еозинофилијом (енг. *traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia*, TUGSE), који се манифестује као карактеристична хронична улцерација која не зараста. TUGSE најчешће погађа пацијенте средњих година, иако се слична лезија примећује код новорођенчади у околини зуба који ничу (Рига-Федеова болест) (81). TUGSE се најчешће може видети на језику, затим букалној слузници и ретко на другим локацијама као што су ретромоларно подручје, под усне дупље или усне. Иако већина трауматских лезија има неспецифичне хистолошке налазе, TUGSE је изразита дубока улцерација са мешовитим инфламаторним инфилтратом који се састоји од лимфоцита, макрофага и бројних еозинофила и пролиферишућих крвних судова (82). Велике CD30+ ћелије могу бити присутне, али не сигнализирају малигнитет пошто је TUGSE бенигни ентитет, иако је у неким случајевима неопходна бар делимична хируршка ексцизија како би улцерација зарасла (83).

Декубиталне лезије на оралној слузокожи праћене су болом због локалних инфламаторних реакција, што може да утиче на исхрану пацијената, и у крајњем случају утиче на квалитет живота. Инфламаторна реакција може да омета метаболизам слободних радикала у ткивима и органима и подстиче прекомерно стварање слободних радикала, што доводи до развоја оксидационог стреса и оштећења ћелија (84). Степен оштећења ткива може се приказати помоћу малондиалдехида (енг. *malondialdehyde*, MDA), јер је то крајњи производ оксидације настао деловањем слободних радикала. И супер-оксид дисмутаза (енг. *superoxide dismutase*, SOD) и глутатион пероксидаза (енг. *glutathione peroxidase*, GSH) су важне антиоксидационе супстанце у организмима, а њихове промене могу одражавати антиоксидациони капацитет телесних ткива (85). Услед стимулације различитих инфламаторних фактора и фактора који доводе до појаве бола, концентрација и активност SOD и GSH се смањује, што доводи до митохондријалне дисфункције, деструкције лизозома и липидних мембрана, погоршања оштећења ткива и органа и даљег погоршања и појачавања инфламације и бола (86). Као проинфламаторни агенс, простагландин E2 може да изазове локалну васкуларну дилатацију, побољшава микроваскуларну пермеабилност, регрутује неутрофиле и промовише синтезу циклооксигеназе 2 (енг. *Cyclooxygenase 2*, COX-2), посредује у производњи и ослобађању низа инфламаторних агенаса као што су фактор некрозе тумора алфа (енг. *tumour necrosis factor alpha*, TNF- α) и интерлеукин 6 (енг. *interleukin-6*, IL-6) и појачавају интензитет и трајање инфламаторног одговора (87). Ензим циклооксигеназе (енг. *cyclooxygenase*, COX) је кључан у синтези арахидонске киселине, а постоје два изоензима различитих подтипова, циклооксигеназе 1 (енг. *Cyclooxygenase 1*, COX-1) и COX-2 (88).

Појава оралних декубиталних лезија и дисбаланс у имунској функцији као и абнормална активација инфламаторног одговора уско је повезана са оксидационим стресом, порастом вредности TNF- α и IL-6, као и других инфламаторних маркера. Овај однос игра важну улогу у процесу развоја улкуса на оралној слузокожи, мононуклеарне ћелије ослобађају TNF- α у крв, оштећују ћелије слузокоже и повећавају пермеабилност оралних васкуларних ендотелних ћелија, што резултује едемом *laminae propriae* слузокоже (89). Масивно ослобађање TNF- α доводи до лучења различитих проинфламаторних фактора као што је IL-6, што додатно погоршава стање лезије (90).

Зарастање лезије се одвија деобом епидермалних ћелија и пролиферацијом фибробласта, а истовремено се лучи и велика количина екстрацелуларног матрикса (енг. *extracellular matrix*, ЕСМ). Подела и пролиферација епидермалних ћелија зависи од концентрације епидермалног фактора раста (енг. *epidermal growth factor*, EGF), а EGF је главни митоген епидермалних ћелија (91).

1.4. Зарастање рана на кожи и оралној слузокожи

Зацељивање рана на кожи и на слузокожи карактеришу четири фазе које се делимично преклапају: хемостаза, инфламација, пролиферација и ремоделирање (92):

- Зарастање рана почиње сужавањем крвних судова и хемостазом, основним примарним кораком пре него што дође до регенерације ткива. Непосредно након што је крвни суд оштећен, тромбоцити ће се залепити за везивно ткиво формирајући агрегат који обезбеђује примарно затварање ране како би се ограничио даљи губитак крви. Нерастворљива мрежа фибриларног фибрина се депонује на агрегираним тромбоцитима, као крајњи производ каскаде коагулације. Каскада коагулације обухвата низ неактивних про-ензима, фактора коагулације. *In vivo*, активација коагулације се покреће кроз ткивни фактор, протеин који експримирају субендотелне ћелије и глатки мишићи, као и друге ћелије;
- Након тога следи инфламаторна фаза, током које макрофаги и друге инфламаторне ћелије уклањају бактерије и остатке некротичних ћелија. Истовремено, инфламаторне ћелије луче факторе који стимулишу ћелијску деобу и миграцију ћелија, као што су епителне ћелије и фибробласти;
- Пролиферативна фаза - у овој фази се одвијају многи регенеративни процеси, укључујући ангиогенезу, депозицију новог колагеног матрикса и формирање гранулативног ткива. Рана се постепено прекрива епителним ћелијама и може доћи до контракције ране;
- У завршној фази, фази ремоделације, колаген се ремоделира и ћелије које више нису потребне уклањају се апоптозом. Укупан процес зарастања рана може трајати између месец дана и више од две године.

Оштећен имунитет локално или системски може продужити фазу инфламације и одложити зарастање ране. *In vivo* студије о зарастању рана које су индуковане на оралној слузокожи захтевале су 10 дана како би дошло до потпуно цикатризованог стања без икакве терапије (93). Упркос чињеници да зарастање рана оралне слузокоже прати исте фазе зарастања коже, постоји јасна разлика. Интраоралне ране зарастају брже и са мање ожиљака него ране на кожи (94).

Неколико фактора игра улогу у бржем зарастању рана усне дупље. Прво, основни циклус ћелија у оралној слузокожи је већи него у кожи, што омогућава бржу регенерацију оралне слузокоже. Друго, орална слузница је високо васкуларизирана што је корисно за регрутовање инфламаторних ћелија, фактора раста и хранљивих материја у рану и, у каснијој фази, за уклањање фагоцитованих бактерија и некротичних ћелија (94,95).

Влажно окружење усне дупље такође подстиче зарастање рана. Механизам који то објашњава још није у потпуности разјашњен, али неколико фактора могу имати улогу. Влажна атмосфера у усној дупљи спречава дехидрацију ћелија и са тим повезано одумирање ћелија. Многе ћелије су укључене у зарастање рана, као што су неутрофили, макрофаги, епителне ћелије и фибробласти. Опстанак ових ћелија побољшава влажна средина усне дупље. Реепителизација такође брже напредује у влажном окружењу, пошто епителне ћелије брже мигрирају на влажној површини ране него испод суве коре.

Поред тога, снабдевање хранљивим материјама и кисеоником биће боље у влажном окружењу. Присуство пљувачке подстиче зарастање рана оралне слузокоже. Пљувачка не само да ствара влажне услове у усној дупљи, већ садржи и протеине и пептиде који директно или индиректно убрзавају зарастање ране (95).

На основу свега наведеног, јасно је да побољшање сваке од фаза у зарастању рана може резултирати бржим зарастањем и смањењем појаве компликација.

1.5. Третман трауматских декубиталних лезија на оралној слузокожи

Једно од најважнијих питања у медицинској науци јесу репараторни механизми ткива након ледирања коже и слузокоже услед трауме. Лекари су трагали за ефикасним начином зарастања рана у најкраћем могућем року са најмање компликација. Лечење улцерација повезаних са траумом фокусира се на уклањање етиолошког фактора трауме, мада, може бити потребна и помоћна нега.

Спонтано зарастање оралних трауматских лезија у акутној фази стимулисано је од стране пљувачке, секреторног имуноглобулина А (енг. *secretory immunoglobulin A*, sIgA) и фактора раста. Улцерације у хроничној фази често постају окидач накнадне колонизације и настанка инфекције у усној дупљи (92,96).

Улцерације слузокоже са могућом трауматском етиологијом не захтевају биопсију. Трауматски улкуси треба да зацеле у року од 2 недеље од уклањања узрока, док процес зарастања лезије у хроничној фази захтева више времена (30–45 дана). Период зарастања лезија може бити дужи, посебно код имунолошки компромитованих пацијената. Сумњиву лезију или улкус који не зараста треба послати на хистопатолошку претрагу (97).

У третману декубиталних лезија примена топикалних кортикостероида у периоду од 2–6 дана посебно је индикована код болести оралне слузокоже које имају природну тенденцију ка спонтаној реституцији ткива као што су солитарни трауматски улкуси, некомплексни рекурентни афтозни стоматитис (РАС), или лековима изазване улцерације, након што се уклони узрок (98). Употреба овог терапијског режима омогућава скраћење природног трајања процеса као и ублажавање његове симптоматологије.

Дужа употреба топикалних кортикостероидних препарата се примењује код стања која испуњавају услове за ову врсту лечења попут хроничних или изражених рекурентних ерозивних лезија, као што су неки случајеви оралног лихен плануса, пемфигоида слузокоже или неки облици сложеног РАС-а где се појава лезија одвија неприметно, што омогућава пацијенту да има дуготрајне лезије или да буде без лезија само на краће временске периоде. Да би се на тај начин смањио проценат поновљених случајева, пацијенти морају бити упознати о могућности подвргавања продуженом третману, а такође и о неефикасности услед прекида лечења без изричитог упута од стране лекара. Локални кортикостероиди се могу краткотрајно (5–6 дана) примењивати у комбинацији са системским кортикостероидима за лечење веома тешких ерозивних лезија (99,100).

Ретке су студије о ефикасности хијалуронске киселине (енг. *hyaluronic acid*, HA) на трауматске оралне лезије. У последње време, значај HA је порастао због њене улоге у расту, развоју и репарацији ткива (101). Биљни састојци попут алое вере се такође могу користити као алтернативни лекови (102). Терапија ласером (CO₂, диодни, Nd:YAG) и озоном може убрзати зарастање и ублажити болове код трауматских лезија на оралној слузокожи (103,104). Терапијски алгоритам код оралних улцерација приказан је на **Схеми 2**.

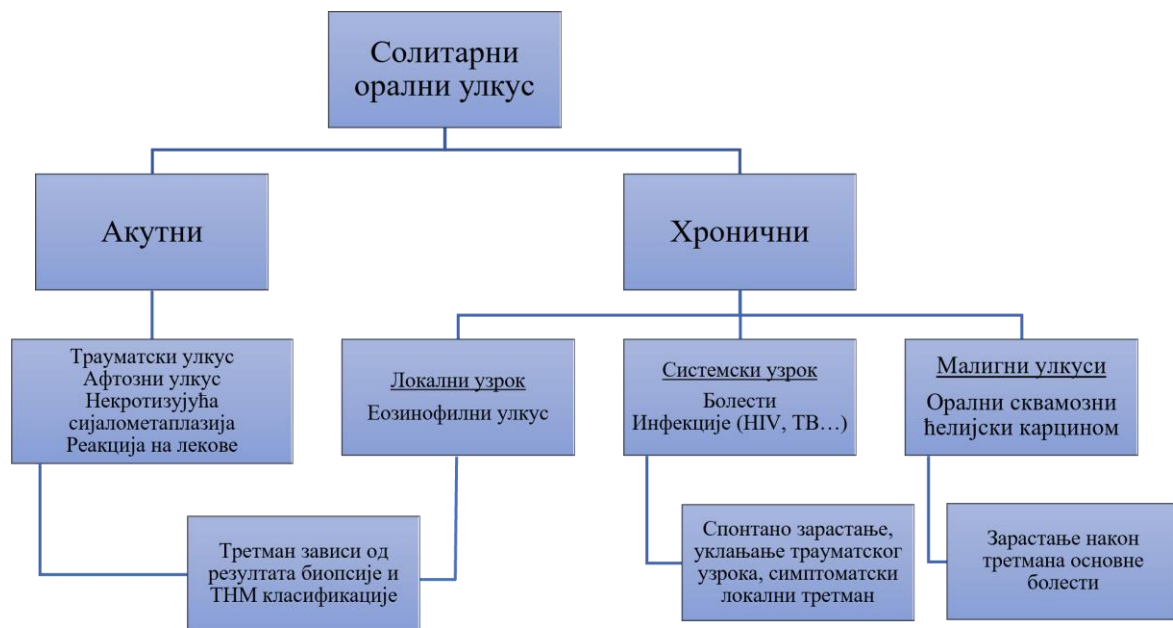


Схема 2. Схематски приказ терапијских модалитета у зависности од узрока солитарних оралних улцерација

1.5.1. Хијалуронска киселина – хијалуронан

Хијалуронан или НА је природни гликозаминогликански полимер којег чине наизменичне јединице Д-глукуронске киселине и Н-ацетил-Д-глукозамина повезаних глукуронидним β (1 \rightarrow 3) везама. Хемијска формула НА је $C_{14}H_{21}NO_{11}$, а њена молекулска тежина варира у зависности од дужине полимерног ланца (105,106).

У организму човека од 70 kg има отприлике 15 g НА, а налази се у синовијалној течности, пупчаним врпцама, стакластом телу ока, срчаним залисцима, као и кожи и скелетним ткивима (105).

Синтетише се у плазма мембрани помоћу три НА синтазе (НАс1, НАс2 и НАс3), при чему може достићи високе молекулске тежине и до 10^8 далтона (Da) (107,108). НАс1 и НАс3 генеришу НА са масама од 2×10^5 Da до 2×10^6 Da, док НАс2 генерише НА веће молекулске масе од 2×10^6 Da (105). НА се природно разграђује на мање фрагменте хијалуронидазама, реактивним врстама кисеоника и ендотелним ћелијама лимфних судова, а својства фрагмената зависе од молекулске тежине. Хијалуронидазе и реактивне врсте кисеоника разграђују око 30% НА док се 70% системски разграђује лимфним судовима (107). Утврђено је да величина НА одговара њеном биолошком дејству. НА са молекулском тежином > 1000 kDa има антиапоптоичку активност, док фрагменти НА масе < 200 kDa имају јак проинфламаторни стимулус (109,110).

Неке од њених хемијских особина су да је пре свега хидрофилна, што значи да се снажно везује за молекуле воде. Због присуства карбоксилне киселине у јединицама глукуронске киселине, при физиолошким вредностима рН структура НА поседује значајно негативно наелектрисање. С тим у вези, НА је у стању да успостави водоничне везе са молекулима воде преко карбоксилне и ацетамидне групе, што доводи до

стабилизације секундарне структуре овог биополимера и даје јој структуру налик гелу (106). *Kobayashi* и сар. су показали да успостављање ових веза зависи од молекулске тежине НА, што је молекулска тежина већа, мрежа НА има већу стабилност, вискозитет и вискоеластичност (111). Са друге стране, реолошка својства НА доста зависе од јонске јачина раствора, рН и температуре: када је рН раствора < 4 или > 11 , НА се разграђује хидролизом, што доводи до опадања вискозитета НА и интегритета полимерне мреже (112).

Због своје високе молекулске тежине, физичко-хемијска својства омогућавају НА да мења хидратацију ткива и осмотску равнотежу стварајући хидратизован и стабилан ЕСМ (107). У студији о вискозиметријском понашању НА, унутрашњи, стварни вискозитет НА је 2,12 dl/g, што је слично пљувачки човека (113). Показано је да повишена температура и веће концентрације електролита смањују вискозитет НА. Смањење вискозитета може оштетити лубрикантно и својство НА да апсорбује ударце (114).

Њен јединствени капацитет да се веже за широк спектар молекула, укључујући протеине, липиде и угљене хидрате, чини је суштинском компонентом у многим биолошким процесима. Са обиљем НА у организму њена физиолошка улога је разнолика од ћелијске сигнализације у инфламаторним процесима до улоге лубриканта. НА је активна током читавог процеса зарастања рана, укључена је у пролиферацију, миграцију и ремоделирање ткива (115,116). Утврђено је да повећање НА представља важан фактор за активацију и реепителизацију кератиноцита и да инхибира терминалну диференцијацију, али није јасно утврђено да ли НА мора бити ендегено синтетизирана или, да ли екзогена НА пружа исту стимулацију (117). Такође показано је да НА има важну улогу у брзом зарастању феталних рана без ожиљака које се види током првог и другог триместра (118,119). Фактори који стимулишу синтезу НА повећавају пролиферацију и дебљину епидерма.

Посебни квалитети и својства НА (биокомпатибилност и биоразградивост) довели су до различитих примена овог биополимера. НА је први екстраховао *Karl Majer* и *Jon Palmers* 1934. из стакластог тела говеда, а сада се могу изоловати из додатних извора као што су петлове кресте, кожа ајкуле и многих микроорганизама (120). Идеја о коришћењу овог природног полимера на пољу медицине датира из четрдесетих година прошлог века када се размишљало о могућности примене НА у контроли зарастања костију и хрскавице (121). Исто тако, 1960. године употреба НА као вискозног материјала за стакласто тело ока је позитивно оцењена (122). Ово је постао оквир концепта „матрикс инжењеринга“ за унапређење и контролу регенеративних и развојних процеса на нивоу циркулаторног и мишићно-скелетног система (123). НА је даље истражена у многим областима, посебно у медицини, фармацији, исхрани и козметици. Прва комерцијална употреба НА била је 1980. године као решење за офталмолошки вискохируршки уређај под заштитним знаком Healon® (107). Од тада, НА се примењује у областима офталмологије, реуматологије, дерматологије, а уједно и стоматологије. У медицини се користи као лубрикант за зглобове и лер за повећање меких ткива. Користи се у козметици као хидратантно средство и средство против старења, а додаје се и производима за негу косе јер повећава влажност коже и смањује појаву финих линија и бора.

1.5.1.1. Улога НА у зарастању рана

Током инфламаторне фазе зарастања рана, синтеза НА се брзо повећава (124). Након што настане повреда на кожи или слузокожи, велики молекулски фрагменти НА се синтетишу из тромбоцита и из расположиве НА у крвотоку (125). Ови НА фрагменти су у стању да се вежу за фибриноген да би започели спољашњи пут коагулације. Због великих количина НА која се ослобађа при настанку дефекта, место ране је засићено течностима што доводи до едема (125). Хидрофилна својства НА изазивају отицање ткива које окружује рану, стварајући порозни оквир за ћелије да мигрирају на место повреде (126,127).

Едем се може посматрати макроскопски у овој почетној фази зарастања ране, омогућавајући микроскопску хемотаксу инфламаторних ћелија (128). Овај инфламаторни процес покрећу примарни цитокини TNF- α , интерлеукин 1 β (енг. *interleukin-1 β* , IL-1 β) и интерлеукин 8 (енг. *interleukin-8*, IL-8) и стимулише се када су концентрације НА високе (116). Ови инфламаторни цитокини доводе до вазодилатације крвних судова, омогућавајући повећано регрутовање ћелија у рану (128). Вазодилатација се манифестује топлотом и црвенилом, што служи као клинички индикатор инфламације и прогресије ране (129). Инфламација и повезани симптоми су од суштинског значаја за успешно зарастање ране (125).

Супротно томе, НА такође има улогу у смањењу и ублажавању инфламаторног одговора, кроз интеракцију са хијаладхерином TNF-стимулисаним геном-6 (енг. *tumor necrosis factor (TNF)- α -stimulated gene 6*, TSG-6) (130). TSG-6 је стимулисан инфламаторним цитокинима интерлеукин а (енг. *interleukin-a*, IL-1) и TNF- α , што доводи до тога да фибробласти и друге инфламаторне ћелије експримирају TSG-6 протеин (131). Једном експримирани у ћелијама, TSG-6 протеини се задржавају у срединама богатим НА, везујући се за полимере НА високе молекулске тежине који формирају тешке ланце (132). Ови тешки НА ланци спречавају инфламацију инхибирајући миграцију неутрофила и инхибицију плазмينا преко негативне повратне спреге (131,133).

Како рана напредује из инфламаторне фазе, инфламаторни сигнал се смањује. Одлагање или продужење ове фазе може акутну рану учинити хроничном, заустављајући њен напредак до зарастања (134). Ћелијске промене повезане са смањењем инфламаторне фазе су видљиве, јер се класични знаци инфламације повлаче и почиње да се формира гранулационо ткиво у припреми за пролиферативну фазу (128). Ова фаза је превише под утицајем вишеструких својстава НА.

Након касне инфламаторне фазе, пролиферативна фаза зарастања рана означава миграцију фибробласта (116). Ове дермалне ћелије привлаче се у ткиво ране малим фрагментима НА и факторима раста (11). Фибробласти стварају колаген и гликозаминогликане (укључујући НА), конструишући и учвршћујући новоформирани ЕСМ (107).

ЕСМ у развоју је видљиво идентификован као гранулационо ткиво, показујући структурна својства НА. Са колагеном и еластином који обезбеђују влакнасту основу, НА „попуњава празнине“ да би се формирао гел за амортизовање (116). Као што је приказано током инфламаторне фазе зарастања рана, дуги, тешки НА ланци формирају овај гел због хидрофилне природе НА. Након засићења, НА показује својства еластичног трзаја слична хрскавици (126). Ова савитљивост је важна клиничка карактеристика гранулационог ткива, јер се зарастање рана често дешава у областима високог покрета или притиска, попут зглобова и плантарне површине стопала. Без микроскопских, хидрофилних и порозних мрежних способности НА, макроскопско гранулационо ткиво не би могло да задржи свој облик како би омогућило нормално зарастање рана.

Иако је гранулативно ткиво еластично, било каква јача траума изазива крварење (135). Ова карактеристика гранулативног ткива је присутна првенствено због ангиогенезе (136). Унутар гранулативног ткива видљиво се формирају нови капилари, због повећаних метаболичких захтева ћелија присутних у рани. НА доприноси овом процесу својим дужинама кратких ланаца званим олигомери, који су дужине од само 6-20 молекула (125). Ови олигомери се везују за хијаладхерин CD44 и делују као стимулативни фрагменти за матриксне металопротеиназе (133). Оне су неопходне за формирање нових капилара разбијањем базалне мембране ране. Ово омогућава да нови капиларни пупољци изникну из постојећих (137).

Коначна компонента пролиферативне фазе зарастања ране је епителизација, која почиње врло рано након рањавања (136). Кожа садржи већину телесне НА, која је концентрисана у дубљим, међућелијским слојевима (*stratum basale*) епидермиса, као и у дермису (138). Главни тип ћелије у овом базалном слоју је кератиноцит, који експримира хијаладхерин CD44 у великим количинама (133,139). У кожи, НА функционише тако да хидрира базални слој, стварајући горе поменуте порозне структуре за каналисање хранљивих материја (116).

Након рањавања, кератиноцити и њихове НА структуре се распадају, чиме почиње инфламаторна фаза зарастања ране (126). Кроз интеракције CD44, кератиноцити мигрирају до места ране, скупљајући се на ивицама ране (116). Кератиноцити затим формирају деликатан покривач преко нове ране од ивица ране. Ове ћелије затим „прескачу“ једна преко друге и формирају покривач епителних ћелија преко нове ране (135). Ове нове ћелије се затим диференцирају и стварају различите слојеве епидерма, обезбеђујући заштитну баријеру против инфекције и губитка течности (140).

Успешна епителизација није само заштитна функција већ и морфолошка.

1.5.2. Пантенол - улога у зарастању рана

Пантотенска киселина припада витаминима Б комплекса (витамин Б5), а открио је 1931. године *Roger J. Williams* истражујући факторе раста микроба. Назив пантотенска киселина, који су овој супстанци дали *William* и *Saunders* 1933. године, указује на њену широку распрострањеност у природи (141,142). Године 1934. показано је да пантотенска киселина има дубок стимулативни ефекат на пролиферацију ћелија у квасцу (143). Ово откриће је на крају довело до развоја првог топикалног препарата декспантенола (*Veranthen™*). Декспантенол, пантенол, Д-пантенол и пантотенилол су стабилни алкохолни аналози пантотенске киселине. За разлику од пантотенске киселине, добро се апсорбују кроз кожу (144,145). *Veranthen™* је први пут представљен као маст пре отприлике 70 година. Када се примењује локално, декспантенол се лако апсорбује и брзо се ензимски трансформише у пантотенску киселину, саставни део коензима А (енг. *coenzym A*, CoA) (146). Данас постоје различити препарати декспантенола за локалну употребу (крема, емолијенс, капи, гел, лосион, уље, маст, раствор и спреј), прилагођени индивидуалним потребама, у распону од педијатријске до употребе код одраслих. Декспантенол се такође користи као пастила/пастила за растварање (147). CoA каталише синтезу масних киселина и сфинголипида који су важни за слојеве липида у рожнатом слоју (147–149). Дакле, пантотенска киселина је неопходна да би епител одржао своју физиолошку функцију.

Показало се да локални декспантенол делује као хидратантна крема са својствима која побољшавају заштитну баријеру коже; поред тога, утиче позитивно на зарастање рана (150,151). Стога постоје два главна правца његове употребе: као овлаживач коже/обнављач кожне баријере и као средство које потпомаже зарастање рана. Може се закључити да овај молекул пружа двоструко дејство за субјекте којима је потребна нега коже и/или зарастање рана.

У процесу ремоделирања ткива при зарастању рана постоји повећана потреба за пантотенском киселином због повећаних метаболичких активности ћелија за репарацију оштећеног ткива (152). Позитиван утицај декспантенола на зарастање рана резултат је повећане пролиферације фибробласта и убрзане епителизације (153); оба процеса су важна за зарастање и дубоких и површинских рана (147). Ово је у складу са *in vitro* налазима прикупљеним са декспантенолом.

Дермални фибробласт поседује потенцијал вишеленијске диференцијације и има кључну улогу у репарацији ткива, а тиме и зарастању рана на кожи (154). Ефекти декспантенола на људске фибробласте (нпр. појачана пролиферација, ћелијска миграција, везивање фибробласта и синтеза колагена) приказани су у неколико *in vitro* студија (150,152,155). Иако је благотворан утицај декспантенола на пролиферацију ћелија и зарастање рана добро документован, његова својства на молекуларном нивоу дуго су остала нејасна. Са доступношћу нових молекуларних алата ситуација се променила.

Wiederholt и са. су истраживали молекуларне механизме повезане са стимулативним дејством пантотената на пролиферацију дермалних фибробласта *in vitro* (150). Експресија гена је анализирана у хуманим дермалним фибробластима култивисаним са 20 µg/ml пантотената у поређењу са нетретираним ћелијама. Анализа микромрежа је открила значајно повећање експресије IL-6, IL-8, Id1 HspB7, HMOX-1 и CYP1B1 изазвано пантотенатом. Како су IL-6 и IL-8 међу цитокинима који су најјаче изражени током зарастања рана (156), стога, појачана регулација експресије IL-6 и IL-8 у дермалним фибробластима може допринети зарастању рана под утицајем топикалних препарата који садрже декспантенол (150).

Да би повезали ове *in vitro* налазе са процеоом зарастања рано у *in vivo* условима, Heise је са сарадницима спровео је рандомизовану, двоструко слепу студију у којој је профил експресије гена изазван декспантенолом у биопсијама претходно повређене и коже третиране декспантенолом анализиран на молекуларном нивоу у поређењу са кожом третираном плацебо препаратима (157). У узорцима који су третирани топикалним препаратом декспантенола, откривена је експресија гена за IL-6, IL-1 β , CCL18, CYP1B1, CXCL1, KAP 4-2, што указује на јаку корелацију између *in vitro* података процењених у култивисаним дермалним фибробластима и *in vivo* услова. Повољне карактеристике декспантенола за зарастање рана стога могу бити посредоване, барем делимично, регулацијом експресије гена важних за зарастање рана изазваном посредством декспантенола (са повећаним нивоима mRNK) (157).

У једној од студија која се бавила зарастањем рана, примењен је нови људски тродимензионални модел зарастања рана на кожи да би се истражили стимулативни ефекти посредовани декспантенолом на затварање ране. Локално лечење рана на кожи различитим препаратима који садрже декспантенол јасно је побољшало затварање рана у поређењу са нетретираним или контролним групама третираним вазелином. Анализа експресије гена је показала повећану експресију mRNK гена укључених у зарастање рана (158).

1.5.3. Биљни препарати - улога нане и камилице у зарастању рана

Обзиром на чињеницу да синтетички лекови могу понекад имати више штетних ефеката и ограничења, истраживачи су врло често усмерени на различите природне комбинације које би убрзале зарастања рана (159,160). У прошлости су природни састојци, посебно лековито биље, били основни, па чак и једини третман у неким стањима, а њихове сировине су коришћене у фармацеутској индустрији (161). Човечанство већ дуги низ година користи мед, нану, камилицу, бели лук, алое веру, риблије уље и сличне материјале као лекове за зарастање рана (162). Светом се шири нова тенденција употребе лековитог биља (162-164).

Mentha piperita (пеперминт, нана, мента), култивисани хибрид две врсте (*Mentha aquatica* и *Mentha spicata* L.) припада породици *Lamiaceae*, и једна је од најчешће коришћених биљних лекова. Ова вишегодишња зељаста биљка има четвороугаоне стабљике и светлољубичасте цветове у облику сложених гроздова. Нана садржи значајну количину ментола (40,7%). Осушена нана има 0,3%-0,4% ментола. Штавише, уље садржи ментон (23,4%), ментил естре, посебно ментил ацетат, лимонин, пулегон, кариофилен и пинен. У овој биљци постоје и различити флавоноиди, као што су ериоцитрин, хесперидин и кемпферол (165). Иако је пеперминт аутохтони род на подручју Медитерана, раширен је широм света и употребљава се као зачин, у козметичкој и фармацеутској индустрији (166,167). Осушени листови и цветови пеперминта пронађени су код Египћана, показујући да употреба ове ароматичне биљке може датирати још од најмање 1000. године пре нове ере.

Описана су неколико биолошких својстава нане. Листови су корисни за упале црева, упалу букалне слузокоже, грчеве и респираторне проблеме, због својих антиспазмодичких својстава. Локална употреба уља пеперминта помаже у смањењу неуромишићних болова. Ово уље је такође познато по фунгицидним, антимикробним, антисептичким, антипиретичким својствима и својствима против старења (165).

Есенцијално уље нане такође позитивно утиче на процес зарастања рана спречавајући инфекције и раст микроорганизама. Уље показује бактерицидни ефекат на грам-позитивне бактерије више него на грам-негативне (168). Антимикробна својства есенције нане проучавана су на моделима система исхране; показано је да је ова

карактеристика резултат њених компоненти укључујући ментол и кетоне као што су пулегон, изо-ментон, пиперитон, карвон и дехидрокарвон. Тимол има висок инхибиторни ефекат на патогене гљивице као што су *Aspergillus* и *Candida albicans* (169). Метанол есенција пеперминта има велику антигљивичну активност на *C.albicans*, *Sacromices servizieh*, и *Penicillium nutanum* (170).

Есенција нане помаже у убрзању зарастања рана на више начина. Нана повећава експресију гена за трансформишући фактор раста (енг. *transforming growth factor-β*, TGF-β) као важног фактора у зарастању рана. Тромбоцити ослобађају TGF-β1. Ова изоформа привлачи неутрофиле, макрофаге и друге ћелије које повећавају ниво TGF-β1 (171). У инфламаторној фази, број неутрофила постиже максимум. У следећој фази, макрофаги су доминантне ћелије. Лактат и други медијатори ослобођени из макрофага изазивају пролиферацију фибробласта и ангиогенезу. Локална употреба есенције *Menthae piperitae* скраћује инфламаторни период, смањује инфламаторне ћелије као што су неутрофили и повећава макрофаге. Ове промене изазивају повећање ангиогенезе и убрзавају зарастање рана (172).

Поред нане, једна од најчешћих биљака која се користи у медицинске сврхе је камилица, од које се припремају чај и стандардни биљни екстракти од сувог цвећа врсте *Matricaria*. Међу различитим ботаничким синонимима камилице који постоје, у медицинске сврхе се највише користи *Matricaria chamomilla*, због своје широке употребе у традиционалној медицини и њеног лековитог потенцијала. Камилица припада породици *Asteraceae* и представља једну од неколико лековитих биљака које се користе у лечењу патологија усне дупље (173). Са око 120 биоактивних супстанци, укључујући 28 терпеноида, 36 флавоноида и 52 додатне компоненте попут хамазулена, (α-бисаболол), бисаболол оксида А и Б, и спироетере, камилица је одговорна за одређене фармаколошке активности. Ова једињења имају различите лековите активности, као што су антибактеријски, антифунгални, антивирусни и антиинфламаторни ефекти. Такође убрзавају зарастање рана и епителизацију (174). Постоје студије које су показале да камилица изазива брже зарастање рана од кортикостероида (175).

Могућа је и употреба 10% воденог екстракта, других течних екстраката и метода криотерапије из инфузије камилице (176). Цветови камилице садрже 1-2% испарљивих уља, укључујући α-бисаболол; α-бисаболол оксиди А и Б и матрицин се обично претварају у камазолин и друге флавоноиде који имају антиинфламаторно и антифлогистичко дејство (174).

Матрицин и његови продукте трансформације (камазулен и α-бисаболол), поред антиинфламаторног својства делује стимулативно на процес зарастања рана. Антиинфламаторно дејство камазулена остварује се инхибицијом синтезе леукотриена и додатним антиоксидационим ефектима (174). Пријављени су и спазмолитички, антипептички и антибактеријски ефекти описани употребом α-бисаболола (176).

Студија која је процењивала свакодневну употребу чаја од камилице као течности за испирање уста показала је побољшање стања мукозитиса из степена 3 у степен 2 након 13 дана лечења, што је довело до потпуног излечења за четири недеље (177).

Према *Gomes*-у и сарадницима, антиинфламаторне активности камилице, посредоване су инхибицијом ослобађања простагландина и индуковане липополисахаридом и смањењем активности ензима COX-2 (178). Дакле, примећује се да ова лековита биљка има висок потенцијал за лечење лезија на оралној слузокожи, јер може да подстакне инхибицију проинфламаторног деловања цитокина, а утиче и на хемотаксу леукоцита, и липополисахарида, додатно подстичући активацију макрофага (177).

1.6. Квалитет живота у вези са оралним здрављем

Термин квалитет живота (енг. *Quality of life, QoL*) односи се на све оно што живот чини вредним живљења и подразумева више компоненти, као што су безбедност или животна средина, међутим, здравље је такође важна компонента. Светска здравствена организација (енг. *World Health Organization, WHO*) дефинисала је здравље као „стање потпуног физичког, менталног и социјалног благостања, а не само одсуство болести или слабости“, наглашавајући био-психо-социјални концепт здравља и болести (179). У овај концепт здравственог статуса укључени су симптоми, физичко функционисање као и емоционално и социјално благостање.

Квалитет живота везан за здравље (енг. *Health related quality of life, HRQoL*), компонента QoL која се односи на здравље, заснива се на овој дефиницији здравља. HRQoL је, као и већи концепт QoL, вишедимензионалан и обухвата физичку, менталну и социјалну компоненту. Иако је предложено неколико дефиниција за HRQoL, постоји широка сагласност да HRQoL представља ефекат здравственог стања и/или њена консеквентна терапија на пацијента. Здравствено стање које пацијент сам перципира није одраз ситуације физичког здравља, већ је обликовано индивидуалним факторима (нпр. карактеристике личности), факторима средине (нпр. физичко, али и друштвено окружење као што су породица, пријатељи и сарадници) (180).

Орално здравље је део општег здравља и на њега утичу оралне болести које чине велику, честу и хроничну групу болести. Имају специфичне утицаје на пацијенте и представљени су концептом квалитета живота у вези са оралним здрављем (енг. *Oral health related quality of life, OHRQoL*). OHRQoL се једноставно може схватити као компонента HRQoL-а која се односи на ефекте оралних болести и стоматолошких интервенција на пацијенте (181).

OHRQoL је релативно нов, али брзо растући феномен, који се појавио у последње две деценије. Појам OHRQoL појавио се тек почетком 1980-их година, за разлику од општег појма HRQoL који је почео да се јавља крајем 1960-их година. Једно од објашњења за кашњење у развоју OHRQoL-а може бити лоша перцепција утицаја оралних болести на квалитет живота. Пре само 40 година, истраживачи су одбацили идеју да оралне болести могу бити повезане са општим здрављем. *Davis* је тврдио да осим бола и карцинома опасних по живот, орална болест нема никакав утицај на друштвени живот и да је повезана само са естетским проблемима (182). Слично томе, други су тврдили да су болести зуба биле једна од честих тегоба као што су главобоља, осип и опекотине које су се сматрале неважним проблемима који ретко доприносе класичној „улози болесника“ и стога не би требало да буду изговор за изузеће са посла (183). Касније, крајем 1970-их, концепт OHRQoL-а је почео да се развија како су се повећавали докази о утицају оралних болести на друштвене улоге (184).

Са друге стране, како је смањење и елиминисање утицаја оралних болести на пацијента циљ оралне здравствене неге, у приступу усредсређеном на пацијента, концепт OHRQoL, који обухвата ове ефекте, постаје примарни циљ за стоматолошке интервенције. Они би требало да смање непријатан осећај пацијената, или, другим речима, побољшају OHRQoL. Чини се очигледним да би исходе интервенције пацијент требало да перципира као корисне. OHRQoL није важан само за појединачног пацијента, већ је и главни индикатор за орално јавно здравље (185).

Две главне категорије исхода могу се разликовати за оралне болести, исходи оријентисани на оралне болести, као што су нпр. дубина пародонталних џепова или величина покрета доње вилице, и исходи који су оријентисани на пацијента, у овом случају, тачније исходи у вези са денталним проблемима које пацијент пријављује. Исходи оријентисани на оралне болести индиректно утичу на пацијента. Док само обе

категорије исхода заједно нуде потпуну карактеризацију оралног здравља, само исходи у вези са денталним проблемима које пацијент пријављује директно представљају утицај који пацијент перципира. Сходно томе, поменути исходи су фундаментални за стоматологију засновану на доказима, и од суштинског значаја за ефикаснија истраживања јер се баве питањима која су релевантна за клиничаре и пацијенте (186,187).

На основу поменутих чињеница, јасно је да клинички показатељи оралних болести као што су зубни каријес или пародонталне болести нису били у потпуности прикладни да обухвате нови концепт здравља који је прогласила WHO, посебно аспекте менталног и социјалног благостања. Ово је створило потражњу за новим мерама здравственог статуса, за разлику од клиничких мера статуса болести. Као резултат тога, истраживачи су почели да развијају алтернативне мере које би процениле физички, психолошки и друштвени утицај оралних стања на појединца. Ове алтернативне мере су у облику стандардизованих упитника (188).

Уопштено говорећи, HRQoL може се одредити помоћу два приступа: први укључује метод интерпретације и квалитативног објашњења, а други, који је најчешћи приступ, обично се заснива на упитницима који наглашавају перцепцију субјекта о физичком и психичком здрављу и функционални капацитет. Резултати добијени коришћењем ових инструмената се обично приказују као бодовни систем, који указује на озбиљност мера исхода или оралних болести (189). Информације о квалитету живота омогућавају процену осећања и перцепција на индивидуалном нивоу, повећавајући могућност ефикасне комуникације између стручњака и пацијената, боље разумевање утицаја оралног здравља на живот испитаника и породице и мерење клиничких резултата услуга (190).

За потребе јавног здравља, орално здравље се може квантификовати на макро нивоу користећи друштвене мере оралних стања, које показују да орална болест ствара значајан терет болести, посебно међу групама у неповољном положају. Лоше орално здравље и OHRQoL код људи доводи до бројних негативних последица, укључујући ниско самопоштовање, депресију, смањен учинак у свакодневним активностима, недостатак социјалне интеракције и повећано оптерећење здравственог система (191).

У основи, постоје три категорије мере OHRQoL-а како је навео *Slade* (192). То су друштвени индикатори, глобалне самопроцене OHRQoL-а и вишеструки упитници OHRQoL-а. Социјални индикатори се користе за процену ефеката оралних стања на нивоу заједнице. Обично се за те потребе спроводе анкете на великом броју становништва како би се изразио терет оралних болести на целу популацију помоћу друштвених индикатора као што су дани ограничених активности, губитак посла и одсуство из школе због оралних стања. Иако су социјални индикатори значајни за креаторе политике, они имају ограничења у процени OHRQoL-а. На пример, коришћење губитка посла за мерење утицаја оралних болести није одговарајући индикатор за оне који не раде.

Глобалне самопроцене OHRQoL-а, познате и као оцене са једним питањем, односе се на постављање општег питања појединцима о њиховом оралном здрављу. Опције одговора на ово глобално питање могу бити у формату категоричке или визуелне аналогне скале (енг. *Visual Analogue Scale*, VAS). На пример, глобално питање „Како данас оцењујете своје орално здравље?“ може имати категоричне одговоре у распону од „Одлично“ до „Лоше“ или VAS одговор на скали од 100 mm (192).

Упитници са више ставки су најчешће коришћени метод за процену OHRQoL-а. Истраживачи су развили инструменте за процену квалитета живота који су специфични за орално здравље и њихов број наставља брзо да расте како би удовољио захтевима за специфичнијим мерама. Поред тога, ове мере се могу класификовати у генеричке

инструменте који мере орално здравље у целини у односу на специфичне инструменте. Затим се могу специјализовати за мерење специфичних димензија оралног здравља попут стања као што су тумори главе и врата, дентофацијални деформитети, за процену специфичних популација, као што је утицај зубних протеза на нутритивни статус старије популације, или упитници који се примењују код деце (193-196).

Инструменти ОНRQoL-а се веома разликују у погледу броја питања (ставки) и формата питања и одговора. На Првој међународној конференцији о процени оралног здравља представљено је десет ОНRQoL инструмената који су темељно тестирани како би се оцениле њихове психометријске карактеристике као што су поузданост, пуноважност и временска стабилност (197).

Различите мере ОНRQoL-а и различити упитници о ОНRQoL приказани су у **Табели 2.** (190).

Табела 2. Врсте доступних упитника за мерење ОНRQoL и аспекти које мере

Упитник	Аспекти које мери	Број питања	Облик одговора
Social dental scale	Жвакање, говор, смех, бол, изглед	14	Да/Не
RAND dental index	Бол, забринутост, конверзација	3	4 категорије: „уопште“ до „у потпуности“
General oral health assesment index	Жвакање, исхрана, социјални контакти, изглед, бол, забринутост, самосвест	12	6 категорија; „увек-никад“
Dental impact profile	Изглед, исхрана, говор, самопоуздање, срећа, социјални живот, везе	25	3 категорије; добар утицај, лош утицај, без утицаја
Oral health impact profile	Функција, бол, психичка ограничења, социјална ограничења, хендикеп	49	5 категорија; „веома често-никад“
Subjective oral health status indicators	Жвакање, говор, симптоми, исхрана, комуникација, социјална повезаност	42	Различит зависно од формата питања
Oral health quality of life inventory	Орално здравље, исхрана, самосвест о оралном здрављу, уопштени квалитет живота	56	Део А 4 категорије: „не у потпуности“ до „у потпуности“ Део Б 4 категорије: „несрећан-срећан“
Dental impact on daily living	Удобност, изглед, бол, дневне активности, исхрана	36	Различит зависно од формата питања
Oral health related quality of life	Дневне активности, социјалне активности, конверзација	3	6 категорија; „све време“ до „ни у једном моменту“
Oral impacts on daily performance	Перформансе у исхрани, говор, орална хигијена, спавање, емотивни изглед	9	Различит зависно од формата питања

1.6.1. Психометријске карактеристике упитника

Основне карактеристике упитника на основу којих се утврђује колико су закључци добијени из резултата оправдани и применљиви чине психометријске карактеристике упитника. Међу овим карактеристикама издвајају се поузданост, валидност или пуноважност, а такође описана је и сензитивност и примереност инструмента који се испитује.

1.6.1.1. Поузданост инструмента – упитника

Поузданост упитника је начин процене квалитета мерне процедуре која се користи за прикупљање података. Поузданост се односи на степен до којег се резултати добијени мерењем и процедуром могу поновити. Укратко, то је стабилност или конзистентност резултата током времена или међу оцењивачима (198). Иако поузданост значајно доприноси валидности упитника, она ипак није довољан услов да би упитник

постао валидан. Недостатак поузданости може настати због разлика између посматрача или инструмената мерења или нестабилности атрибута који се мери што ће неизбежно утицати на валидност таквог упитника. Постоје три аспекта која описују поузданост инструмента, а то су:

- унутрашња конзистентност (хомогеност),
- еквиваленција и
- стабилност (198).

Важно је разумети разлику између ова три аспекта јер ће то усмерити истраживача на правилну процену поузданости истраживачког алата као што је упитник.

1.6.1.1.1. Унутрашња конзистентност упитника

Унутрашња конзистентност се односи на степен у којем ставке у инструменту мере исту ствар. Једноставност овог индекса поузданости је у томе што се процењује након само једне администрације тестирања, чиме се избегавају проблеми повезани са тестирањем током више временских периода (199). Интерна конзистентност се процењује преко индекса поузданости подељених на пола (корелација између делова упитника) и Кронбаховог коефицијента алфа (*Cronbah's alpha*) који је најчешће коришћени облик унутрашње конзистентности упитника, или *Kuder-Richardson 20* формуле (199,200).

Процена подељена на пола подразумева поделу упитника на два дела (нпр. непарна/парна питања или прва половина питања/друга половина питања), давање два облика истој групи појединаца и корелацију одговора (200). Кронбахов коефицијент алфа и *Kuder-Richardson 20* формула представљају просек свих могућих процена подељених на пола. Разлика између њих је та што се Кронбахов коефицијент алфа обично користи током развоја скале са ставкама које имају неколико опција одговора тачније користе Ликертову скалу одговора (тј. 1 = потпуно се не слажем до 5 = потпуно се слажем), док се *Kuder-Richardson 20* формула користи за процену поузданости за дихотомне скале одговора (тј. да/не; тачно/нетачно) (199). Формула за рачунање Кронбаховог коефицијента алфа је следећа:

$$\alpha = \frac{n-1}{n} \frac{(\sigma_X^2 - \sum_{i=1}^n \sigma_i^2)}{\sigma_X^2}$$

где је n број питања, σ_X^2 је укупна вредност варијансе скорa и σ_i^2 је варијанса питања (201).

По правилу, што је већа вредност алфа коефицијента, то је мера поузданија. Општу конвенцију у истраживању прописали су *Nunnally* и *Bernstein* по којој треба тежити вредностима поузданости од 0,70 или више. Треба напоменути да се вредности поузданости повећавају како се дужина теста повећава, односно је што више ставки у скали за мерење конструкције од интереса, скала ће бити поузданија (202). Међутим, проблем са једноставним повећањем броја ставки на скали приликом извођења примењеног истраживања је у томе што је мања вероватноћа да ће испитаници учествовати и одговорити у потпуности када се суоче са чињеницом да треба да одговоре на дугачки упитник. Стога је најбољи приступ развити скалу која у потпуности мери конструкцију од интереса, јер добро развијена, али кратка скала може довести до већег нивоа учешћа испитаника и свеобухватности одговора, чиме се стиче богат скуп података помоћу којих се може одговорити на истраживачко питање (199).

1.6.1.1.2. Еквиваленција (алтернативни облици)

Алтернативни облик се односи на степен подударности између два или више истраживачких инструмената као што су два различита упитника о истраживачком питању које се примењују у скоро истом временском тренутку. Мери се кроз процедуру паралелног облика у којој се дају алтернативни облици исте мере било истој групи или различитој групи испитаника. Користи различито формулисан упитник за мерење истог атрибута или конструкције. Питања или одговори се преформулишу или њихов редослед мења да би се добиле две ствари које су сличне, али не и идентичне. Ова администрација различитих облика се дешава у исто време или након неког временског одлагања. Што је већи степен корелације између ова два облика, то су они еквивалентнији (203). У пракси се поступак паралелних образаца ретко примењује, јер је тешко проверити да ли су два теста заиста паралелна (тј. имају једнаку средња вредност, варијансе и корелације са другим мерама).

1.6.1.1.3. Стабилност инструмента

Стабилност упитника током времена проверава се преко процедуре тест-ретест која подразумева давање истог упитника, истим појединцима под истим условима након неког временског периода. Овај вид поузданости или стабилности упитника је адекватан када се исти или слични резултати добију поновљеним тестирањем са истом групом испитаника (199). Две претпоставке су у основи употребе процедуре тест-ретест: прва потребна претпоставка је да се карактеристика која се мери не мења током временског периода који се назива „ефекат тестирања“; друга претпоставка је да је временски период довољно дуг, али кратак у времену да сећања испитаника на попуњавање упитника у првом тренутку не утичу на њихове резултате у другом тренутку и накнадне администрације упитника које се називају „ефекат меморије“ (204). Мери се тако што исти испитаници попуне упитник у два различита времена да би се видело колико су одговори стабилни. Генерално, вредности коефицијента корелације (r) се сматрају добрим ако је $r \geq 0,70$ (205).

Ако посматрач бележи податке, исти посматрач може да изврши два одвојена мерења. Поређење између два мерења је поузданост унутар посматрача. У коришћењу овог облика поузданости, треба бити опрезан са упитником или скалама које мере варијабле које ће се вероватно променити у кратком временском периоду, као што су енергија, срећа и анксиозност због ефекта сазревања. Ако истраживач мора да користи такве варијабле, онда мора да се побрине да се тест-ретест уради у веома кратким временским периодима. Потенцијални проблем са ефектом тест-ретест у пракси је тај што се појединци упознају са ставкама и једноставно одговарају на основу њиховог сећања на последњи одговор (206).

1.6.1.2. Валидност тј. пуноважност инструмента - упитника

Валидност је величина систематске или уграђене грешке у упитнику. Валидност упитника се може утврдити преко транслационе или репрезентативне валидности која истражује колико је добро идеја теоријске конструкције представљена у упитнику. Овом облику припадају валидност лица (енг. *face validity*) и валидност садржаја (енг. *content validity*). С друге стране, валидност упитника се може утврдити коришћењем другог упитника у облику теренског теста и то испитује колико је дата мера повезана са једним или више спољних критеријума, на основу емпиријских конструкција. Ови облици могу бити валидност повезана са критеријумима (енг. *criterion-related validity*) и валидност конструкције упитника (енг. *construction validity*) (199). Док неки аутори верују да валидност повезана са критеријумима обухвата конструктивну валидност, други верују да су оба одвојена ентитета. Према ауторима који су их поставили као засебне ентитете, предиктивна валидност и валидност компатибилности су подтипови валидности повезане са критеријумом, док су конвергенцијска валидност, дискриминантна валидност, валидност познате групе и валидност фактора подтипови конструктивне валидности. Поред тога, неки аутори су као облик валидности конструкта укључили валидност хипотеза (199,200,207).

1.6.1.2.1. Пуноважност садржаја

Пуноважност садржаја се односи на степен до којег инструмент у потпуности процењује или мери садржај од интереса. Развој садржајно валидног инструмента обично се постиже рационалном анализом инструмента од стране експерата упознатих са садржајем од интереса или стручњака за предмет истраживања. Конкретно, оцењивачи ће прегледати све ставке упитника ради читљивости, јасноће и свеобухватности и доћи до неког нивоа договора о томе које ставке треба да буду укључене у коначни упитник. Главни недостатак валидности садржаја је то што оцена може бити субјективна, а да би се превазишли недостаци у неким случајевима, истраживачи би могли да комбинују више од једног облика валидности како би повећали јачину валидности упитника (208).

1.6.1.2.2. Пуноважност повезана са критеријумима

Пуноважност повезана са критеријумима се процењује када постоји потреба да се утврди однос резултата упитника са одређеним критеријумом. То је мера која показује колико се резултати упитника поклапају са другим инструментом или предиктором. Његов главни недостатак је што такав предиктор можда није доступан или га није лако установити (206).

Постоје две варијанте пуноважности повезане са критеријумима:

- Конкуренција која процењује новоразвијени упитник у односу на високо оцењен постојећи стандард (златни стандард). Када критеријум постоји у исто време када и мера, говоримо о истовременој ваљаности. Истовремена пуноважност се односи на способност теста да предвиди догађај у садашњем облику (199).
- Предиктивност која процењује способност упитника (инструмента) да предвиди будуће догађаје, понашање, ставове или исходе. Ово се процењује коришћењем коефицијента корелације. Предиктивна пуноважност је способност теста да измери неки догађај или исход у будућности (209).

1.6.1.2.3. Пуноважност конструкције упитника

Пуноважност конструкције једног инструмента (упитника) је степен до којег инструмент мери особину или теоријску конструкцију коју треба да мери. Она нема критеријум за поређење, већ користи хипотетичку конструкцију за поређење. То је највреднија и најтежа мера валидности. У основи, то је мера колико је значајна скала или инструмент када је у практичној употреби (210). У зависности од истраживачког проблема постоје докази који се могу добити у сврху пуноважности конструкције:

- Конвергентна валидност – постоје докази да исти концепт мерен на различите начине даје сличне резултате;
- Дивергентна валидност – постоје докази да се један концепт разликује од других блиско повезаних концепата (199,211).

1.6.1.3. Факторска анализа инструмента – упитника

Овај облик валидности представља емпиријско проширење валидности садржаја, јер валидира садржај инструмента користећи статистички модел који се назива факторска анализа. Факторска анализа је моћна техника за смањење сложености и сувишности података анкете и за идентификацију основних димензија које објашњавају варијације међу одговорима. Такође може помоћи да се побољша поузданост података, што показује степен до којег ставке у упитнику доследно мере исти конструкт (200,212).

Пре примене факторске анализе потребно је припремити податке кроз проверу одређених претпоставки и критеријума. Најпре, потребно је да узорак буде довољно велики, обично најмање 100 испитаника или пет пута већи број ставки у упитнику, у зависности од тога шта је веће. Друго, потребно је утврдити да ли су подаци погодни за факторску анализу, тестирањем корелационе матрице на мултиколинеарност и сингуларност коришћењем мера као што су Кајзер-Мајер-Олкиновог (енг. *Kaiser-Meyer-Olkin*, КМО) теста и Бартлетовог (енг. *Bartlett's*) теста сферичности. Треће, потребно је одлучити се како руковати недостајућим вредностима, одступницима и дистрибуцијама које не показују нормалност, користећи методе као што су брисање, импутација или трансформација (213).

Следећи корак је избор методе факторске анализе, која може бити експлоративна или потврдна. Експлоративна факторска анализа (енг. *Exploratory factor analysis*, ЕФА) се користи када не постоје априорне хипотезе о броју и природи фактора, а жели се открити латентна структура података. Потврдна факторска анализа (енг. *Confirmatory factor analysis*, СФА) се користи када постоји унапред дефинисан теоријски модел фактора и потребно је тестирати колико добро одговара подацима. Избор методе зависи од истраживачког питања и циља (213).

Трећи корак је издвајање фактора, који представљају линеарне комбинације ставки упитника и чине максималну варијансу у подацима. Постоје различите методе за издвајање фактора, као што су анализа главних компоненти (енг. *Principal component analysis*), факторинг главне осе (енг. *Principal Axis Factoring*), максимална вероватноћа (енг. *Maximum Likelihood*) или други. Избор методе зависи од полазних претпоставки и циљева. На пример, анализа главних компоненти је прикладнија за смањење података, док су факторинг главне осе и максимална вероватноћа прикладнији за моделирање латентне променљиве.

Такође потребно је одредити број фактора које треба задржати, користећи критеријуме као што су сопствена вредност (енг. *eigenvalue* - означава колика је количина информације коју носи један фактор; не сме бити мања од један, у супротном се екстракција фактора прекида), *scree plot* дијаграм (графички приказује колике сопствене вредности тј. *eigenvalue* укупно носи сваки од екстрахованих фактора), објашњена варијанса или паралелна анализа. Потребно је напоменути да један фактор треба да има више од три питања из упитника, а коефицијент корелације између питања у оквиру једног фактора не сме бити мањи од 0,3 у том случају веза међу питањима била би слаба (212,214).

Наредни корак је ротирање фактора, што је процес промене оријентације фактора како би били разумљивији и смисленији. Постоје две врсте ротације: ортогонално и косо. Ортогонална ротација претпоставља да су фактори независни један од другог, док коса ротација дозвољава одређену корелацију међу факторима. Избор ротације зависи од теоријских очекивања и емпиријских доказа. Неке уобичајене методе ротације су *varimax*, *quartimax*, *equamax*, *promax*, и *oblimin* (212, 213).

Пети корак је тумачење или интерпретација фактора, што је најважнији и најизазовнији део факторске анализе. Треба доделити имена и значења факторима, на основу њихове концептуалне релевантности и статистичке важности. Могу се користити факторска оптерећења, која представљају корелацију између ставки у упитнику и фактора, како би се идентификовале ставке које највише доприносе сваком фактору. Такође, могу се користити резултати фактора, који имају стандардизоване вредности фактора за свако посматрање, ради поређења и анализе фактора у групама или случајевима (212, 213).

2.ЦИЉ СТУДИЈЕ

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1. Циљ истраживања

Основни циљ студије био је испитивање фактора који утичу на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН, и процена квалитета живота код пацијената који су збринуте неким обликом МЗН конструисањем новог инструмената.

Из основног циља изведени су следећи циљеви студије:

1. Испитивање утицаја топикалног гела са хијалуронском киселином, гела на бази екстракта камилице и нане и раствора пантенола на редукацију декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН;
2. Превођење и транскulturолошка валидација упитника о утицају протетског третмана на квалитет живота повезаног са оралних здрављем;
3. Развој и испитивање сопственог упитника за процену квалитета живота код пацијената који су збринуте неким обликом МЗН, утврђивање поузданости, валидација и факторска анализа.

2.2. Хипотезе истраживања

1. Топикални гел са 0,2% хијалуронском киселином поспешитиће зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН.
2. Топикални гел са 0,3% хијалуронском киселином и таурином поспешитиће зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН.
3. Топикални гел са екстратом камилице и нане поспешитиће зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН.
4. Раствор са пантенолом поспешитиће зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже код пацијената са новим МЗН.
5. Преведени упитник ће имати задовољавајућу поузданост и валидност на узорку пацијената који су збринуте МЗН, а његова факторска структура ће одговарати доменима оригиналног упитника.
6. Нови упитник ће имати поузданост мерену Кронбаховим коефицијентом алфа већу од 0,8 и његов скор ће добро корелирати са скором преведеног упитника.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Тип студије

Ова клиничка студија је у првом делу спроведена по типу неинтервентне, проспективне, кохортне студије и подразумевала је праћење тока зарастања декубиталних лезија оралне слузокоже развијених код пацијената са новим МЗН. Други део студије је дизајниран по типу уницентричне студије пресека, и спроведен је на популацији пацијената са МЗН. Пацијенти су добровољно попуњавали анонимне упитнике о квалитету живота повезаног са оралним здрављем. Студија је спроведена у периоду од априла 2021. године до маја 2023. године. Први део студије је укључио 100 пацијената, док је други део студије спроведен на узорку од 200 пацијената.

3.2. Етички аспекти студије

Студија је одобрена од стране Етичког одбора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (01-2780 од 12.03.2021. године и 01-3101 од 23.03.2022.године). За превод и транскултуролошку адаптацију упитника о квалитету живота у вези са оралним здрављем код пацијената са протетским надокнадама, као и за коришћење упитника о емоционалној дисрегулацији добијене су сагласности од стране аутора наведених упитника. Студија је спроведена као академско и непрофитно истраживање, у складу са принципима Добре клиничке праксе (енг. *Good Clinical Practice – GCP*) и Хелсиншке декларације за клиничка истраживања.

Пацијенти су пре укључења у студију били информисани писменим и усменим путем о спровођењу студијских процедура, и потписали су добровољни пристанак за учешће у студију.

3.3. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу података из студија сличног дизајна, студије о степену зарастања декубиталних промена на оралној слузокожи код носиоца МЗН а након локалне примене озона, као и студије о процени квалитета живота код носиоца зубних протеза (104,215). Студијски узорак је израчунат узимајући у обзир следеће почетне параметре: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05. Величина узорка израчуната је на основу програма G*Power (v3.1.9.7, *Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Dusseldorf, Germany*), за Т- тест два независна узорка, упоређујући групе између себе у оба смера.

На основу добијених вредности о потребном броју пацијента по групи за процену фактора зарастања декубиталних лезија оралне слузокоже ($n=10$), а имајући у виду дизајн студије и могућност осипања, број пацијената по групи је удвостручен ($n=20$), укупно 100 пацијената у првом делу истраживања. Такође, добијена вредност о потребном броју испитаника ($n=120$) за конструисање упитника и праћење квалитета живота код пацијената са зубним протезама, због потребе за применом више од једне скале мерења, у другом делу студије узорак је повећан на 200 испитаника.

3.4. Популација која се испитује

Популацију која је била укључена у истраживање чинили су пацијенти са МЗН (ТП ППП, ПСП израђене код једнострано или обострано скраћеног зубног низа) који су збринуте у Организационој јединици Завода за стоматологију Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

У оквиру првог дела истраживања укључени су пацијенти код којих су израђене нове МЗН и код којих је након предаје надокнаде развијена декубитална лезија на оралној слузокожи, док су у другом делу истраживања укључени пацијенти који су носили МЗН минимум месец дана.

Критеријуми за укључивање пацијената у први део истраживања били су следећи:

- Пацијенти изнад 18 година старости;
- Пацијенти са интактним, конзервативно и пародонтолошки припремљеним ретенционим зубима;
- Пацијенти код којих је развијен најмање један декубитални улкус на оралној слузокожи дан након предаје нове МЗН;
- Пацијенти који су физички и психолошки способни за толеранцију рестауративних процедура и прихватање додатних контролних прегледа;
- Пацијенти који су добровољно потписали информисани пристанак за учешћу у студију.

Критеријуми искључења пацијената из првог дела студије били су следећи:

- Пацијенти са пародонтално инсуфицијентим ретенционим зуби;
- Пацијенти са ендодонтски неприпремљеним зуби;
- Парафункционалне активности (шкрипање и стискање зубима, грицање страног тела);
- Пацијенти са дијагнозом озбиљне психијатријске болести као што су поремећаји расположења, психозе и ментална ретардација;
- Пацијенти са општим обољењима која изазивају ксеростомију и хиперсаливацију а која могу повећати ризик за оштећења у усној дупљи због појачане осетљивости оралне слузокоже;
- Пацијенти са општим обољењима која утичу на локални имунски одговор у усној дупљи (*Herpes simplex recidivans*, Улцерозни колитис, Кронова болест, Системски лупус, Прогресивна системска склероза, крвне дискразије),
- Пацијенти са кожним обољењима која дају промене у усној дупљи (*Pemphigus chmnicus vulgaris*, *Pemphigoid mucosae oris*, *Erythema exudativum multiforme*, *Dermatitis herpetiformis – Duhring*, *Lichen planus*) и која директно или индиректно утичу на квалитет живота повезаног са оралним здрављем;
- Пацијенти са увећањем коштаног ткива (егзостозе) и фиброзним увећањем меког ткива;
- Пацијенти са позитивном анамнезом алергијске реакције на хијалуронску киселину, пантенол или препарате на бази камилице и нане.

Укључујући критеријуми за други део истраживања били су:

- Пацијенти старости изнад 18 година;
- Пацијенти који носе МЗН минимално месец дана;
- Пацијенти који су писмени и психолошки способни за разумевање, одговарање и попуњавање упитника.

Искључујући критеријуми за други део истраживања били су:

- Пацијенти којима српски језик није матерњи;
- Пацијенти са дијагнозом озбиљне психијатријске болести као што су поремећаји расположења, психозе и ментална ретардација;
- Пацијенти који употребљавају психотропне супстанце;
- Пацијенти у стању алкохолисаности;
- Труднице и дојиље.

Одређени број пацијената је у оквиру првог дела истраживања искључен из студије током њеног спровођења јер се нису одазвали на заказане контролне прегледе или су дошли пар дана након што је био заказан период праћења. Од укупно 116 пацијената којима је објашњена процедура спровођења студије, и који су добровољно пристали на учешће у студију, њих 16 је искључено.

3.5. Узорковање пацијената са декубиталним лезијама на оралној слузокожи

У првом делу истраживања узорак су чинили пацијенти код којих је дан након предаје МЗН развијена минимално једна декубитална лезија на оралној слузокожи (згодан узорак).

Укључивање пацијената у студију је спроведено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, од првог дана студије па на даље до достизања укупног потребног броја пацијената.

Нове МЗН су израђене у ОЈ Завода за стоматологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, уз поштовање стандардних протетских протокола за израду зубних надокнада са максималном екстензијом протезне базе. Протезе израђене на овај начин подразумевале су ТП, ППП, ПСП за надокнаду зуба код једнострано или обострано скраћеног зубног низа у горњој и/или доњој вилици, или комбинацију наведених надокнада. Протетски протокол за израду ових надокнада односио се на следеће клиничке фазе (**Схема 3**):



Схема 3. Схематски приказ клиничких фаза у изради мобилних зубних протеза

За узимање анатомских отисака примењени су иреверзибилни хидроколоиди (*Tropicalgin, Zhermack, Italy*), док је код функционалних отисака коришћена термопластична маса за обликовање рубова (Купровент® Н, Галеника, Србија), а за дефинитивни отисак у зависности од тога да ли је вилица била безуба или крезуба, коришћена је паста на бази цинк оксид еугенола (*Repin™, Pentron, Czech Republic*) и/или ређа маса адиционог силикона (*Elite HD+ Regular body, Zhermack, Italy*).

Осим тога, стандардни протокол за израду максимално екстендираних зубних протеза подразумевао је и примену концепта балансне оклузије када су у антагонистичкој вилици присутне старе или се истовремено израђују нове протезе по принципима максималне екстензије, као и коришћење анатомског облика вештачких зуба.

Израда нових МЗН и обављање контролних прегледа је спроведена од стране једног специјалисте стоматолошке протетике, а тип израђене надокнаде забележен је у стоматолошки картон сваког пацијента.

На дан када су пацијентима предате МЗН а обављена је контрола предатих протеза, што је обухватило контролу екстензије протезне базе и проверу оклузалних односа. При предаји протеза извршене су евентуалне корекције на рубовима протеза, исправљени мањи естетски пропусти и уклоњени су груби превремени контакти. Ове процедуре обављене су уз помоћ насадних инструмената и волфрам-карбидних фреза, док је полирање извршено гумицама за полирање акрилата. Дефинитивно и фино усаглашавање оклузије, према стандардном протоколу, обавља се на наредним контролним прегледима, што је и спроведено у студији.

Први контролни преглед након предатих МЗН пацијентима је био заказан наредни дан (24 часа од предаје протеза), а поред првог, пацијенти који су имали развијене декубиталне лезије на оралној слузокожи, праћени су и 3., 5. и 7. дана од предаје надокнада. На сваком контролном прегледу вршена је ткивна адаптација протезе и успостављање оклузалног баланса (механичка коректура протеза). Пацијентима који су имали развијене декубиталне лезије преписано је коришћење локалне терапије у виду гела или раствора за третирање лезија на оралној слузокожи, а врста преписаног препарата забележена је у стоматолошки картон пацијента. Према прескрипцији, пацијенти су локалне препарате користили седам дана у кућним условима.

Преписано им је да препарате у виду гела наносе у количини од око 1 cm гела циљано на декубиталне лезије три пута дневно, након главних оброка, док препаратима у виду раствора, у количини од 15 ml испирају уста у току пола минута, такође три пута дневно, након главних оброка, у трајању од седам дана. Тридесет минута након примене локалних препарата речено им је да не узимају храну и напитке.

У зависности од врсте препарата који су користили, пацијенти су били подељени у пет студијских група:

- 1) Пацијенти који су користили гел на бази 0,2% хијалуронске киселине (третман 1), гел је произведен под фабричким називом GENGIGEL®, Ricerfarma s.r.l., Milano, Italy, овлашћени представник за Србију Medis Pharma d.o.o., Београд, (n=20);
- 2) Пацијенти који су користили гел на бази 0,3% хијалуронске киселине, који такође садржи таурин, мешавину ђумбира, камилице и „mucosave“ (мешавина екстракта листова маслине и кактуса бодљикаве крушке), без алкохола, (третман 2), гел је произведен под фабричким називом GUM® AphthaClear, SUNSTAR Europe SA, Etoy, Switzerland, (n=20);
- 3) Пацијенти који су користили гел на бази екстракта камилице и нане (третман 3), гел је произведен под фабричким називом Gingival®, Галеника, Србија, (n=20);
- 4) Пацијенти који су користили разблажен раствор 5% пантенола (разблажење 1:5), (третман 4), Пантенол® раствор, Галеника, Србија, (n=20);
- 5) Пацијенти који у кућним условима нису имали специфичну локалну терапију, само је спроведена механичка коректура протеза на контролним прегледима (без третмана), (n=20).

Пацијентима са декубиталним лезијама на оралној слузокожи који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију предочене су све неопходне информације у вези истраживања како би могли сами да донесу одлуку да ли ће учествовати у истраживању или не. Том приликом указано им је на сврху, добровољност, као и на анонимност студије, и сви пацијенти који су одлучили да учествује у студији, потписали су добровољни пристанак за учешће. У току спровођења студије, истраживач је у посебно формулисане брошуре уносио следеће податке о пацијентима:

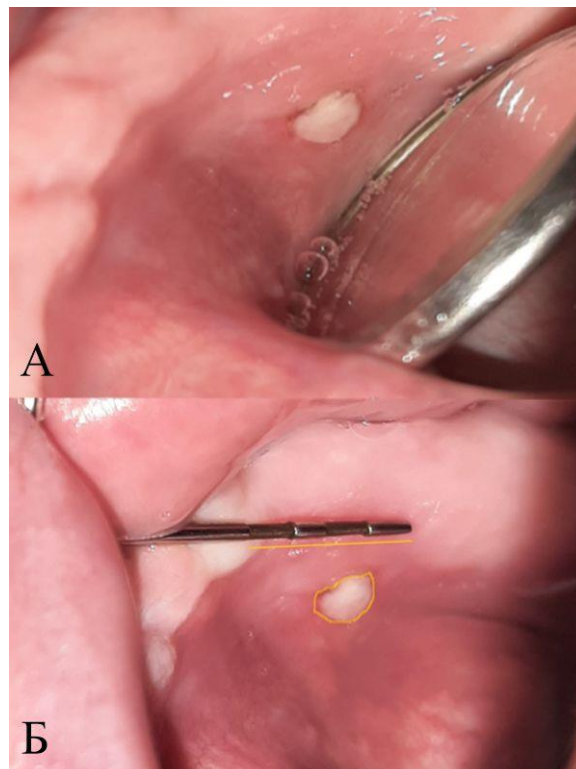
- Генералије пацијената (пол, старост)
- Социо-демографске карактеристике (степен образовања, запослење, место становања)
- Врста израђене зубне надокнаде
- Врста преписане локалне терапије (гел или раствор) за третман декубиталних лезија
- Податке о навикама (конзумирање кафе, чаја, алкохола, пушење)
- Податке о коморбидитетима
- Податке о узимању системске терапије у последњих годину дана
- Датум када је пацијент потписао информисани пристанак.

3.6. Мерење декубиталних лезија

Анализа декубиталних лезија извршена је дигиталном методом у софтверском пакету ImageJ 1.53 (*Image Processing and Analysis in Java, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*). Дигитална анализа подразумевала је мерење дијаметра, обима и површине декубиталне лезије оралне слузокоже на фотографијама које су начињене на сваком контролном прегледу, тј. првог, трећег, петог и седмог дана од дана предаје надокнаде.

За фотографисање лезија коришћена је смартфон камера Samsung 9 (*Samsung Electronics, Seoul, South Korea*). Фотографисање сваке лезије је обављено под истим условима на истој удаљености, при чему је упадни угао камере био нормалан у односу на површину слузокоже на којој је промена. Ради могућности мерења и анализе декубиталних лезија, паралелно са здравом слузокожом поред лезије постављена је градуисана пародонтолошка сонда, која је била укључена у оквиру фотографије (**Слика 4Б**).

За сваку фотографисану лезију, мерења су калибрисана помоћу пародонтолошке сонде, тако што је позната дужина подеока на сонди која је била изражена у милиметрима преведена у одговарајући број пиксела у софтверу. Након тога границе лезије су дефинисане на слици користећи алатку за ручно обележавање детаља из софтвера ImageJ (**Слика 4**).



Слика 4. А) Клинички приказ декубиталне лезије на лингвалној страни алвеоларног гребена у доњој вилици; Б) Дефинисање граница декубиталне лезије за мерење димензија лезије у софтверу ImageJ

Након обележавања граница декубиталне лезије, у оквиру дигиталних алатки из падајућег менија за анализу одабрани су параметри за мерење лезије а што је подразумевало:

- Одређивање минималног дијаметра декубиталне лезије
- Одређивање максималног дијаметра декубиталне лезије
- Одређивање површине декубиталне лезије
- Одређивање периметра (обима) декубиталне лезије.

Мерења су извршена за сваку фотографисану лезију, и за сваки контролни дан. Уколико је неко од пацијената имао више од једне декубиталне лезије, измерене вредности сваке варијабле су биле сабране, а просек је узет за даљу статистичку обраду.

Фотографисање и анализу декубиталних лезија обављао је један истраживач, са циљем да услови фотографисања и начин анализе увек буду исти, како би се избегле евентуалне грешке и неподударности.

3.7. Процена квалитета живота код пацијената са новим МЗН

За процену квалитета живота и адаптације пацијената на нове МЗН коришћена је српска верзија упитника *Oral Health Impact Profile-EDENT* (OHIP-EDENT), за чије коришћење је добијена сагласност аутора (215). Пацијенти су комплетне упитнике попуњавали тридесет дана од дана предаје МЗН.

Питања из OHIP-EDENT упитника која се односе на присуство болова у устима, домен физичке боли, пацијенти су такође попуњавали на првом контролном прегледу када су се појавиле декубиталне лезије, и на сваком следећем контролном прегледу, како би се проценио утицај локалног третмана на присуство/одсуство болова као последица развоја декубиталне лезије.

3.8. Узорковање - развој упитника за процену квалитета живота код пацијената са МЗН

У другом делу истраживања узорак је био сачињен од 200 пацијената (100 пацијената из првог дела истраживања и 100 пацијената који су долазили на редовне контроле – узастопни узорак) који су збринуте неким обликом МЗН у горњој и/или доњој вилици, у трајању од минимално месец дана, и који су испуњавали критеријуме за укључивање. Пацијенти су МЗН израдили у претходном периоду, а јавили су се на редовни контролни преглед у ОЈ Завода за стоматологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

Пацијенти су на контролним прегледима упућени и информисани о анонимности и сврси студије, те су и на добровољној бази попуњавали три упитника:

- 1) Конструисан упитник о квалитету живота у вези са оралним здрављем код носиоца зубних протеза (енг. *Oral Health-Related Quality of Life in Denture Wearers – OHRQoL-DW*)
- 2) Преведен упитник за процену утицаја протетског третмана на квалитет живота у вези са оралним здрављем (енг. *Questionnaire Evaluating the Impact of Prosthetic Dental Treatments on Patients' Oral Health Quality of Life, PDT-OHQoL*) (216)
- 3) Упитник о емоционалној дисрегулацији (енг. *Emotion Regulation Questionnaire, ERQ*) (217).

Попуњавање упитника је спроведено на следећи начин, на првој контроли испитани су од стране истраживача, а затим су самостално попуњавали упитнике. Након периода од 15-30 дана, пацијенти су позвани на још један контролни преглед када су поново интервјуисани.

Такође, за потребе истраживања конструисан је и социдемографски упитник, који је садржао податке о полу, старости, занимању, конкомитантним обољењима, системској терапији и навикама пацијената.

3.9.Превод и транскултуролошка адаптација упитника о утицају протетског третмана на квалитет живота у вези са оралним здрављем

Дозвола за превод и транскултуролошку адаптацију упитника PDT-ОНQoL добијена је од аутора, *Eitan Mijiritsky*, путем електронске поште.

Превод је обављен у складу са смерницама међународног удружења за фармакоекономију и истраживање исхода, ISPOR-а (енг. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) (218).

Превођење енглеске верзије упитника на српски језик је подразумевао два независна превода оригиналног упитника од стране два истраживача (МЈ, ММ) чији је матерњи језик српски. Након превода упитника на српски језик обе преведене верзије су упоређене а затим су их истраживачи спојили у једну верзију, тако да спојена верзија пренесе право значење питања са енглеског на српски језик.

Уназад на енглески језик спојена верзија упитника преведена је од стране др Жан Фришчића, који је рођен у Аустралији, а такође тамо и одрастао. При превођењу уназад, др Фришчић није имао оригиналну верзију PDT-ОНQoL упитника. Следећи корак у складу са смерницама подразумевао је упоређивање превода спојене верзије упитника на енглески језик са оригиналним упитником, да би истраживачи након тога усвојили дефинитивну верзију упитника на српском језику.

Јасноћа и разумљивост дефинитивне српске верзије упитника тестирана је на 20 пацијената који су рехабилитовани зубним протезама у ОЈ Завода за стоматологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. На овај начин спроведена је пилот студија, након чега је са минималним изменама српска верзија PDT-ОНQoL упитника умножена и припремљена за тестирање поузданости и валидности на узорку од 200 пацијената.

3.10. Конструисање новог инструмента за процену квалитета живота у вези са оралним здрављем код носиоца зубних протеза (ОНRQoL-DW)

Нови инструмент за процену квалитета живота у вези са оралним здрављем код носиоца зубних протеза ОНRQoL-DW развијен је у складу са смерницама које је поставио *Robert F. DeVellis* (219) кроз осам корака:

(1) НRQoL код одраслих који носе било коју врсту зубних протеза одређен је као предмет мерења, а теоретски је заснован на студији *Bekiroglu*-а и сар. (220) која је заснована на утврђивању жалби старијих особа које носе зубне протезе и живе у старачким домовима;

(2) Почетни скуп питања генерисан је током две сесије размишљања, у размаку од једне недеље водећи рачуна да обухвате усмене жалбе старијих особа који носе зубне протезе а које су идентификовали *Bekiroglu* и сар. (чланови групе која је генерисала питања су имали следеће профиле: двоје специјалиста стоматолошке протетике и један специјалиста клиничке фармакологије);

(3) За формат мерења изабрана је Ликертова скала, са следећим понуђеним одговорима на тврдње које одражавају квалитет живота у вези са оралним здрављем: „Не слажем се у потпуности“, „Не слажем се делимично“, „Нити се слажем, нити се не слажем“, „Делимично се слажем“ и „У потпуности се слажем“ (одговори су оцењени од 5 [„Не слажем се у потпуности“] до 1 [„У потпуности се слажем“]);

(4) Почетни скуп питања је ревидирала и кориговала трочлана стручна комисија састављена од специјалисте стоматолошке протетике, специјалисте болести зуба и ендодонције и специјалисте клиничке фармакологије (ови профили су изабрани како би обухватили и протетске и непротетске аспекте оралног здравља, будући да је скала била намењена првенствено за употребу на секундарном и терцијарном нивоу здравствене заштите);

(5) Да би се открило друштвено пожељно понашање испитаника, у упитник је укључена једна валидациона ставка: „Увек се према другима односим с поштовањем.“;

(6) Почетни скуп питања је тестиран на узорку од 20-30 пацијената ради јасноће и разумевања, а након пилот студије и неколико мањих измена коначне верзије упитника су копиране на српски језик и припремљене за тестирање поузданости;

Након тога је спроведена (7) евалуација ставки и (8) оптимизација дужине упитника.

Когнитивни статус пацијената процењивали су независни специјалисти стоматолошке протетике који су пацијенте пратили у оквиру редовних контролних прегледа.

3.11. Поузданост упитника

Поузданост упитника је тестирана троструко.

Прво, целокупна интерна конзистентност упитника је процењена израчунавањем Кронбаховог коефицијента алфа.

Друго, након поделе упитника на два дела по принципу „прва половина/друга половина“, Кронбахова алфа је одређена за сваку половину упитника, од којих је сваки део имао исти број питања. Формула „предвиђања“ је коришћена за одређивање Спирман-Брауновог коефицијента (енг. *Spearman-Brown*) за цео упитник на основу алфе оба дела, броја питања и просечне корелације између питања у два дела (221).

Треће, просечне вредности резултата и њихове варијације израчунате су за свако питање да би се видело да ли је могуће измерити читав низ вероватних одговора, тј. да процени степен квалитета живота у вези са оралним здрављем.

3.12. Факторска анализа упитника

Са циљем идентификације кључних фактора које упитник мери извршена је ЕФА. Међу факторима главне осе, питања инструмента су груписана заједно према мањем броју фактора који чине већину варијансе у одговорима на питања упитника. Фактори који покривају највећи део варијанси су задржани, док су остали елиминисани. Својствена вредност сваког фактора (*eigenvalue*) показује колику варијансу може да објасни. КМО-ова мера адекватности узорковања и Бартлет-ов тест сферичности су коришћени да би се тестирали резултати узорка и погодност упитника за спровођење факторске анализе. Фактори су затим првобитно екстраховани без ротације коришћењем *Scree*-графикона и генерализоване методе екстракције најмањих квадрата, условљено вредношћу *eigenvalue* > 1.0. Даље, коришћењем *Varimax* приступа, референтне осе су ротирани и извршена је још једна екстракција, под истим критеријумима као и за неротирајућу методу.

3.13. Пуноважност - валидност упитника

Валидност садржаја упитника оценила је независна комисија састављена од три искусна клиничара у ОЈ Завода за стоматологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу: специјалиста стоматолошке протетике, специјалиста болести зуба и ендодонције и специјалиста клиничке фармакологије.

Валидност критеријума је тестирана помоћу две методе:

1) поређењем ОHRQoL-DW скорa са скором PDT-ОНQoL (конвергентно тестирање валидности) и

2) поређењем ОHRQoL-DW скорa са резултатом упитника емоционалне регулације ERQ (испитивање дивергентне валидности). Дозволу за коришћење српске верзије ERQ упитника који одређује стратегије емоционалне регулације добили смо од професорке Станиславе Попов путем електронске поште.

Израчунате су корелације између скорова вредности упитника, и приказане су преко *multi-method, multi-trait* матрикса.

Поређење резултата ОHRQoL-DW учесника студије са различитим типовима протеза омогућило је процену екстерне валидности упитника.

3.14. Временска стабилност упитника

Пацијенти су други пут попуњавали упитнике 15-30 дана након првог прегледа и испитивања како би се тестирала временска стабилност резултата ОHRQoL-DW.

3.15. Статистичка обрада резултата

Прикупљени подаци су прво нумерички кодирани, табеларно и графички приказани и проверени на грешке. Подаци су затим описани мерама централне тенденције и варијабилности (континуалне варијабле) или фреквенцијама, релативним бројевима, и процентима (категоријске варијабле). Средња вредност и стандардна девијација су коришћени као дескриптори нормално дистрибуираних континуалних варијабли, док су медијана и интерквартилни опсег коришћени за варијабле које су дистрибуиране на друге начине. Утицај претпостављених предиктора и збуњујући исходи студије анализирани су мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Пре примене ових мултиваријантних техника, њихове претпоставке су проверене да би се видело да ли су задовољене (бинарни исход, независност посматрања, не мултиколинеарност, без екстремних одступања и довољно велики узорак за мултиваријантну бинарну логистичку регресију). Квалитет регресионих модела је проверен од стране *Hosmer* и *Lemeshow* теста, *Cox & Snell R* и *Nagelkerke R* квадрата. Резултати су сматрани статистички значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе била 0,05 или мање. Сви прорачуни су урађени у програмском пакету *SPSS*, верзија 25.0 (*IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA*).

4. РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Карактеристике популације у првом делу истраживања

У првом делу истраживања студијски узорак чинило је 100 пацијената који су дан након предаје МЗН имали развијене декубиталне лезије на оралној слузокожи. Од укупног броја пацијената без специфичне локалне терапије (**без третмана**) било је 20 пацијената, гел са 0,2% хијалуронском киселином (**третман 1**) користило је 20 пацијената, гел са 0,3% хијалуронском киселином (**третман 2**) користило је 20 пацијената, гел на бази нане и камилице (**третман 3**) чинио је специфичну терапију код 20 пацијената и раствор пантенола (**третман 4**) користило је такође 20 пацијената.

4.1.1. Социо-демографске карактеристике пацијената са декубиталним лезијама оралне слузокоже

У узорку пацијената са развијеним декубиталним лезијама укупно је било 43 (43%) мушког и 57 (57%) пацијената женског пола, просечна старост свих пацијената износила је $67,4 \pm 8,7$ година.

Основне социо-демографске карактеристике пацијената по групама приказане су у **Табели 3**. Статистички значајна разлика између група постојала је у процентуалној заступљености пацијената мушког и женског пола. У групама Третман 2 и Третман 4 процентуална заступљеност жена била је знатно већа 80% и 75%, док је у групама Третман 1 и Третман 3 проценат особа женског пола износио 40%, а у групи Без третмана била је подједнака заступљеност оба пола. Просечна старост пацијената била је приближна у свима групама.

Табела 3. Основне карактеристике пацијената по групама

Карактеристика	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Пол (мушки/женски)	10/10 (50/50%)	12/8 (60/40%)	4/16 (20/80%)	12/8 (60/40%)	5/15 (25/75%)	0,017*
Старост (године)	68,8 ± 10,3 [42-90]	67,2±11,04 [38-90]	65,6 ± 8,2 [47-86]	66,6 ± 7,7 [56-85]	68,9 ± 5,6 [50-75]	0,249
Телесна маса (кг)	83,5 ± 13,7 [56-107]	83,5±15,93 [56-114]	75,4±17,8 [49-110]	83,4 ± 14,10 [54-110]	76,2±15,92 [58-108]	0,284
Образовање	5 (25%)	0 (0%)	4 (20%)	4 (20%)	5 (25%)	0,474
Основно	7 (35%)	13 (65%)	10 (50%)	11 (55%)	9 (45%)	
Средње Високо	8 (40%)	7 (35%)	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	
Радни статус	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)	10 (50%)	2 (10%)	0,077
Запослен	3 (15%)	2 (10%)	5 (25%)	3 (15%)	5 (25%)	
Незапослен Пензионер	14 (70%)	14 (70%)	12 (60%)	7 (35%)	13 (65%)	
Место пребивалишта	11 (55%)	9 (45%)	11 (55%)	10 (50%)	12 (60%)	0,891
Град	4 (20%)	7 (35%)	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)	
Село Приградско насеље	5 (25%)	4 (20%)	6 (30%)	6 (30%)	5 (25%)	

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean ± SD*), опс или учесталост (%)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (*Pearson Chi-Square* тест)

У Табели 4. приказане су навике пацијената у вези пушења цигарета, конзумирања кафе, чаја и алкохола. У свим групама је био доминантнији број пацијената који су активно пушили цигарете, или су бивши пушачи, при чему се просечан број година активног пушења није статистички разликовао међу групама и кретао се у распону средње вредности и стандардне девијације од $25,3 \pm 13,9$ до $30,4 \pm 14,6$ година. Такође није уочена статистички значајна разлика у погледу навика конзумирања кафе, чаја или алкохола, у свакој групи био је сличан број пацијената који стално пију кафу, и повремено пију чај. Није било разлике ни у просечном броју кафа коју дневно конзумирају, док је у свим групама био већи број пацијената који не конзумирају алкохол у односу на оне који конзумирају стално или повремено. Што се врсте чаја тиче пацијенти су навели да најчешће конзумирају чај од нане и камилице, док је проценат конзумирања друге врсте чаја попут воћног, чаја од коприве, матичњака, мајчине душице и других мањи у свим групама.

Табела 4. Навике пацијената по групама

Навике	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Пушење Непушач Пушач Бивши пушач	7 (35%) 8 (40%) 5 (25%)	8 (40%) 6 (30%) 6 (30%)	9 (45%) 9 (45%) 2 (10%)	9 (45%) 6 (30%) 5 (25%)	6 (30%) 11 (55%) 3 (15%)	0,682
Дужина пушења (број година)	30,4 ± 14,6 [6-54]	27,08 ± 15,9 [5-50]	30,09 ± 13,9 [1-50]	25,3 ± 13,9 [2-50]	27,8 ± 14,4 [6-51]	0,922
Колико цигарета дневно пуши	20,6 ± 7,7 [5-30]	24,8 ± 8,9 [15-40]	17,2 ± 9,6 [5-40]	21,7 ± 10,6 [5-40]	14,4 ± 8,7 [2-30]	0,099
Ако је бивши пушач колико година не пуши	26,2 ± 15,8 [3-40]	15,5 ± 11,8 [1-30]	30,5 ± 2,1 [29-32]	20 ± 12,2 [10-40]	16,7 ± 5,8 [10-20]	0,508
Конзумирање кафе Не Да Повремено	2 (10%) 17 (85%) 1 (5%)	2 (10%) 16 (80%) 2 (10%)	1 (5%) 18 (90%) 1 (5%)	3 (15%) 12 (60%) 5 (25%)	2 (10%) 18 (90%) 0 (0%)	0,216
Колико дуго пије кафу	40 ± 12,3 [15-62]	31,7 ± 15,1 [3-60]	38,3 ± 12,8 [15-60]	34,7 ± 14,1 [10-60]	37,9 ± 16,5 [5-60]	0,338
Колико шољица кафе дневно попије	2,7 ± 1,1 [1-5]	2,2 ± 1 [1-4]	2,4 ± 0,9 [1-4]	2,2 ± 1,2 [1-4]	2,2 ± 0,9 [1-4]	0,509
Конзумирање чаја Не Да Повремено	5 (25%) 3 (15%) 12 (60%)	2 (10%) 7 (35%) 11 (55%)	2 (10%) 8 (40%) 10 (50%)	3 (15%) 5 (25%) 12 (60%)	1 (5%) 9 (45%) 10 (50%)	0,481
Чај од камилице (да/не)	8/12 (40%/60%)	3/17 (15%/85%)	8/12 (40%/60%)	7/13 (35%/65%)	5/15 (25%/75%)	0,355
Чај од нане (да/не)	12/8 (60%/40%)	12/8 (60%/40%)	14/6 (70%/30%)	13/7 (65%/35%)	11/9 (55%/45%)	0,894
Друга врста чаја (воћни, коприва, матичњак, мајчина душица) (да/не)	8/12 (40%/60%)	10/10 (50%/50%)	7/13 (35%/65%)	5/15 (25%/75%)	12/8 (60%/40%)	0,200
Конзумирање алкохола Не Да Повремено	12 (60%) 3 (15%) 5 (25%)	10 (50%) 2 (10%) 8 (40%)	16 (80%) 1 (5%) 3 (15%)	10 (50%) 4 (20%) 6 (30%)	12 (60%) 2 (10%) 6 (30%)	0,589
Колико дуго конзумира алкохол	27,1 ± 12,9 [10-50]	29,2 ± 11,7 [5-50]	32,5 ± 12,6 [20-50]	36 ± 7,6 [25-46]	35,1 ± 17,03 [20-50]	0,622

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean ± SD*), опсег или учесталост (%)

4.1.2. Коморбидитети и системска терапија код пацијената са декубиталним лезијама на оралној слузокожи

У погледу придружених обољења, од укупног броја пацијената 77% је навело присуство неке хроничне болести. Најзаступљенија је била комбинација повишеног крвног притиска са још неком болешћу (обољења штитасте жлезде, обољења срца и крвних судова, плућне болести, болести бубрега, малигнитети) (36%), затим повишени крвни притисак (26%), болести срца (8%), друга обољења (7%), а 23% пацијената није имало коморбидитете. Заступљеност коморбидитета и статистички значајна разлика у погледу присуства придружених обољења по групама приказана је у **Табели 5**. Са друге стране, дистрибуција коморбидитета у односу на пол није показала статистички значајну разлику (**Табела 6.**).

Табела 5. Присуство коморбидитета код пацијената по групама

Коморбидитет	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	<i>p</i> вредност
Без обољења	5 (25%)	7 (35%)	3 (15%)	5 (25%)	3 (15%)	
Хипертензија	4 (20%)	5 (25%)	10 (50%)	6 (30%)	1 (5%)	
Хипертензија и друге болести	8 (40%)	4 (20%)	6 (30%)	8 (40%)	10 (50%)	0,029*
Болести срца	0 (0%)	4 (20%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (15%)	
Друга обољења	3 (15%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	3 (15%)	

Вредности су приказане као апсолутан број и учесталост пацијената са одређеном врстом коморбидитета (%)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (*Pearson Chi-Square* тест)

Табела 6. Дистрибуција коморбидитета у односу на пол пацијената

Коморбидитет	Мушки пол (n=43)	Женски пол (n=57)	p вредност
Без обољења	11 (25,6%)	12 (21%)	0,706
Хипертензија	11 (25,6%)	15 (26,3%)	
Хипертензија и друге болести	13 (30,2%)	23 (40,3%)	
Болести срца	5 (11,6%)	3 (5,3%)	
Друга обољења	3 (7%)	4 (7,1%)	

Вредности су приказане као апсолутан број и учесталост пацијената са одређеном врстом коморбидитета (%)

Чарлсонов индекс коморбидитета (енг. *Charlson Comorbidity Index*, CCI) који је развијен 1987. године постао је најчешће коришћени индекс, и често се сматра златним стандардом за процену коморбидитета у клиничким истраживањима. Средње вредности и стандардна девијација CCI у нашем истраживању приказане су у Табели 7, при чему је статистички значајна разлика постојала између група Третман 2 и Третман 4 (График 1).

Табела 7. Вредности Чарлсонов-ог индекса коморбидитета

	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
CCI	3 ± 2,15	2,7 ± 2,25	2,7 ± 1,38	3,35 ± 1,53	4,3 ± 1,34	0,034*

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean ± SD*)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (*Kruskal-Wallis* тест)

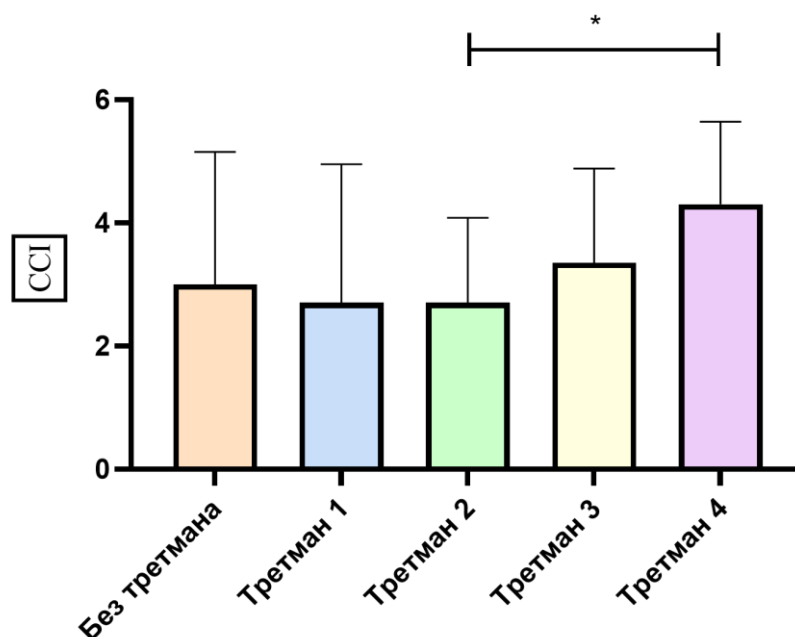


График 1. Вредност CCI међу групама. Статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у вредности CCI постојала је између група Третман 2 и Третман 4; Вредности су приказане као средња вредност \pm стандардна девијација (mean \pm SD); *Статистичка значајност $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc тест)

Резултати системске терапије коју су испитивани пацијенти узимали у последњих годину дана показали су да више од половине пацијената (52%) узима антихипертензивне лекове из групе блокатора ангиотензин конвертујућег ензима – АСЕ инхибитори (енг. *Angiotensin-converting enzyme*, АСЕ), 40 % пацијената узима бета блокаторе, диуретике користи 30 % свих пацијената, лекове из групе блокатора калцијумових канала узима 19 % пацијената, а само 7 % користи друге антихипертензивне лекове.

Готово 33 % пацијената користи антикоагулантне и антиагрегационе лекове, лекове из групе антидепресива узима 17 % пацијената, антилипидне лекове њих 14 %, обољења штитасте жлезде лечи 10 % испитиваних пацијената, витаминске препарате 16 %, док друге лекове (аналгетици, НСАИЛ, инхибитори протонске пумпе, кортикостероиди, бронходилататори, гинко билоба...) користи 31 % укључених пацијената.

У **Табели 8.** приказано је коришћење различите групе лекова у оквиру системске терапије у односу на студијске групе пацијената. Статистички значајна разлика у погледу процентуалне заступљености одређене групе лекова није пронађена, сем код узимања витаминских препарата где је показано да готово у свакој групи већи је број пацијената који не узима витаминске препарате.

Табела 8. Примена системске терапије између група

Група лекова	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
АСЕ инхибитори (да/не)	8/12 (40/60%)	10/10 (50/50%)	12/8 (60/40%)	13/7 (65/35%)	9/11 (45/55%)	0,486
Бета блокатори (да/не)	5/15 (25/75%)	7/13 (35/65%)	11/9 (55/45%)	9/11 (45/55%)	8/12 (40/60%)	0,384
Диуретици (да/не)	5/15 (25/75%)	2/18 (10/90%)	5/15 (25/75%)	10/10 (50/50%)	8/12 (40/60%)	0,06
Блокатори калцијумових канала (да/не)	4/16 (20/80%)	2/18 (10/90%)	6/14 (30/70%)	4/16 (20/80%)	3/17 (15/85%)	0,582
Други антихипертензивни (да/не)	2/18 (10/90%)	1/19 (5/95%)	3/17 (15/85%)	0/20 (0/100%)	0/20 (0/100%)	0,197
Антикоагулантни/ антиагрегацијски лекови (да/не)	7/13 (35/65%)	7/13 (35/65%)	7/13 (35/65%)	6/14 (30/70%)	6/14 (30/70%)	>0,99
Антилипидни лекови (да/не)	2/18 (10/90%)	3/17 (15/85%)	3/17 (15/85%)	2/18 (10/90%)	4/16 (10/90%)	0,884
Лекови за лечење штитасте жлезде (да/не)	4/16 (10/90%)	1/19 (5/95%)	1/19 (5/95%)	1/19 (5/95%)	3/17 (15/85%)	0,349
Антидепресиви (да/не)	4/16 (10/90%)	2/18 (10/90%)	4/16 (10/90%)	3/17 (15/85%)	4/16 (10/90%)	0,889
Витамински препарати (да/не)	7/13 (35/65%)	1/19 (5/95%)	2/18 (10/90%)	0/20 (0/100%)	6/14 (30/70%)	0,006*
Други лекови (аналгетици, НСАИЛ, инхибитори протонске пумпе, кортикостероиди, бронходилататори) (да/не)	7/13 (35/65%)	6/14 (30/70%)	4/16 (10/90%)	7/13 (35/65%)	7/13 (35/65%)	0,811

Вредности су приказане као апсолутан број и учесталост пацијената са одређеном врстом коморбидитета (%)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (Pearson Chi-Square тест)

4.1.3. Клиничке карактеристике пацијената са декубиталним лезијама на оралној слузокожи

Број пацијената који је носио ТП у горњој или доњој или у обе вилице био је већи у групи без третмана (50%) и групама у којима се као локални третман декубиталних лезија користио гел са 0,3% хијалуронском киселином (65%) и гел на бази нане и камилице (55%), док је у другој (45%) и четвртој (50%) групи доминирао број пацијената са горњом или доњом или обема парцијалним протезама. Није постојала статистички значајна разлика у облицима МЗН по групама. Број пацијената и дистрибуција према врсти надокнаде приказан је на **Графику 2**.

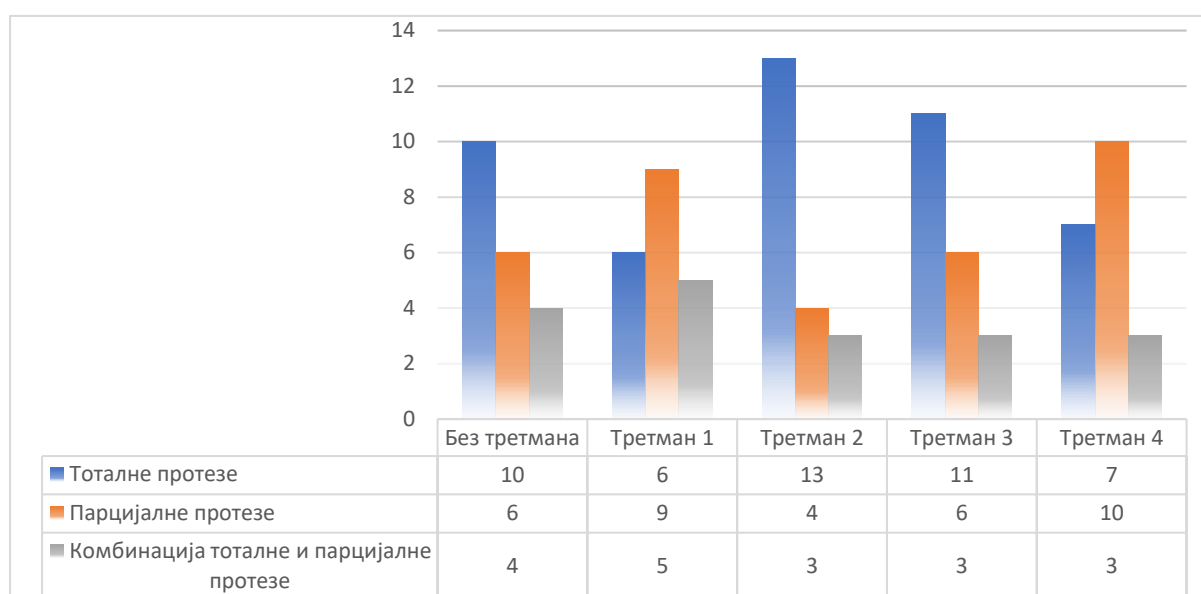


График 2. Дистрибуција пацијената према врсти мобилне зубне надокнаде

Што се броја декубиталних лезија тиче, од укупног броја пацијента већина (45 %) је имала две декубиталне лезије које су се развиле дан након предаје МЗН, 42 % пацијента имало је једну развијену декубиталну лезију, њих 12 % развиле су три, док је само један пацијент имао четири декубиталне лезије. Број пацијената и дистрибуција лезија по групама приказана је на **Графику 3**.

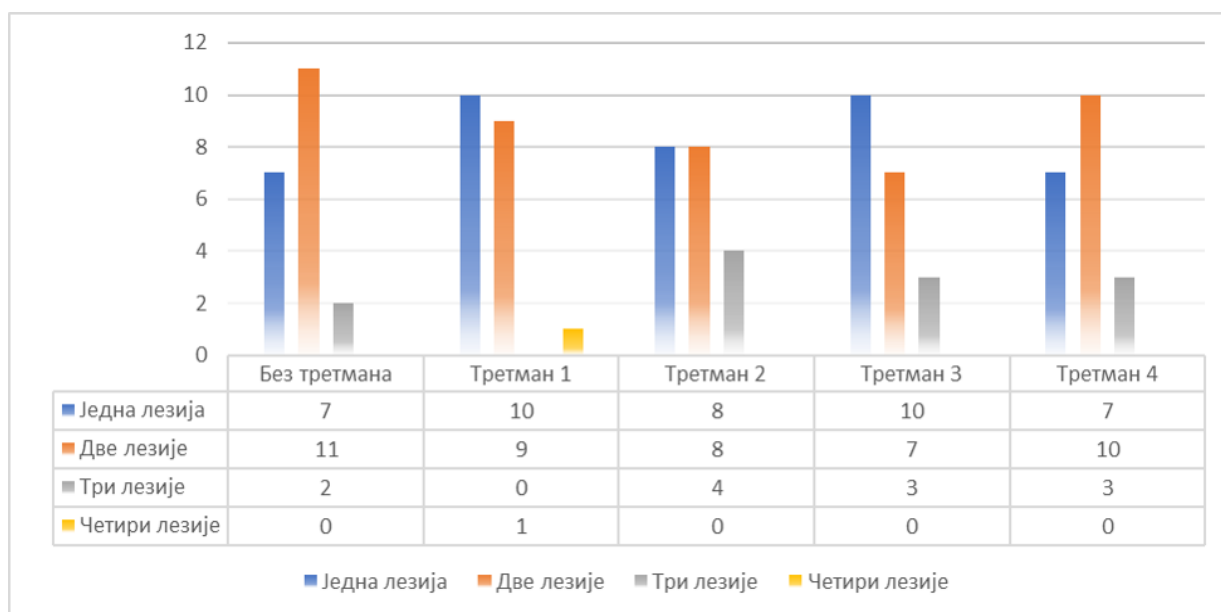


График 3. Број пацијената и дистрибуција лезија по групама

4.1.4. Анализа величине декубиталних лезија у испитиваним групама

Да би се проценио утицај примењених локалних препарата на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже, извршено је фотографисање а затим и мерење сваке лезије која се појавила дан након предаје МЗН, а затим њено праћење 1., 3., 5. и 7. дана на контролним прегледима. Одређене су следеће вредности измерених лезија површина (енг. *Area*), обим (енг. *Perimeter*), највећи пречник (енг. *Major Diameter*) и најмањи пречник (енг. *Minor diameter*) декубиталне лезије.

Вредности праћених параметара за први дан након предаје МЗН пацијентима приказане су у **Табели 9**. Није постојала статистички значајна разлика између испитиваних група за вредности праћених параметара у дану када су се декубиталне лезије појавиле (**Табела 9**. и **График 4**).

Табела 9. Величине декубиталних лезија праћене **првог** дана након предаје МЗН између испитиваних група

Варијабла	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Површина (mm ²)	8,52 ± 5,28	8,93 ± 4,04	8,98 ± 5,84	8,99 ± 8,86	9,13 ± 7,14	0,901
Обим (mm)	13,09 ± 7,32	13,51 ± 5,39	14,51 ± 7,30	13,4 ± 7,51	12,95 ± 6,45	0,931
Највећи пречник (mm)	5,04 ± 2,99	4,75 ± 2,12	5,06 ± 2,59	5,24 ± 3,11	4,71 ± 2,47	0,975
Најмањи пречник (mm)	3,35 ± 2,49	3,11 ± 0,93	2,97 ± 1,56	2,75 ± 1,42	3,02 ± 1,45	0,694

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean* ± *SD*)

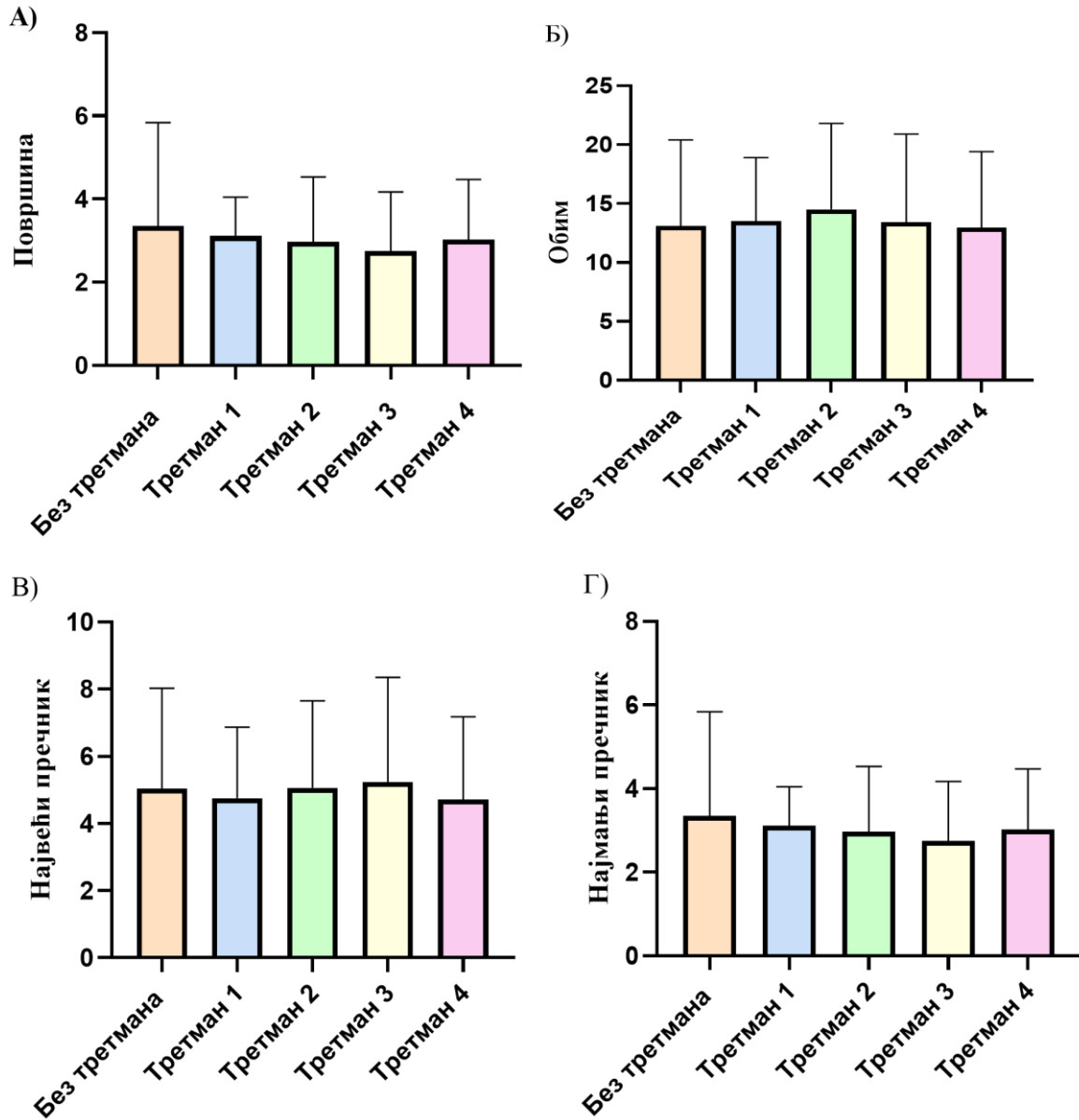


График 4. Вредности површине (А), обима (Б), највећег (В) и најмањег пречника (Г) декубиталних лезија у дану 1. након предаје МЗН; Није било статистичке значајности у измереним вредностима првог дана између испитиваних група; Вредности су приказане у виду средње вредности ± стандардна девијација (*mean ± SD*)

Трећег дана праћења на контролном прегледу након фотографисања лезија и њихове обраде добијене су вредности праћених параметара које су приказане у **Табели 10.** и **Графику 5.** Уочљиво је смањење димензија декубиталних лезија у трећем дану у односу на први, међутим вредности површине, обима, као и највећег и најмањег дијаметра нису се значајно разликовале у групама у којима је локални третман био различит.

Табела 10. Величине декубиталних лезија праћене **трећег** дана након предаје МЗН између испитиваних група

Варијабла	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Површина (mm ²)	6,79 ± 4,38	4,76±2,436	4,03 ± 3,06	5,39 ± 4,63	5,74 ± 4,53	0,340
Обим (mm)	11,62 ± 6,62	9,62 ± 4,06	9,27 ± 4,80	10,49 ± 6,11	9,72 ± 5,25	0,779
Највећи пречник (mm)	4,44 ± 2,69	3,35 ± 1,52	3,39 ± 1,76	4 ± 2,49	3,31 ± 1,76	0,642
Најмањи пречник (mm)	2,95 ± 2,45	2,11 ± 0,74	1,81 ± 0,88	2,1 ± 1,11	2,23 ± 1,10	0,598

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean ± SD*)

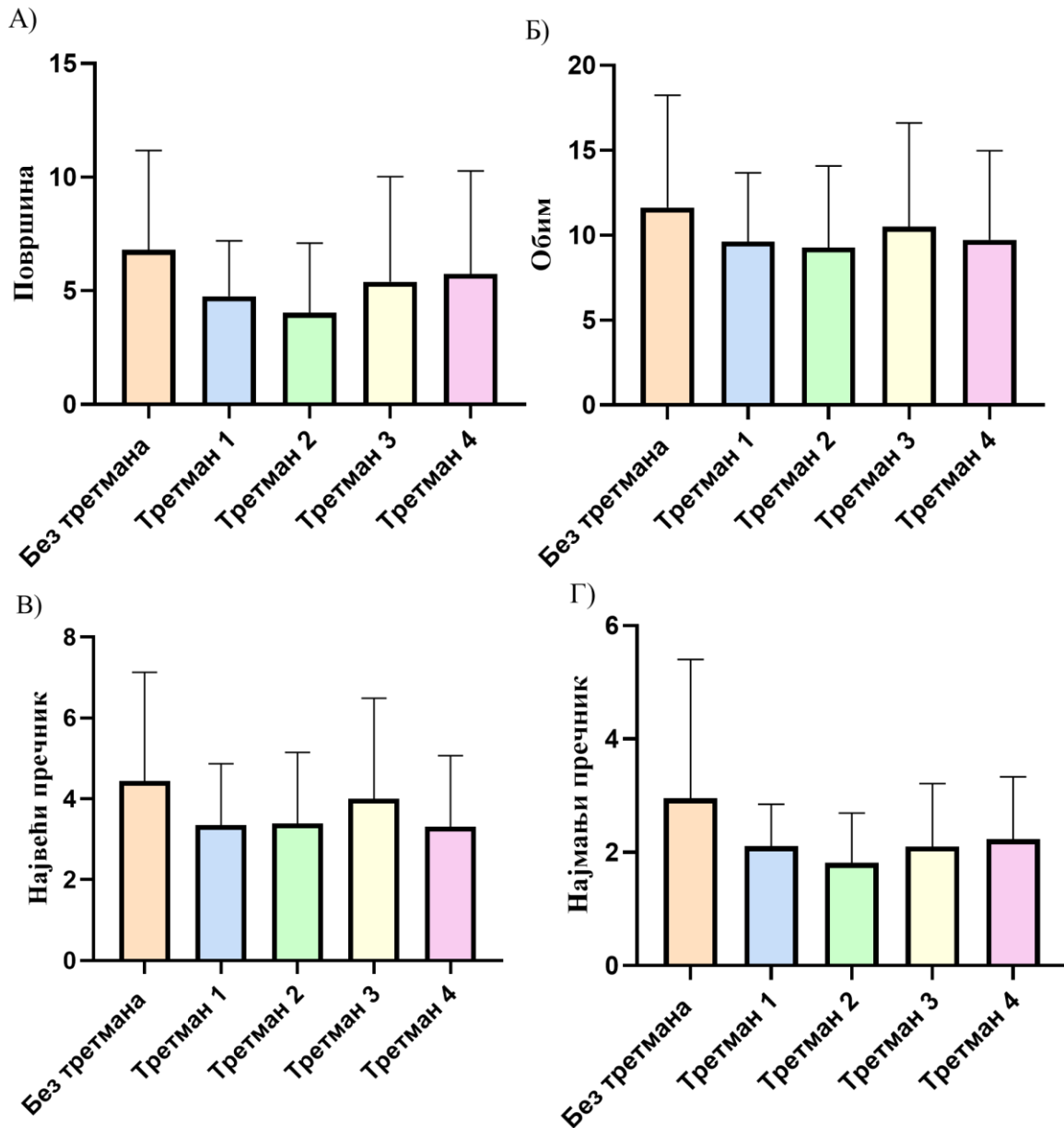


График 5. Вредности површине (А), обима (Б), највећег (В) и најмањег пречника (Г) декубиталних лезија у дану 3. након предаје МЗН; Није било статистичке значајности у измереним вредностима трећег дана између испитиваних група; Вредности су приказане у виду средње вредности \pm стандардна девијација (*mean* \pm *SD*)

Петог дана од предаје МЗН уз преписану локалну терапију декубиталних лезија оралне слузокоже уочен је пад у вредностима праћених параметара, што је било статистички значајно ($p < 0,05$). Значајно ниже вредности површине, највећег и најмањег пречника лезија уочене су у групама Третман 1 и Третман 2, у односу на групу Без третмана, док је вредност обима праћених лезија била статистички значајна само у групи Третман 2 у односу на групу Без третмана. Вредности праћених параметара петог дана од дана предаје МЗН пацијентима приказане су у **Табели 11.** а разлика међу групама дата је на **Графику 6.**

Табела 11. Величине декубиталних лезија праћене петог дана након предаје МЗН између испитиваних група

Варијабла	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	<i>p</i> вредност
Површина (mm²)	4,59 ± 3,23	1,82 ± 1,80	1,44 ± 1,90	2,9 ± 3,13	3,06 ± 2,84	0,004*
Обим (mm)	9,21 ± 5,38	4,34 ± 4,10	4,15 ± 4,58	6,83 ± 5,79	6,19 ± 4,52	0,015*
Највећи пречник (mm)	3,67 ± 2,47	1,49 ± 1,42	1,55 ± 1,65	2,64 ± 2,47	2,17 ± 1,61	0,016*
Најмањи пречник (mm)	2,39 ± 2,27	0,90 ± 0,85	0,68 ± 0,75	1,32 ± 1,0	1,38 ± 0,98	0,002*

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean ± SD*)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (*Kruskal-Wallis* тест)

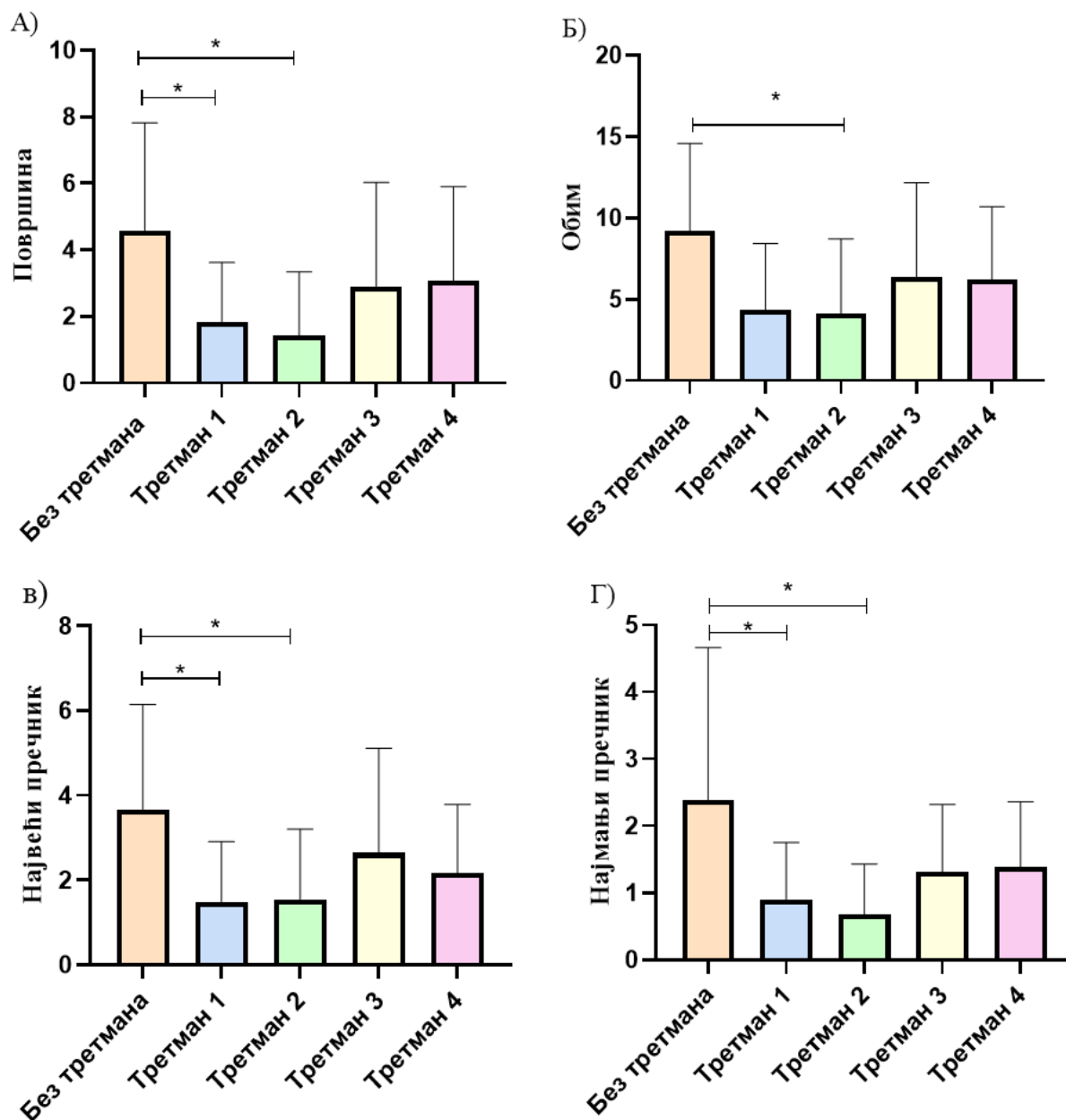


График 6. Вредности површине (А), обима (Б), највећег (В) и најмањег пречника (Г) декубиталних лезија у дану 5. након предаје МЗН; А) Статистички значајно ниже вредности површине лезија ($p < 0,05$) постојале су између групе Без третмана и Третман 1, и групе Без третмана и Третман 2; Б), Значајна разлика ($p < 0,05$) у вредности обима лезија постојала је између групе Без третмана и Третман 2; В) Статистички значајно ниже вредности највећег пречника лезија ($p < 0,05$) постојале су између групе Без третмана и Третман 1, и групе Без третмана и Третман 2; Г) Постојала је значајна разлика ($p < 0,05$) у измереним вредностима најмањег пречника лезија између групе Без третмана и Третман 1, и групе Без третмана и Третман 2; Вредности су приказане у виду средње вредности \pm стандардна девијација ($mean \pm SD$); *Статистичка значајност $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc тест)

Последњег дана праћења (седми дан од предаје МЗН) утврђено је значајно смањење величине лезија у свим групама у односу на групу Без третмана. Површина и обим декубиталних лезија биле су значајно ниже ($p \leq 0,001$) у групама Третман 1 и Третман 2 у односу на групу Без третмана, док између осталих група није постојала статистичка значајност. Са друге стране, највећи и најмањи пречник лезије имали су значајно ниже вредности у групама Третман 1 и Третман 2 у односу на групу Без третмана ($p \leq 0,001$) (График 7.), као и у групама Третман 3 и Третман 4 у односу на групу Без третмана ($p < 0,05$) (График 7.). Вредности праћених параметара добијене седмог дана на контролном прегледу приказане су у Табели 12.

Табела 12. Величине декубиталних лезија праћене седмог дана након предаје МЗН између испитиваних група

Варијабла	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	P вредност
Површина (mm ²)	2,89 ± 2,60	0,52 ± 0,84	0,43 ± 0,91	1,44 ± 2,16	1,22 ± 1,86	<0,001**
Обим (mm)	6,60 ± 4,48	1,58 ± 2,28	1,41 ± 2,65	3,68 ± 5,09	2,94 ± 4,19	0,001**
Највећи пречник (mm)	2,72 ± 2,42	0,55 ± 0,81	0,47 ± 0,86	1,38 ± 1,92	1,08 ± 1,52	<0,001**
Најмањи пречник (mm)	1,88 ± 2,31	0,31 ± 0,49	0,26 ± 0,47	0,59 ± 0,76	0,58 ± 0,78	<0,001**

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean* ± *SD*)

** Статистичка значајност $p \leq 0,001$ (*Kruskal-Wallis* тест)

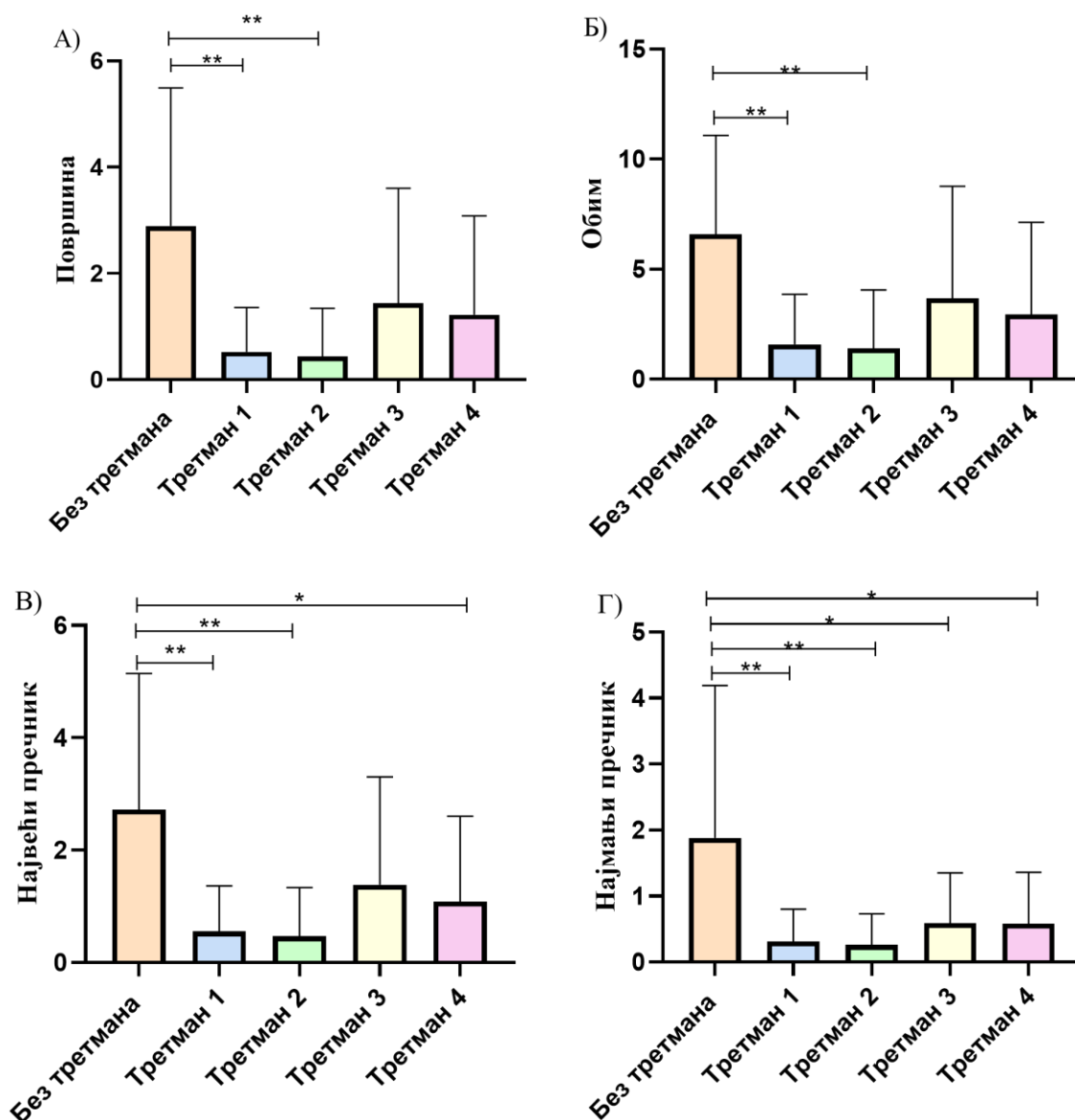


График 7. Вредности површине (А), обима (Б), највећег (В) и најмањег пречника (Г) декубиталних лезија у дану 7. након предаје МЗН; А) Статистички значајно ниже вредности површине лезија ($p \leq 0,001$) постојале су између групе Без третмана и Третман 1, и групе Без третмана и Третман 2; Б), Значајна разлика ($p \leq 0,001$) у вредности обима лезија постојала је између групе Без третмана и Третман 1, као и група Без третмана и Третман 2; В) Статистички значајно ниже вредности највећег пречника лезија ($p < 0,05$) постојале су између групе Без третмана и Третман 4, ($p \leq 0,001$) између групе Без третмана и Третман 1, као и група Без третмана и Третман 2; Г) Постојала је значајна разлика ($p < 0,05$) у измереним вредностима најмањег пречника лезија између групе Без третмана и Третман 3, и групе Без третмана и Третман 4, док је разлика ($p \leq 0,001$) постојала између група Без третмана и Третман 1 и група Без третмана и Третман 2; Вредности су приказане у виду средње вредности \pm стандардна девијација ($mean \pm SD$); *Статистичка значајност $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc тест); **Статистичка значајност $p \leq 0,001$ (Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc тест)

Поред мерења величине декубиталних лезија, а ради процене колико је примењена локална терапија била ефикасна у зарастању декубиталних лезија, праћен је број пацијената у свакој групи код којих су развијене лезије биле потпуно епителизоване и ког дана у периоду праћења је уочена епителизација (Табела 13).

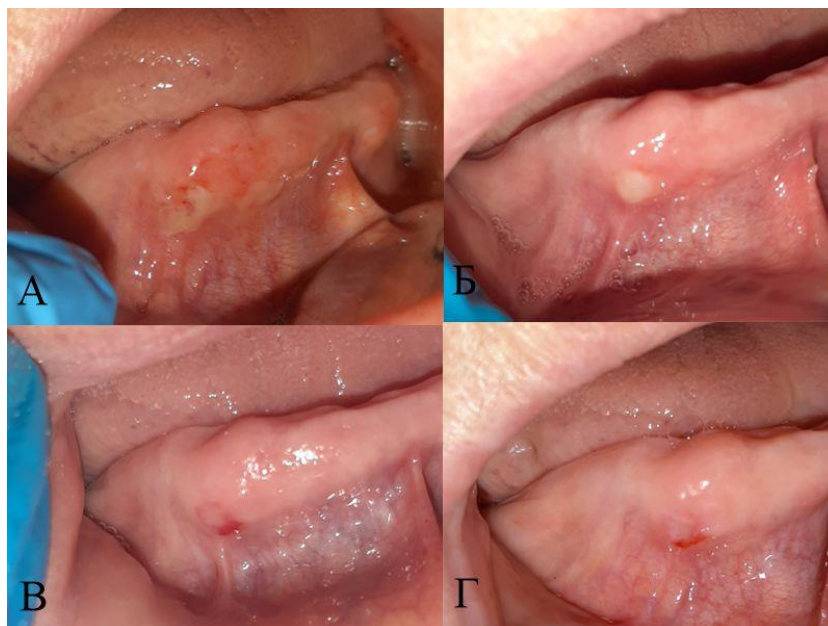
Табела 13. Број пацијената код којих су декубиталне лезије епителизоване у периоду праћења од седам дана

Епителизоване лезије (број пацијената)	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Дан 3	0	0	0	0	0	/
Дан 5	0	8 (40%)	8 (40%)	7 (35%)	6 (30%)	0,028*
Дан 7	4 (20%)	13 (65%)	15 (75%)	12 (60%)	12 (60%)	0,006*

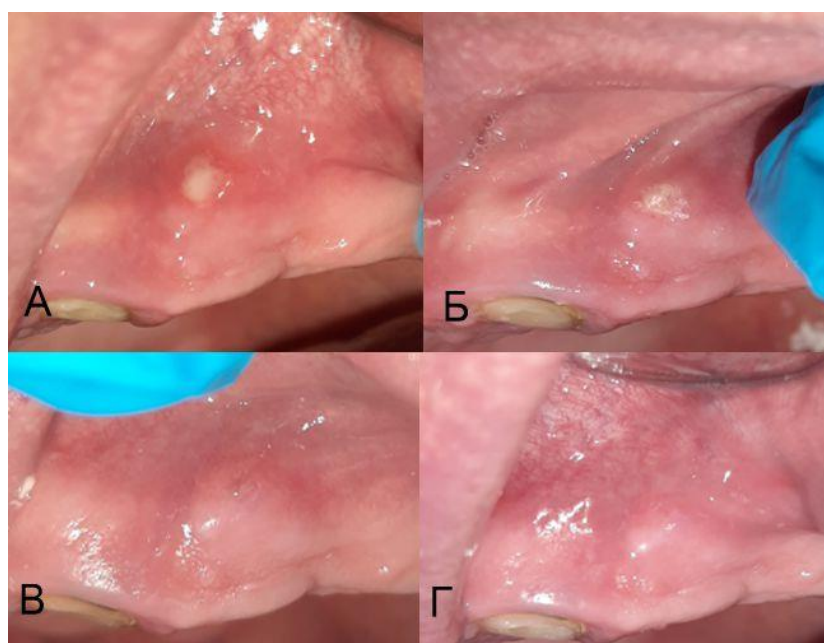
Вредности су приказане као апсолутан број и учесталост пацијената са епителизованим лезијама (%)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (Pearson Chi-Square тест)

На **сликама 5. и 6.** приказан је клинички ток зарастања лезија код пацијената који нису имали специфичну терапију (Без третмана) (**Слика 5.**) и пацијената код којих је коришћен гел на бази 0,3% хијалуронске киселине (Третман 2) (**Слика 6.**). Клинички приказ пацијената из групе Третман 2 дат је из разлога што је највећи проценат зараслих лезија у седмом дану запажен управо у овој групи.



Слика 5. Клинички приказ декубиталне лезије која није третирана специфичном локалном терапијом; А) први дан након предаје МЗН; Б) трећи дан праћења; В) пети дан праћења; Г) седми дан праћења



Слика 6. Клинички приказ декубиталне лезије третиране локалним препаратом на бази 0,3 % НА; А) први дан након предаје МЗН; Б) трећи дан праћења; В) пети дан праћења; Г) седми дан праћења

4.1.5. Фактори који утичу на зарастање декубиталних лезија - резултати униваријанте и мултиваријантне бинарне логистичке регресије

Повезаност студијских варијабли са зарастањем декубиталних лезија (бинарни исход: да или не) тестирана је униваријантним и мултиваријантним бинарним логистичким регресијама. Мултиваријантни модели (један за дан 5., а други за дан 7. третирања лезија) формиран су методом биолошког расуђивања почевши од највероватнијих предиктора: врста третмана, године старости, навике – пушење, конзумирање алкохола, конзумирање кафе и чаја, системска терапија антихипертензивним лековима (диуретици), антикоагулансима или антиагрегационим лековима, суплементација витаминских препарата и терапија другим лековима (НСАИЛ, кортикостероиди, аналгетици, инхибитори протонске пуме, броходилататори, гинко билоба и други). Претпоставке о бинарном исходу (зарасла лезија или не), независност опсервација, одсуство мултиколинеарности (фактор инфлације варијансе - VIF испод 2 за све предикторе), без екстремних одступања и довољно велики узорак испуњени су у обе методе.

Коначни модели бинарне логистичке регресије укључивали су варијабле приказане у Табели 14. и Табели 15. и задовољавајуће су одговарали подацима (*Cox & Snell R Square* = 0,199; *Nagelkerke R square* = 0,280 и *Hosmer and Lemeshow Test p* = 0,109 за дан 5., док је за дан 7. износило *Cox & Snell R Square* = 0,261; *Nagelkerke R square* = 0,351 и *Hosmer and Lemeshow Test p* = 0,865).

Табела 14. Утицај фактора на зарастање декубиталних лезија - модел бинарне логистичке регресије за дан 5.

Предиктори	OR ^a	95% CI ^a	<i>P</i> вредност	OR ^b	95% CI ^a	<i>p</i> вредност
Третман	1,403	1,023-1,923	0,035*	1,735	1,151-2,614	0,008*
Старост	0,956	0,908-1,007	0,088	0,940	0,880-1,003	0,060
Пушење	0,728	0,449-1,181	0,199	0,432	0,228-0,821	0,010*
Конзумирање кафе	1,278	0,624-2,616	0,502	1,589	0,661-3,777	0,304
Конзумирање чаја	0,905	0,468-1,746	0,765	0,819	0,354-1,893	0,641
Конзумирање алкохола	0,811	0,434-1,519	0,513	1,187	0,555-2,537	0,658
Антихипертензивни – диуретици	0,743	0,287-1,922	0,540	0,336	0,096-1,174	0,087
Антикоагулантни/ антиагрегацијски лекови	1,444	0,595-3,502	0,417	1,885	0,669-5,312	0,231
Витамински суплементи	0,271	0,058-1,274	0,098	0,228	0,43-1,227	0,085
Други лекови	1,347	0,547-3,318	0,516	2,219	0,724-6,795	0,163

^aOR - Odds ratio (crude); CI- Confidence interval; ^bOR - Odds ratio (adjusted); * Статистичка значајност $p < 0,05$

Табела 15. Утицај фактора на зарастање декубиталних лезија - модел бинарне логистичке регресије за дан 7.

Предиктори	OR ^a	95% CI ^a	<i>p</i> вредност	OR ^b	95% CI ^a	<i>p</i> вредност
Третман	1,470	1,090-1,981	0,012*	1,197	1,329-2,925	0,001*
Старост	0,964	0,918-1,012	0,135	0,927	1,047-12,082	0,025*
Пушење	0,874	0,559-1,368	0,557	0,366	0,180-0,747	0,006*
Конзумирање кафе	1,086	0,585-2,017	0,794	1,513	0,668-3,431	0,321
Конзумирање чаја	0,998	0,538-1,850	0,995	0,918	0,418-2,018	0,832
Конзумирање алкохола	1,073	0,607-1,898	0,808	2,028	0,934-4,400	0,074
Антихипертензивни – диуретици	0,425	0,178-1,016	0,050*	0,107	0,027-0,420	0,001*
Антикоагулантни/ антиагрегацијски лекови	0,974	0,419-2,266	0,952	1,285	0,451-3,661	0,639
Витамински суплементи	0,369	0,122-1,113	0,077	0,315	0,081-1,233	0,097
Други лекови	1,483	0,618-3,560	0,377	3,556	1,047-12,082	0,042*

^aOR - Odds ratio (crude); CI- Confidence interval

^bOR - Odds ratio (adjusted)

* Статистичка значајност $p < 0,05$

На основу резултата бинарне логистичке регресионе анализе показано је да су у петом дану значајан утицај на зарастање декубиталних лезија показали третман лезија (поспешује зарастање лезија $B = 0,551$; $p < 0,05$) и пушење које негативно утиче на зарастање лезија ($B = - 0,839$; $p < 0,05$). Такође, посматрано самостално једино је третман у петом дану имао позитиван утицај на зарастање лезија ($B = 0,339$; $p < 0,05$).

Седмог дана праћења утврђено је да фактори који у међусобној комбинацији могу да поспеше зарастање декубиталних лезија јесу третман локалним препаратима ($B = 0,679$; $p < 0,05$) и дејство других лекова (аналгетици, НСАИЛ, кортикостероиди, инхибитори протонске пумпе, бронходилататори) ($B = 1,269$; $p < 0,05$) које пацијенти узимају као део своје системске терапије. За разлику од њих статистички значајне вредности фактора који могу да успоре зарастање лезија имали су године старости ($B = - 0,076$; $p < 0,05$), пушење ($B = - 1,005$; $p < 0,05$), као и узимање антихипертензивних лекова из групе диуретика ($B = - 2,235$; $p < 0,05$). Фактор који самостално може да поспеше зарастање у дану 7. јесте третман ($B = 0,385$; $p < 0,05$), док диуретици самостално могу негативно утицати на зарастање ($B = - 0,855$; $p < 0,05$).

4.1.6. Квалитет живота код пацијената са декубиталним лезијама оралне слузокоже

Да би проценили квалитет живота код пацијената који су за третман декубиталних лезија развијених након предаје МЗН користили различите препарате са локалним дејством, али и за процену степена адаптације на нове протезе, коришћен је ОНIP-EDENT упитник који су пацијенти попуњавали месец дана од предаје надокнада.

Резултати укупног скорa ОНIP-EDENT упитника, као и скорa различитих домена који указују на одређену врсту адаптације на присуство протеза дате су у Табели 16.

Табела 16. Вредности скорa различитих домена и укупног скорa ОНIP-EDENT упитника између испитиваних група

Домен	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Функционална ограничења	3,90 ± 1,97 [0-7]	2,50 ± 1,43 [0-5]	2,70 ± 1,52 [0-6]	3,05 ± 1,90 [0-6]	2,60 ± 1,76 [0-6]	0,123
Физичка бол	5,85 ± 3,08 [0-11]	2,70 ± 2,58 [0-7]	2,45 ± 2,46 [0-7]	3,10 ± 2,88 [0-7]	3,60 ± 2,90 [0-9]	0,005*
Психолошка нелагодност	2,65 ± 1,56 [0-5]	1,55 ± 1,36 [0-4]	1,50 ± 1,32 [0-5]	2,10 ± 1,33 [0-4]	2,05 ± 1,54 [0-5]	0,92
Физичка инвалидност	5,85 ± 2,54 [0-10]	3,60 ± 1,87 [0-6]	4,00 ± 2,29 [0-8]	4,70 ± 2,23 [0-8]	4,30 ± 2,15 [0-8]	0,041*
Психолошка инвалидност	3,40 ± 1,93 [0-7]	2,20 ± 1,51 [0-5]	1,85 ± 1,31 [0-4]	3,05 ± 1,90 [0-6]	2,60 ± 1,76 [0-5]	0,031*
Социјална инвалидност	2,40 ± 1,43 [0-5]	1,45 ± 0,83 [0-3]	1,35 ± 1,34 [0-4]	2,10 ± 0,91 [1-4]	2,00 ± 1,07 [0-4]	0,032*
Хендикеп	1,80 ± 1,58 [0-5]	0,95 ± 1,19 [0-3]	1,05 ± 1,39 [0-4]	1,25 ± 1,55 [0-5]	0,95 ± 1,19 [0-3]	0,384
Укупан скор ОНIP-EDENT	25,85 ± 8,46 [8-43]	14,95 ± 5,47 [5-28]	14,90 ± 6,62 [2-30]	19,50 ± 6,37 [11-30]	18,10 ± 6,46 [5-31]	< 0,001**

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean* ± *SD*)

* Статистичка значајност $p < 0,05$ (*Kruskal-Wallis* тест)

** Статистичка значајност $p < 0,001$ (*Kruskal-Wallis* тест)

Користећи *Bonferroni post hoc* анализу резултата показано је да постоји статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у домену физичке боли између групе Без третмана ($5,85 \pm 3,08$) у односу на групу Третман 1 ($2,70 \pm 2,58$) и групу Третман 2 ($2,45 \pm 2,46$). Домен физичке инвалидности имао је ниже вредности ($p < 0,05$) у групи Третман 1 ($3,60 \pm 1,87$) у односу на групу Без третмана ($5,85 \pm 2,54$). У доменима психолошке и

социјалне инвалидности постојала је уочљива разлика ($p < 0,05$) али *post hoc* анализа није показала значајну разлику између појединачних група.

Укупан скор ОНIP-EDENT упитника показао је да је квалитет живота код пацијената са новим зубним протезама, код којих су након предаје надокнаде развијене декубиталне лезије, бољи уколико су пацијенти за третман ових лезија користили неки од локалних препарата у односу на пацијенте којима су протезе само механички кориговане. *Bonferoni post hoc* анализа је показала да је статистички значајна разлика ($p < 0,001$) постојала између група Без третмана и Третман 1, и групе Без третмана и Третман 2 (График 8).

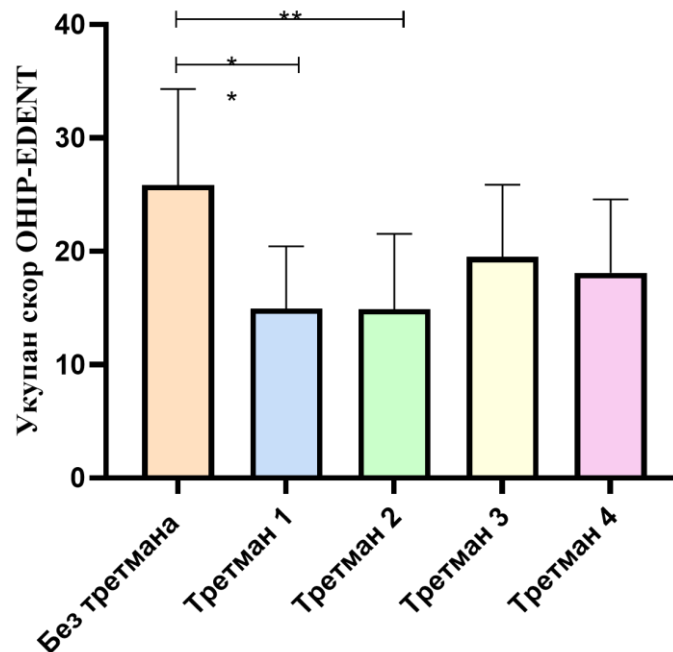


График 8. Вредности укупног скорa ОНIP-EDENT упитника између испитиваних група након месец дана од предаје МЗН; Статистички значајно ниже вредности укупног скорa ($p < 0,001$) постојале су између групе Без третмана и Третман 1, и групе Без третмана и Третман 2; Вредности су приказане у виду средње вредности ± стандардна девијација (*mean ± SD*); **Статистичка значајност $p < 0,001$ (*Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc* тест)

За процену адаптације и осећаја бола услед развоја декубиталних лезија и након примене одређеног локалног препарата за третирање лезија, коришћен је скор домена физичке боли из упитника ОНIP-EDENT који је мерен на контролним прегледима у данима 1., 3., 5., и 7. након предаје МЗН. Вредности скорa за домен физичке боли приказане су у Табели 17.

Табела 17. Вредности скорa домена физичке боли на контролним прегледима (1., 3., 5., 7. дан) између испитиваних група

Домен Физичка бол	Без третмана (n=20)	Третман 1 (n=20)	Третман 2 (n=20)	Третман 3 (n=20)	Третман 4 (n=20)	p вредност
Дан 1	11,80 ± 1,20 [8-13]	10,15 ± 1,46 [8-14]	10,90 ± 1,62 [8-15]	10,82 ± 1,36 [9-14]	11,90 ± 1,48 [9-14]	0,001**
Дан 3	10,85 ± 1,39 [8-13]	8,80 ± 1,24 [6-11]	9,35 ± 1,42 [7-12]	10,30 ± 1,38 [9-13]	10,90 ± 1,45 [8-14]	< 0,001**
Дан 5	9,95 ± 1,28 [8-13]	7,25 ± 1,74 [5-11]	5,75 ± 1,92 [3-9]	8,75 ± 1,68 [5-12]	9,60 ± 1,31 [7-12]	< 0,001**
Дан 7	8,30 ± 1,98 [4-11]	5,30 ± 2,27 [2-10]	3,15 ± 2,16 [0-8]	7,00 ± 1,89 [4-12]	7,90 ± 2,07 [5-12]	< 0,001**

Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација (*mean* ± *SD*), опсег

** Статистичка значајност $p \leq 0,001$ (*Kruskal-Wallis* тест)

Статистичка значајност у вези са присуством/одсуством или смањењем осећаја бола изазваног присуством декубиталних лезија, проверена је *Bonferoni post hoc* анализом и утврђена је у сваком дану праћења, с тим што је иста постојала између одређених група што је приказано на [Графику 9](#).

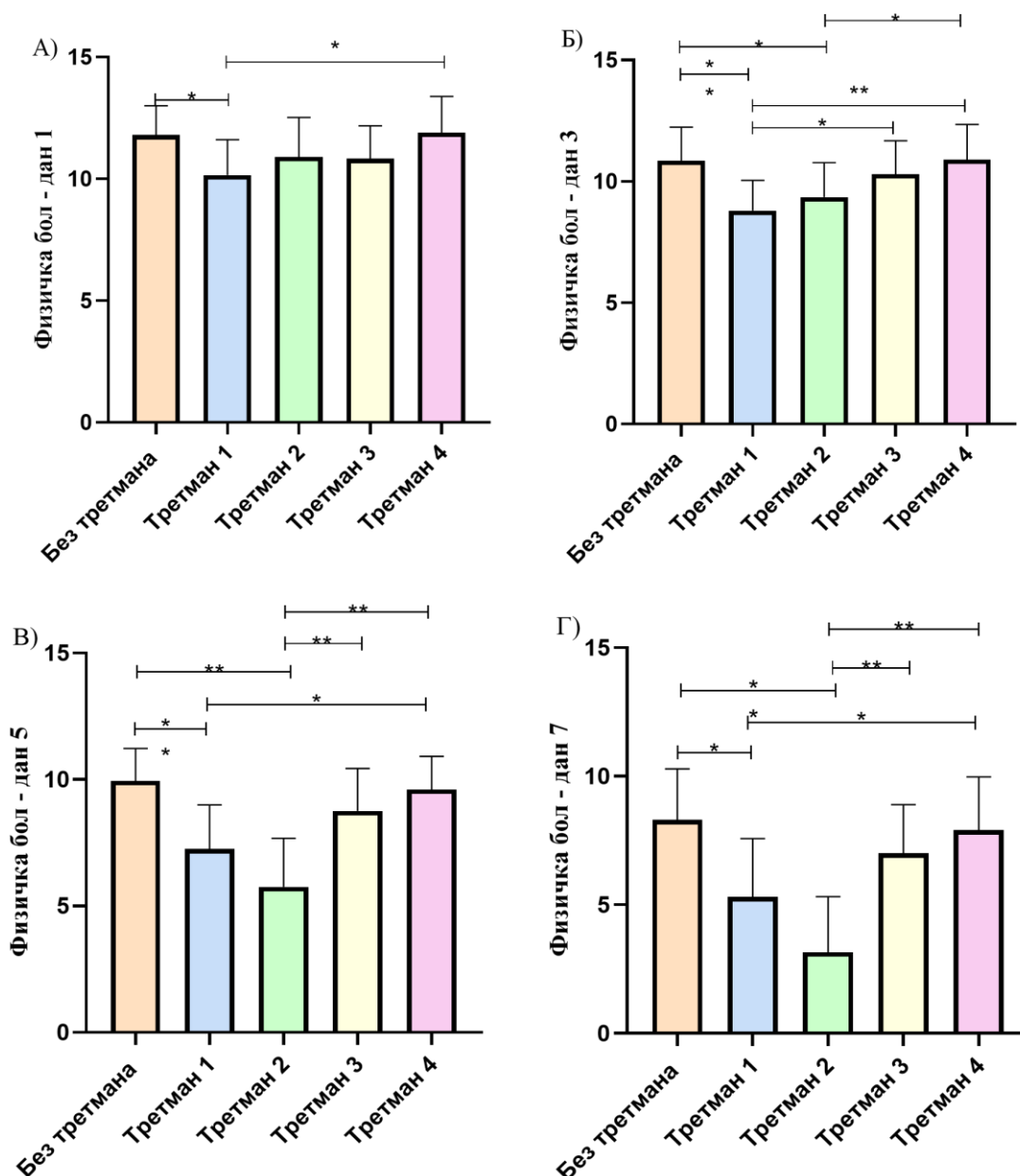


График 9. Вредности скова из домена Физичка бол упитника OHIP-EDENT у првом (А), трећем (Б), петом (В) и седмом (Г) дану након предаје МЗН; А) Ниже вредности ($p < 0,05$) скова физичког бола постојале су између групе Без третмана и Третман 1, и групе Третман 1 и Третман 4; Б), Зачајна разлика ($p < 0,05$) у вредности скова физичког бола постојала је између групе Без третмана и Третман 2, групе Третман 1 и Третман 3 и групе Третман 2 и Третман 4; док је значајна разлика ($p \leq 0,001$) постојала између групе Без третмана и Третман 1 и групе Третман 4; В) Статистички значајно ниже вредности скова физичког бола ($p < 0,05$) постојале су у групи Третман 1 у односу на Третман 4, док су ниже вредности ($p \leq 0,001$) такође утврђене код групе Третман 1 у односу на пацијенте Без третмана, затим у групи Третман 2 у односу на групу Без третмана и групу Третман 3; Г) Постојала је значајна разлика ($p < 0,05$) у вредностима скова физичког бола између групе Без третмана и Третман 1, и групе Третман 1 и Третман 4, док је разлика ($p \leq 0,001$) постојала између група Без третмана и Третман 2 и група Третман 2 и Третман 3; Вредности су приказане у виду средње вредности \pm стандардна девијација ($mean \pm SD$); *Статистичка значајност $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc тест); **Статистичка значајност $p \leq 0,001$ (Kruskal-Wallis, Bonferoni post hoc тест)

Генерализовани модел мултиваријантне анализе примењен је за процену линеарне повезаности квалитета живота пацијената са МЗН са факторима који се односе на третман декубиталних лезија, пол и пушење, уз континуалне предикторске варијабле - старост пацијената и присуства коморбидитета (CCI). Резултати ове анализе показали су да је статистички значајна разлика тј. бољи квалитет живота био повезан са локалним третманом декубиталних лезија ($p \leq 0,001$), и то код примена препарата на бази НА (Третман 1 ($p = 0,000$) и Третман 2 ($p = 0,001$)) у односу на пацијенте без специфичне локалне терапије, док није било статистички значајне разлике у осталим групама.

Остали фактори (пол, пушење) нису показали значајну повезаност са квалитетом живота код пацијената са МЗН. Такође, старост и CCI нису се показали као статистички значајне коваријанте које би имале утицај на повезаност квалитета живота пацијената са МЗН са поменутиим факторима.

4.2. Карактеристике популације у другом делу истраживања

У другом делу истраживања узорак је био сачињен од 200 пацијената који су били збринуте неким обликом МЗН у горњој и/или доњој вилици, у трајању од минимално месец дана.

4.2.1. Социо-демографске и клиничке карактеристике пацијената

У узорку пацијената који су били збринуте неким обликом МЗН укупно је било 86 (43%) мушког и 114 (57%) пацијената женског пола, просечна старост свих пацијената износила је $66,9 \pm 10,3$ година.

Основне социо-демографске карактеристике пацијената приказане су у **Табели 18**.

Табела 18. Основне карактеристике пацијената (n=200)

Карактеристика	Средња вредност \pm стандардна девијација; Медијана (опсег) или учесталост
Пол (мушки/женски)	86/114 (43%/57%)
Старост (године)	$66,96 \pm 10,28$ 68 [32-91]
Телесна маса (кг)	$78,02 \pm 13,85$ 79 [46-115]
Образовање	19 (9,5%) Основно 115 (57,5%) Средње 66 (33%) Високо
Радни статус	57 (28,5%) Запослен 25 (12,5%) Незапослен 118 (59%) Пензионер

Већину пацијента чиниле су особе женског пола (57 %), а просечна старост је износила $66,96 \pm 10,28$ година. Највећи број пацијената је имало средње образовање (57,5 %), док више од половине испитиваних пацијената (59 %) били су пензионери у моменту учешћа у студију.

Клиничке карактеристике (системске болести – ССИ, системска терапија) и навике пацијената из другог дела истраживања приказане су у **Табели 19**.

Табела 19. Клиничке карактеристике и навике пацијената (n=200)

Варијабла/карактеристика	Средња вредност \pm стандардна девијација; Медијана (опсег) или учесталост
Пушење	63 (31,5%)
Пушач	45 (22,5%)
Бивши пушач	92 (46%)
Непушач	
Просечан број попушених цигарета у току дана	$18,24 \pm 8,53$ 20 [2-40]
Конзумирање алкохола да/не	73/127 (36%/64%)
Конзумирање кафе да/не	169/31 (84,5%/15,5%)
Просечан број попијених кафа у току дана	$2,42 \pm 1,25$ 2 [1-8]
ССИ	$3,74 \pm 1,69$ 4 [1-9]
Просечан број година трајања болести	$13,59 \pm 10,31$ 10 [1-50]
Системска терапија – антихипертензивни лекови	123/200 (61,5%)
Системска терапија – антидијабетици	42/200 (21%)
Системска терапија – антикоагулантни/антиагрегацијски лекови	41/200 (20,5%)
Системска терапија – антидепресиви	17/200 (8,5%)
Системска терапија – лекови за лечење болести штитасте жлезде	17/200 (8,5%)
Системска терапија – остали лекови (аналгетици, НСАИЛ, кортикостероиди, бронходилататори, витамински суплементи...)	66/200 (33%)

У погледу навика, већина испитиваних пацијената били су непушачи (46 %), мање је било пушача (31,5 %), а најмањи је проценат бивших пушача (22,5 %). Алкохол конзумира 36 % испитиваних пацијената, док готово 84,5 % конзумира кафу, бар једну шољицу дневно.

ССИ ($3,74 \pm 1,69$) указује да већина испитаника има неку од хроничних обољења, а када је у питању узимање системске терапије у последњих годину дана, више од половине пацијената (61,5 %) због повишеног крвног притиска узима антихипертензивне лекове. Такође око 33 % пацијената узима неке друге лекове у оквиру редовне терапије а који се односе на лекове за ублажавање болова или запаљенских процеса у телу, лекови који се користе за лечење плућних или бубрежних обољења, као и редовно узимање витаминских суплемената.

4.2.2. Резултати тестирања поузданости упитника

Упитници ОHRQoL-DW, PDT-ОHQoL и ERQ на испитиваној популацији тестирани су три пута, први и трећи пут када су истраживачи испитивали пацијенте а други пут су пацијенти сами попуњавали упитнике. Резултати одговора у виду средње вредности \pm стандардне девијације након сваког попуњавања сва три упитника дати су у **Табелама 20, 21 и 22**.

Табела 20. Резултати средњих вредности и стандардне девијације одговора на питања из упитника OHRQoL-DW након првог, другог и трећег тестирања (одговори су били оцењени од 1 до 5 на Ликертовој скали)

Питање	Први пут	Други пут	Трећи пут
Питање 1	4,12 ± 1,25	4,08 ± 1,25	4,14 ± 1,24
Питање 2	4,31 ± 1,11	4,25 ± 1,19	4,27 ± 1,15
Питање 3	3,37 ± 1,41	3,88 ± 3,89	3,72 ± 3,90
Питање 4	3,53 ± 1,48	3,82 ± 1,33	3,65 ± 1,42
Питање 5	4,08 ± 1,32	4,18 ± 1,27	4,17 ± 1,25
Питање 6	3,12 ± 1,54	3,22 ± 1,45	3,15 ± 1,53
Питање 7	2,79 ± 1,38	3,01 ± 1,44	2,88 ± 1,41
Питање 8	4,08 ± 1,28	4,07 ± 1,30	4,16 ± 1,22
Питање 9	4,54 ± 0,92	4,35 ± 1,15	4,57 ± 0,89
Питање 10	4,44 ± 0,93	4,40 ± 1,03	4,50 ± 0,94
Питање 11	4,39 ± 1,06	4,34 ± 1,11	4,31 ± 1,09
Питање 12	4,47 ± 1,04	4,28 ± 1,20	4,36 ± 1,15
Питање 13	4,52 ± 1,03	4,44 ± 1,10	4,46 ± 1,11
Питање 14	4,30 ± 1,11	4,37 ± 1,07	4,30 ± 1,39
Питање 15	4,15 ± 1,27	4,18 ± 1,23	4,02 ± 1,35
Питање 16	3,94 ± 1,33	3,99 ± 1,25	3,93 ± 1,30
Питање 17	4,57 ± 0,94	4,75 ± 3,63	4,55 ± 0,95
Питање 18	4,57 ± 0,96	4,53 ± 0,93	4,57 ± 0,94
Питање 19	4,29 ± 1,17	4,35 ± 1,08	4,30 ± 1,18
Питање 20	4,22 ± 0,96	4,31 ± 0,97	4,18 ± 0,99
Питање 21	4,83 ± 0,51	4,78 ± 0,63	4,84 ± 0,49
Питање 22	4,65 ± 0,78	4,67 ± 0,76	4,67 ± 0,72
Питање 23	4,61 ± 0,75	4,60 ± 0,79	4,59 ± 0,76
Питање 24	4,70 ± 0,73	4,63 ± 0,81	4,69 ± 0,75
Питање 25	4,75 ± 0,62	4,72 ± 0,73	4,75 ± 0,62
Питање 26	3,60 ± 1,43	3,81 ± 1,34	3,64 ± 1,39
Питање 27	4,33 ± 1,01	4,29 ± 1,06	4,35 ± 1,03
Питање 28	4,45 ± 0,92	4,48 ± 0,90	4,49 ± 0,87
Питање 29	4,34 ± 0,98	4,40 ± 0,95	4,38 ± 0,95

Табела 21. Резултати средњих вредности и стандардне девијације одговора на питања из упитника PDT-ОНQoL након првог, другог и трећег тестирања (одговори су били оцењени од 1 до 5 на Ликертовој скали)

Питање	Први пут	Други пут	Трећи пут
Питање 1	3,21 ± 1,03	3,19 ± 1,07	3,26 ± 1,02
Питање 2	4,26 ± 0,98	4,12 ± 0,98	4,24 ± 0,94
Питање 3	4,22 ± 0,99	4,18 ± 1,00	4,23 ± 1,01
Питање 4	3,73 ± 1,20	3,89 ± 1,14	3,89 ± 1,10
Питање 5	4,73 ± 0,78	4,64 ± 0,78	4,71 ± 0,79
Питање 6	4,74 ± 0,69	4,69 ± 0,72	4,76 ± 0,66
Питање 7	3,78 ± 1,06	3,76 ± 1,06	3,78 ± 1,02
Питање 8	4,66 ± 0,67	4,63 ± 0,67	4,63 ± 0,68
Питање 9	4,47 ± 0,94	4,49 ± 0,80	4,55 ± 0,79
Питање 10	3,62 ± 1,18	3,70 ± 1,19	3,71 ± 1,16
Питање 11	4,15 ± 1,17	4,10 ± 1,17	4,16 ± 1,15
Питање 12	4,69 ± 0,75	4,63 ± 0,82	4,74 ± 0,67
Питање 13	4,73 ± 0,60	4,67 ± 0,68	4,70 ± 0,64
Питање 14	4,38 ± 0,98	4,36 ± 0,98	4,36 ± 0,99
Питање 15	4,74 ± 0,65	4,68 ± 0,76	4,75 ± 0,65
Питање 16	4,06 ± 1,44	4,16 ± 1,28	4,13 ± 1,36
Питање 17	4,62 ± 0,82	4,55 ± 0,86	4,63 ± 0,76
Питање 18	4,79 ± 0,55	4,71 ± 0,70	4,77 ± 0,56
Питање 19	4,67 ± 0,70	4,59 ± 0,83	4,58 ± 0,77
Питање 20	3,80 ± 1,13	3,86 ± 1,11	3,89 ± 1,03
Питање 21	4,51 ± 0,93	4,57 ± 0,89	4,58 ± 0,86
Питање 22	4,63 ± 0,83	4,58 ± 0,84	4,64 ± 0,78
Питање 23	4,77 ± 0,60	4,73 ± 0,66	4,79 ± 0,57
Питање 24	4,25 ± 0,99	4,25 ± 1,03	4,23 ± 1,01
Питање 25	4,81 ± 0,52	4,84 ± 0,46	4,84 ± 0,47
Питање 26	4,92 ± 0,37	4,85 ± 0,48	4,92 ± 0,35
Питање 27	4,31 ± 1,03	4,28 ± 1,00	4,31 ± 0,98
Питање 28	4,50 ± 0,95	4,50 ± 0,82	4,52 ± 0,85
Питање 29	4,01 ± 1,16	4,37 ± 0,91	4,10 ± 1,07
Питање 30	4,04 ± 1,15	4,22 ± 1,02	4,16 ± 1,02
Питање 31	4,72 ± 0,73	4,73 ± 0,72	4,76 ± 0,67

Табела 22. Резултати средњих вредности и стандардне девијације одговора на питања из упитника ERQ након првог, другог и трећег тестирања (одговори су били оцењени на скали од 1 до 7)

Питање	Први пут	Други пут	Трећи пут
Питање 1	2,77 ± 2,07	2,77 ± 2,07	2,77 ± 2,05
Питање 2	4,52 ± 2,06	4,40 ± 2,06	4,46 ± 2,01
Питање 3	4,97 ± 2,00	4,88 ± 2,05	4,90 ± 1,99
Питање 4	3,02 ± 2,31	3,33 ± 2,36	3,22 ± 2,34
Питање 5	5,52 ± 1,58	5,32 ± 1,80	5,38 ± 1,75
Питање 6	4,29 ± 1,88	4,16 ± 2,01	4,22 ± 1,98
Питање 7	3,85 ± 2,21	4,11 ± 2,20	4,03 ± 2,22
Питање 8	5,23 ± 1,74	5,12 ± 1,83	5,06 ± 1,86
Питање 9	4,56 ± 2,05	4,60 ± 2,04	4,60 ± 2,05
Питање 10	4,92 ± 1,84	4,92 ± 1,94	4,98 ± 1,87

Након тестирања оригиналних 29 ставки из упитника, и прегледа резултата корелационог матрикса, средњих вредности, варијансе, *skewness* и *kurtosis* дистрибуције одговора за сваку од ставки, једно питање је уклоњено, остављајући коначну верзију OHRQoL-DW скале са 28 питања. Уклоњено питање је имало ниску корелација са другим питањима (већина *Spearman`s* коефицијената корелације била је између 0,098 и 0,280) и са укупним резултатом преосталих 28 питања (коефицијент корелације је био 0,484 док је Кронбахов коефицијент алфа остао исти након брисања).

Кронбахов коефицијент алфа коначне верзије упитника са 28 питања био је 0,938 када је скала оцењена од стране истраживача. Средње вредности одговора, стандардне девијације, *skewness* и *kurtosis* за свако питање приказане су у **Табели 23**.

Табела 23. Резултати средњих вредности, стандардне девијације, *skewness* и *kurtosis* дистрибуције одговора на питања из упитника OHRQoL-DW

Питање	Средња вредност ± стандардна девијација	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
1. Имам потешкоће приликом стављања и скидања зубне протезе	4,12 ± 1,25	-1,174	-0,015
2. Имам потешкоће са одржавањем хигијене	4,31 ± 1,11	-1,454	0,754
3. Имам болове и нелагоде због зубних протеза	3,37 ± 1,41	-0,141	-1,534
4. Осећам бол приликом јела	3,53 ± 1,48	-0,403	-1,436
5. Храна или протеза ми испадају из уста приликом јела	4,08 ± 1,32	-1,041	-0,481
6. Са протезама не могу да једем храну коју сам раније јео/јела	3,12 ± 1,54	-0,036	-1,569
7. Тешко ми је да загризем или жваћем храну	2,79 ± 1,38	0,454	-1,218
8. Тешко говорим због зубних протеза	4,08 ± 1,28	-1,069	-0,389
9. Не могу да се смејем због зубних протеза	4,54 ± 0,92	-2,169	4,168
10. Не могу никог да пољубим због зубних протеза	4,44 ± 0,93	-1,486	1,067
11. Израз лица не одговара ономе што осећам	4,39 ± 1,06	-1,498	0,965
12. Облик мојих вештачких зуба ми се не свиђа	4,47 ± 1,04	-2,086	3,386
13. Боја мојих вештачких зуба ми се не свиђа	4,52 ± 1,03	-2,213	3,860
14. Имам јак задах из уста због зубних протеза	4,30 ± 1,11	-1,321	0,309
15. Не могу да спавам због проблема са зубним протезама	4,15 ± 1,27	-1,399	0,706
16. Осећам се нелагодно због зубних протеза	3,94 ± 1,33	-0,829	-0,874
17. Изгубио/изгубила сам самопоуздање због зубних протеза	4,57 ± 0,94	-2,235	4,025
18. Осећам се депресивно због зубних протеза	4,57 ± 0,96	-2,290	4,287
19. Осећам се узнемирено због зубних протеза	4,29 ± 1,17	-1,510	0,972
20. Избегавам дружење са пријатељима због зубних протеза	4,83 ± 0,51	-3,256	10,273
21. Избегавам да идем на окупљања (славе, свадбе, сахране, рођендани) због зубних протеза	4,65 ± 0,78	-2,297	4,672
22. Зубне протезе су лоше утицале/утичу на мој однос са партнером	4,61 ± 0,75	-1,921	3,136
23. Зубне протезе су лоше утицале/утичу на мој однос са члановима породице	4,70 ± 0,73	-2,536	5,474

Табела 23. Резултати средњих вредности, стандардне девијације, *skewness* и *kurtosis* дистрибуције одговора на питања из упитника OHRQoL-DW

24. Због зубних протеза слабије излазим из куће	4,75 ± 0,62	-2,522	5,539
25. Због зубних протеза ми више смета сувоћа ваздуха у затвореном простору	3,60 ± 1,43	-0,411	-1,302
26. Због зубних протеза теже подносим врућину	4,33 ± 1,01	-1,276	0,613
27. Због зубних протеза теже подносим хладноћу	4,45 ± 0,92	-1,370	0,458
28. Због зубних протеза избегавам да се купам (у мору, језеру или базену)	4,34 ± 0,98	-1,084	-0,053

За поделу упитника коришћен је приступ „*split-half*“, након чега формула „предвиђања“ *Spearman-Brown* искоришћена је за одређивање укупног *Spearman-Brown* коефицијента, који је имао вредност од 0,887. Чињеница да је *Spearman-Brown* коефицијент остао изнад 0,7 након поделе упитника подржава задовољавајућу поузданост упитника (теоретски, овај коефицијент може имати било коју вредност између 0 и 1). Кронбахов коефицијент алфа је износио 0,905 када је упитник био оцењен од стране самих пацијената.

Што се тиче Кронбаховог коефицијента алфа за упитник PDT-OHQoL након што је попуњен од стране истраживача, износио је 0,923. Након поделе ове скале „*split-half*“ методом, *Spearman-Brown* предвиђајућа формула је такође искоришћена за одређивање *Spearman-Brown* коефицијента, чија вредност је износила 0,879. Вредност Кронбаховог коефицијента алфа након што је упитник други пут тестиран износила је 0,938.

4.2.3. Резултати EFA упитника

Метода факторинга главне осе коришћена је за спровођење EFA OHRQoL-DW упитника. КМО мера узорковања адекватности износила је 0,890 а Бартлетов тест сферичности је био статистички значајан ($p < 0,001$). Коришћењем генерализоване најмање екстракције квадрата након *Varimax* ротације, издвојена су четири фактора који објашњавају укупно 54,6 % варијансе. Први фактор носи 4,413 сопствених вредности (15,76 % варијансе), други 4,289 (15,32 % варијансе), трећи 3,310 сопствених вредности (11,82 % варијансе) и четврти 3,280 сопствених вредности (11,72 % варијансе). Ротирани факторски матрикс је приказан у **Табели 24**. Питања 1, 3-8 и 16 припадају првом фактору који одражава физичке аспекте квалитета живота. Питања 9-10, 14-15 и 18-25 припадају фактору 2, који описује психосоцијалне аспекте квалитета живота, а питања 26-28 описују еколошке аспекте квалитета живота. Естетски аспекти квалитета живота описани су питањима 2, 11-13 и 17, која припадају четвртом фактору.

Табела 24. Резултати EFA OHRQoL-DW упитника

Питања	Фактор 1 (Физички аспект квалитета живота)	Фактор 2 (Психосоцијални аспект квалитета живота)	Фактор 3 (Еколошки аспект квалитета живота)	Фактор 4 (Естетски аспект квалитета живота)
Питање 1	0,315			
Питање 2				0,335
Питање 3	0,747			
Питање 4	0,815			
Питање 5	0,485			
Питање 6	0,776			
Питање 7	0,597			
Питање 8	0,408			
Питање 9		0,504		
Питање 10		0,459		
Питање 11				0,445
Питање 12				0,798
Питање 13				0,957
Питање 14		0,488		
Питање 15		0,550		
Питање 16	0,529			
Питање 17				0,536
Питање 18		0,566		
Питање 19		0,501		
Питање 20		0,649		
Питање 21		0,476		
Питање 22		0,571		
Питање 23		0,637		
Питање 24		0,598		
Питање 25		0,350		
Питање 26			0,718	
Питање 27			0,922	
Питање 28			0,576	

Иста метода (факторинг главне осе) коришћена је за спровођење EFA PDT-ОНQoL упитника. КМО мера узорковања адекватности за преведен упитник износила је 0,845 а Бартлетов тест сферичности такође је био статистички значајан ($p < 0,001$). Коришћењем генерализоване најмање екстракције квадрата након *Varimax* ротације, издвојена су осам фактора који објашњавају укупно 56,2 % варијансе. Први фактор носи 3,339 сопствених вредности (10,77 % варијансе), други 3,046 (9,82 % варијансе), трећи 2,446 сопствених вредности (7,95 % варијансе), четврти 2,339 сопствених вредности (7,54 % варијансе), пети 2,077 сопствених вредности (6,70 % варијансе), шести 1,695 сопствених вредности (5,45 % варијансе), седми 1,268 сопствених вредности (4,08 % варијансе) и осми фактор носи 1,200 сопствених вредности (3,87 % варијансе). Ротирани факторски матрикс је приказан у Табели 25.

Табела 25. Резултати EFA PDT-ОНQoL упитника

Питања	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6	Фактор 7	Фактор 8
Питање 1		0,568						
Питање 2		0,343						
Питање 3		0,431						
Питање 4		0,517						
Питање 5				0,934				
Питање 6				0,466				
Питање 7		0,519						
Питање 8								0,200
Питање 9			0,388					
Питање 10		0,957						
Питање 11	0,409							
Питање 12	0,568							
Питање 13								0,552
Питање 14							0,780	
Питање 15				0,751				
Питање 16					0,337			
Питање 17					0,605			
Питање 18						0,945		
Питање 19						0,518		
Питање 20					0,363			
Питање 21	0,579							
Питање 22	0,956							
Питање 23	0,269							
Питање 24	0,563							
Питање 25						0,211		
Питање 26			0,449					
Питање 27					0,476			
Питање 28			0,534					
Питање 29			0,543					
Питање 30			0,435					
Питање 31			0,772					

4.2.4. Резултати валидности-пуноважности упитника

Валидност конструкције упитника је процењена и одобрена од групе стручњака; захваљујући чему је неколико питања мало преформулисано.

Непараметарска корелација између резултата OHRQoL-DW скале (када су је оценили истраживачи и сами пацијенти) и резултата ERQ скале (процењених од стране истраживача и пацијената) је израчунати за тестирање дивергентне валидности критеријума OHRQoL-DW. Непараметарска корелација између резултата скале OHRQoL-DW (процењених од стране истраживача и пацијената) и резултата PDT-OHQoL скале (процењених од стране истраживача и пацијената) коришћени су за тестирање валидности конвергентног критеријума OHRQoL-DW. Непараметарска корелација је изабрана због тога што дистрибуција већине резултата није пратила нормалну расподелу. *Spearman's* коефицијенти корелације су приказани у матриксу са више особина и метода (*multi-trait, multi-method*) у Табели 26. *Spearman's* коефицијент корелације је мера снаге и правца асоцијације између две варијабле, на основу ранга појединачних вредности уместо стварних вредности; то је непараметарски коефицијент корелације.

Табела 26. *Multi-trait, multi-method* корелациони матрикс

	OHRQoL-DW скор, оцењен од истраживача	OHRQoL-DW скор, оцењен од пацијената	PDT-OHQoL скор, оцењен од истраживача	PDT-OHQoL скор, оцењен од пацијената	ERQ скор, оцењен од истраживача	ERQ скор, оцењен од пацијената
OHRQoL-DW скор, оцењен од истраживача	1,000					
OHRQoL-DW скор, оцењен од пацијената	0,901**	1,000				
PDT-OHQoL скор, оцењен од истраживача	0,680**	0,636**	1,000			
PDT-OHQoL скор, оцењен од пацијената	0,642**	0,661**	0,878**	1,000		
ERQ скор, оцењен од истраживача	0,089	0,079	-0,028	0,044	1,000	
ERQ скор, оцењен од пацијената	0,075	0,024	-0,033	-0,014	0,855**	1,000

**Статистичка значајност $p < 0,01$ (*non-parametric Spearman's coefficients*)

Добијени резултати ОHRQoL-DW упитника упоређивани су између испитаника са различитим врстама протеза (ТП, ППП, ПСПскелетиране и комбинација ТП у једној и парцијалне у другој вилици). Укупан скор упитника (1., 2. и 3 пут) био је статистички значајно већи код пацијената са парцијалним скелетираним протезама (Табела 27.). Ови резултати потврђују дискриминаторну валидност инструмента ОHRQoL-DW.

Табела 27. Поређење ОHRQoL-DW укупног скорa између облика протеза

	Тотална протеза (n = 75)	Парцијална плочаста протеза (n = 44)	Парцијална скелетирана протеза (n = 43)	Комбинација тоталне протезе у једној и парцијалне у другој вилици (n = 38)	p вредност
ОHRQoL-DW скор, прво мерење	122 [28]	126,5 [22,5]	134 [15]	129 [29,5]	0,003*
ОHRQoL-DW скор, друго мерење	118 [31]	125,5 [23,3]	132 [13]	126 [30,5]	0,001**
ОHRQoL-DW скор, треће мерење	122 [28]	126,5 [23,3]	135 [15]	128 [30,3]	0,003*

Вредности су приказане у виду медијане и интерквartilног оспега

*Статистичка значајност $p < 0,05$ (*Mann-Whitney U-test*)

**Статистичка значајност $p \leq 0,001$ (*Mann-Whitney U-test*)

4.2.5. Резултати временске стабилности упитника

Временска стабилност упитника ОHRQoL-DW била је одлична; након што је оцењена од стране истраживача и поновљена на истим пацијентима 15-30 дана касније, корелација између скорова (*Spearman's coefficients*) била је 0,957 ($p = 0,000$), док је Кронбахов коефицијент алфа након поновљене оцене износио 0,911.

Такође, PDT-ОHRQoL упитник је показао одличну стабилност кроз време, након што је и ова скала оцењена од стране истраживача и поновљено тестирање на истим пацијентима 15-30 дана касније, корелација између скорова (*Spearman's coefficients*) била је 0,943 ($p = 0,000$), док је Кронбахов коефицијент алфа након поновљене оцене износио 0,922.

5. ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Иако живимо у ери доступности и успешне примене денталних имплантата за надокнаду изгубљених зуба, употреба конвенционалних тоталних или парцијалних протеза је и даље на високом нивоу због њихове економичне и једноставне израде. Протетска рехабилитација оваквим надокнадама захтева поштовање принципа максималне екстензије, што се у неким случајевима може манифестовати појавом преекстендираних рубова протезе, а то за резултат има развој декубиталних улкуса већ дан након предаје нове протезе. Појава ових лезија, међутим, најчешће је узрокована неусклађеношћу микрорелефа ткива и микрорелефа гингивалне површине протезе, као и неадекватним оклузалним контактима (222).

Како су поменуте лезије изузетно учестале код популације са МЗН, а њихово присуство и процес зарастања може утицати на продужен период адаптације на протезе као и на квалитет живота код ових пацијената, то нас је навело да у оквиру ове докторске дисертације испитамо могуће факторе који би минимизирали негативне аспекте ношења МЗН и тиме помогли пацијентима да квалитет живота буде што бољи.

У овој клиничкој студији први пут је показан утицај различитих препарата са локалним дејством на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже које су се развиле један дан након предаје нових мобилних зубних протеза. Резултати студије су показали да третман декубиталних лезија препаратима на бази НА, биљним препаратима на бази нане и камилице као и раствор пантенола, има позитиван утицај на зарастање лезија и доводи до брже редукције лезија у односу на механичку коректуру зубних протеза без специфичне локалне терапије (**График 6.**, **График 7.**).

Резултати су показали да пацијенти који користе локалне препарате имају бољи квалитет живота и бржу адаптацију на нове протезе, обзиром да се интензитет бола, повезаног са присуством декубиталних лезија, смањује након примене локалних препарата, а лезије показују бржу редукцију (**График 8.**).

5.1. Фактори који утичу на зарастање рана

Зарастање рана је динамичан процес који се састоји од четири континуиране и прецизно програмиране фазе. Процеси у свакој фази морају се одвијати на прецизан и регулисан начин, јер било какав прекид, одступање или продужење процеса може довести до одложеног зарастања рана или хроничитета ране која не зацељује (92).

Више фактора може довести до поремећаја у зарастању рана. Уопштено говорећи, фактори који утичу на репарацију могу се категорисати на локалне и системске. Локални фактори су они који директно утичу на карактеристике саме ране (оксигенација ране, инфекција, присуство страног тела и степен прокрвљености, као и третирање ране различитим агенсима), док су системски фактори свеукупно здравствено стање појединца које преко локалних ефеката утиче на зарастање рана.

5.1.1. Утицај локалних фактора

Кисеоник је важан за ћелијски метаболизам, посебно за производњу енергије помоћу АТП-а, и кључан је за скоро све процесе зарастања рана. Штити ране од инфекције, изазива ангиогенезу, повећава диференцијацију кератиноцита, појачава пролиферацију фибробласта и синтезу колагена и подстиче контракцију ране (223). Због васкуларног поремећаја и велике потрошње кисеоника од стране метаболички активних ћелија, микроокружење ране постаје исцрпљено кисеоником и прилично је хипоксично. Неколико системских стања, укључујући старење и дијабетес, могу да доведу до поремећеног васкуларног тока, чиме се стварају услови за лошу оксигенацију ткива (224). Код лезија где оксигенација није обновљена, зарастање је поремећено. Привремена хипоксија након повреде покреће зарастање рана, али продужена или хронична хипоксија одлаже зарастање рана (223).

Када су кожа или слузокожа повређени, микроорганизми који се нормално налазе на њиховој површини добијају приступ ткивима испод. Стање инфекције и статус репликације микроорганизама одређују да ли је рана класификована као рана контаминација, колонизација, локална инфекција/критична колонизација и/или ширење инвазивне инфекције. Инфламација је нормалан део процеса зарастања рана, и важна је за елиминацију контаминирајућих микроорганизама. Међутим, у недостатку ефикасне деконтаминације, запаљење може бити продужено, јер клиренс микроба постаје непотпун. И бактерије и ендотоксини могу довести до продуженог повишења концентрације проинфламаторних цитокина као нпр. IL-1 и TNF- α и продужавају инфламаторну фазу. Ако се ово настави, рана може ући у хронично стање при чему се одлаже њено излечење (225).

У локалне факторе који могу утицати на зарастање ране убајају се свакако и локални третман препаратима који могу имати антиинфламаторно или антисептично дејство, и могу пружити подршку механизмима репарације. Различити комерцијални препарати на бази натријум хијалуроната мале молекулске тежине развијени су са циљем да потпомогну зарастање епитела и слузокоже (226,227). НА је увелико коришћен молекул јер ствара привремену структуру (скафолд) за депозицију протеина ЕСМ-а, покреће ћелијску адхезију, пролиферацију, миграцију и регулише функцију васкуларних ендотелних ћелија. Осим тога укључен је у одржавање отпорности ЕСМ-а и у хидратацији ткива.

Borgognoni и сар. проучавали су НА мале тежине (кратког ланца) и његове ефекте на ангиогенезу (228). У њиховој претклиничкој студији, код пацова су примарне (ушивене) и секундарне (отворене) ране третирали НА гелом. Резултати су показали повећану микроваскулатуру у поређењу са контролним групама, међутим само зарастање рана *per secundam* показало је брже зарастање. Иако је ова студија покушала да разјасни допринос НА ангиогенези, њен клинички утицај је остао нејасан. Од значаја је било да је група са примарним ранама и третманом НА показала одложено зарастање, што указује на негативне исходе зарастања рана када се топикална НА користи на примарним ранама. Насупрот томе, група са секундарним ранама и третманом НА показала је убрзано зарастање у целини. Ово убрзање зарастања може позитивно утицати на клиничку праксу, јер убрзано зарастање утиче на потенцијално смањење времена и новца и за пацијенте и за практичаре, чиме се промовише употреба завоја импрегнираних НА. Међутим, директна улога НА у убрзаном зарастању секундарних рана у студији *Borgognoni* и сар. је упитна из више разлога (228). Аутори су користили ниску концентрацију (0,2%) НА у завоју од натријум алгината.

Ово покреће два питања: прво да ли је концентрација НА деловала терапијски и што је још важније, натријум алгинат се сматра завојем за рану и подсећа на НА структурно и физички (229). Ово доводи у сумњу која компонента је можда стимулисала ангиогенезу. Стога је тешко јасно одредити ефекат самог натријум алгината на ангиогенезу, пошто резултати нису анализирани одвојено.

Kaya и сарадници произвели су трансгене мишеве чије ћелије експримирају *antisens* CD44 (230). Ова генетска промена је пореметила миграцију кератиноцита, производећи грубе морфолошке промене као што су смањена еластичност коже и одложено зарастања рана. Ова студија је истакла потребу за присуством НА за ефикасну епителизацију, јер без њених сигналних и физичко-хемијских својстава може доћи до прекомерног ожиљка и одложеног зарастања рана.

У клиничкој студији коју су спровели *Romeo* и сар, НА плус гел - гел на бази хијалурона и аминокиселина, тестиран на здравим пацијентима, промовисао је брже зарастање оралних лезија индукованих ласером (231).

На основу доступних литературних података, управо применом локалних препарата у форми гела на бази НА (комерцијални препарати GENGIGEL® (0,2% НА) и GUM Aphtaclear® (0,3% НА)) циљ нам је био да утврдимо њихову ефикасност на зарастање декубиталних улкуса оралне слузокоже узрокованих ношењем зубних протеза. До сада није испитиван утицај ових препарата тј. њихова потенцијална индикација за ову врсту лезија. Нашим истраживањем је показано да примена ових препарата значајно доприноси епителизацији наведених лезија, што је уочљиво већ петог дана након коришћења препарата (**Табела 12.** и **График 6.**). Седмог дана од развоја лезије и третмана препаратима на бази хијалурона, било је готово 75% зараслих лезија међу пацијентима који су користили GUM Aphtaclear® препарат и 65% зараслих лезија у групи са препаратом GENGIGEL® (**Табела 13.**). Овакав резултат је утврђен искључиво на клиничком нивоу, мерењем и утврђивањем разлике у величини лезије од момента њеног развоја па до клинички уочљиве епителизације ткива (**Слика 6**). Иако није постојала статистички значајна разлика између ове две групе препарата, разлог нешто већег процента зараслих лезија код пацијената који су користили препарат GUM Aphtaclear® је вероватно тај што је у њему концентрација НА већа за 0,1%, не садржи алкохол и има додатне састојке на бази таурина, ђумбира, камилице и „*mucosave*“. Једина клиничка студија која је пратила зарастање трауматских улкуса изазваних ношењем нових зубних протеза, након примене различитих препарата са локалним дејством, имала је сличне резултате као и наша студија у проценту зараслих лезија седмог дана праћења у погледу примене гела на бази НА (232).

Препарати са НА су до сада испитивани у студијама које су се бавиле зарастањем афтозног стоматитиса. *Yang* и сар. су проучавали ефекте препарата са 0,2% НА и препарата дексаметазона у терапији рекурентног афтозног стоматитиса (РАС) код деце узраста испод 18 година. Третман је подразумевао коришћење НА препарата два пута дневно док је препарат дексаметазона коришћен три пута дневно након оброка у трајању од 5 дана. Исход студије је праћен мерењем величине афтозних лезија првог и седмог дана од почетка третмана и проценом осећаја бола на основу нумеричке скале са вредностима од 0 до 10. Показали су да постоји значајно смањење у величини лезија, као и у осећају бола седмог дана након коришћења препарата, али није било значајне разлике између самих третмана (233). И у нашем истраживању такође седмог дана утврђена је значајна редукација лезија након примене препарата на бази НА (**График 7.**). Слични резултати су добијени и у другој студији која је пратила ефекат локалних кортикостероидних масти у терапији РАС-а код одраслих (234).

Студије које су пратиле третман РАС-а и оралних улцерација код одраслих пацијената са Бехчетовим синдромом применом локалних препарата са 0,2% НА такође су показале позитивне ефекте хијалурона у смањењу броја и величине лезија, краћем трајању као и ублажавању болова који прате ова стања (235-237).

Спреј са хијалуронском киселином имао је позитивне ефекте на смањење отока и тризмуса у непосредном постоперативном периоду након операције импактираног трећег молара (238). Такође, позитивни клинички ефекти су утврђени у лечењу инфракостних дефеката (239).

Иако се ризици повезани са употребом кортикостероида могу ублажити ограниченим трајањем третмана, кортикостероиди су контраиндиковани код одређених пацијената тј. пацијената који су имунокомпромитовани својим основним обољењима. НА обезбеђује брже ублажавање болова од кортикостероидне масти, без обзира на стадијум улцерације, и повезана је са мањим ризиком од компликација, нелагодности и интеракција лекова (233). Ефекат НА на мањи осећај бола показан је и у нашој студији (**График 9.**). Треба нагласити да не постоји ризик од предозирања коришћењем НА, а често је безбеднији од кортикостероида за млађу децу која могу имати потешкоћа да прате упутства. Поред тога, широко је доступан у слободној продаји и може се добити без лекарског рецепта.

Са друге стране, поред НА у нашем истраживању идеја је била да се утврди утицај и других препарата са локалним дејством на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже чија употреба не мора бити временски ограничена а ризик од нелагодности и евентуалних компликација је минималан. Препарат у виду гела на бази нане и камилице (Gingival®) и раствор пантенола (Пантенол®), су такође показали позитиван ефекат на редукцију декубиталних лезија оралне слузокоже, са статистичком значајношћу ($p < 0,05$) у односу на пацијенте који нису користили никакав локални третман (**График 7. В и Г**). У групама са гелом на бази нане и камилице и раствором пантенола седмог дана праћења било је 60% зараслих лезија, што је за 15% мање него у групи са препаратом 0,3% НА, и за 5% мање зараслих лезија у односу на гел са 0,2% хијалурона (**Табела 13**).

Познато је да у процесу зарастања било које ране, фаза пролиферације почиње након инфламације, када се активирају фибробласти и производе колаген и гликозаминогликан. Код великих повреда, озбиљно смањење броја фибробласта је узрок одлагања или неуспеха репарације. Тромбоцити и макрофаги луче хемотактичке материјале који индукују стварање нових крвних судова на месту повреде. Стога се ангиогенеза може индуковати додавањем хемотактичких материјала у ткиво. Управо есенција нане може помоћи у индукцији ангиогенезе и епителизације, што објашњава позитивне резултате у епителизацији лезија у нашем истраживању (**Табела 13**).

У отвореној рани, капилари се повећавају заједно са пролиферацијом ћелија. Густа популација макрофага, фибробласта и крвних судова продире у матрикс колагена и НА. Ови процеси доводе до стварања гранулисаног ткива. Сваки фактор који повећава васкуларизацију убрзава зарастање рана (172).

Есенција нане скраћује инфламаторни период, смањује инфламаторне ћелије као што су неутрофили и повећава макрофаге, чиме се повећава ангиогенеза и убрзава зарастање рана, што је показано у студији *Amirzade-Iranaq* и сар. (240). Различите студије су проучавале локалну употребу биљке *Menthae piperithae* у различитим областима: убрзање зарастања кожних рана, антимикуробна активност и аналгетски ефекти. *Umasankar* и сар. су проучавали ефикасност *Menthae piperithae* на брзину зарастања рана код пацова са дијабетесом изазваним стрептозотоцином, и показали позитивне ефекте нане у зарастању рана (241). Постоје подаци из литературе који су такође показали антибактеријски потенцијални ефекат ове биљке, док је јак аналгетски ефекат утврђен у експерименту који је спровео *Taher* (242,243).

Rozza и сарадници су на мишјем моделу објаснили механизме кроз које ментол тј. есенцијално уље нане може да убрза зарастање рана. У инфламаторној фази, ментол је смањео експресију mRNK и инфламаторних цитокина. У фази пролиферације, ментол је показао антиоксидативно и антиинфламаторно дејство, поред тога што је стимулисао пролиферацију ћелија, доприносећи формирању гранулационог ткива. У последњој фази (ремоделирање ткива), ментол је појачао своју антиинфламаторну активност повећањем експресије mRNK и производњом IL-10, као и смањењем нивоа инфламаторних цитокина и активности мијелопероксидазе (244).

Слично препаратима на бази нане, и препарати на бази камилице су у литератури показали своје позитивне ефекте у зарастању рана, као у нашем истраживању (**График 7. В и Г**), чему додатно доприноси чињеница да су обе биљке присутне у оквиру једног препарата. Третман РАС-а локалном применом раствора на бази камилице, испитиван је у рандомизованом клиничком трајалу при чему су пацијенти контролисани другог, четвртог и шестог дана а праћени су величина лезија (мања или већа од 1 cm у пречнику дигиталним нонијусом), присуство нежељених ефеката и осећај бола путем VAS скале. Испитивани елементи сваке посете (број лезија, осећај бола и пецкања и величина лезије) показали су значајну регресију у 2., 3. и 4. посети, што указује на ефикасност камилице у бржем процесу зарастања лезија (245). У нашој студији су пацијенти известили мањи осећај бола након примене локалног препарата на бази камилице (**Табела 17.**, **График 9.**). *Fonseca* и сар. проценили су ефекте камилице на зарастање оралних улцерација у претклиничкој студији на пацовима, и утврдили су стимулисану реепителизацију и формирање колагених влакана након десетодневног третмана (246). Такође 3 % гел од камилице показао је антиинфламаторно дејство код пацијената са оралним мукозитисом, смањујући нелагодност и озбиљност знакова и симптома ове компликације током третман против карцинома (247). У исте сврхе, код превенције и третмана оралних мукозитиса, *Barga* и сар. су користили течност за испирање са 0,5 %, 1 % и 2 % течног екстракта камилице (248). Ова рандомизована клиничка студија у другој фази је показала да употреба раствора за испирање уста који садржи течни екстракт *Chamomilla recutita* у дози од 1 % може бити повезана са смањењем инциденцом, интензитетом и трајањем мукозитиса код одраслих пацијената који су подвргнути алогеној трансплантацији хематопоетских матичних ћелија. Течност за испирање уста у дозама од 0,5 %, 1 % и 2 % су испитивани пацијенти генерално добро подносили и показале су се безбедним за примену, јер умерени или тешки нежељени ефекти нису били идентификовани (248). Ови налази су дали основу за трећу фазу клиничког испитивања које укључује већи број испитаника. *Ramos-e-Silva* и сар. проценили су ефикасност течности екстракта из *Chamomilla recutita* у ублажавању болова код афтозног стоматитиса и других болних улцерација на оралној слузокожи, 15 минута након узимања препарата. Открили су аналгетичке ефекте и предложили камилицу као лек за побољшање квалитета живота пацијената са РАС (249).

Смањење осећаја нелагодности и болова због развоја декубитиса након предаје МЗН након примене препарата на бази камилице и нане показан је и у нашој студији, што такође може утицати повољно на квалитет живота испитиваних пацијената (**Табеле 16. и 17.**).

Са друге стране, у Бразилу, публикација Националне агенције за здравствени надзор (ANVISA) (250) цитира четири различита локална препарата који садрже камилицу, међу којима је индикација за употребу помоћ у лечењу благих лезија и запаљења уста и орофаринкса за особе старије од 12 година.

Међу упозорењима је и контраиндикација за особе са преосетљивошћу на компоненте формулације и врсте из породице *Astraceae*, као и реакције преосетљивости непознате учесталости, укључујући озбиљне алергијске реакције као што су анафилактички шок, васкуларни колапс, диспнеја и Квинкеова болест, који су пријављени након контакта слузокоже са течним препаратима на бази *Matricaria chamomilla*. Штавише, дерматолошка употреба се не препоручује у случају дубоких или екстензивних лезија, јер може подстаћи контактни дерматитис и алергијске реакције (250). Дакле, приликом састављања фармацеутског облика, екстракт камилице треба користити уз поштовање уобичајених концентрација које, према *Yarom* и сар. требало би да буде између 0,5 и 2,0 % за производе за локалну употребу као што су водике за испирање уста (251). Овоме треба додати и одговарајући избор других неактивних фармацеутских састојака, који могу изазвати извесну нелагодност током употребе производа код пацијената, чија је орална слузокожа осетљива и инфламирана (252).

Поред мукоадхерентних гелова, за зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже изазваних присуством нових зубних надокнада, испитали смо клинички утицај раствора пантенола. Утврдили смо да испирање усне дупље раствором пантенола има видљив, позитиван клинички ефекат на епителизацију лезија у односу на пацијенте који нису имали специфичан третман. Статистички значајна разлика је постојала у смањењу пречника лезије седмог дана након примене третмана, а такође и проценат зараслих лезија био је највећи седмог дана праћења (**График 7.** и **Табела 13.**). Једина студија која је проучавала ефекте раствора пантенола на зарастање декубиталних лезија услед ношења МЗН била је студија коју су спровели *Bural* и сар. (232). Утврдили су да средства која су у студији користили, а међу њима и раствор пантенола, имају позитивне ефекте на зарастање улкуса, али њихов закључак је био да би механичка коректура протеза као тренутни протокол за акутне улцерације изазване протезом требало да остане подразумевани третман.

Потенцијал декспантенол пастиле која садржи 100 mg декспантенола да ублажи бол и побољша зарастање рана након тонзилектомије процењен је у двоструко слепој рандомизованој клиничкој студији (253). Укупно, 120 педијатријских пацијената је рандомизирано у једну од четири групе, по 30 пацијената у свакој групи: техника хируршке тонзилектомије 1 плус декспантенол пастила или плацебо, или хируршка техника тонзилектомије 2 плус пастила декспантенол или плацебо. Студијски лек је даван три пута дневно. Постоперативни бол у грлу и обрасци зарастања слузокоже су процењивани у редовним интервалима током две недеље. Бол је процењен на основу VAS скале за зарастање слузокоже према величини мрље након тонзилектомије. Без обзира на хируршку технику, бол у грлу након тонзилектомије био је значајно мањи у групама које су примале декспантенол него у плацебо групама ($p < 0,05$), а зарастање рана крајника било је значајно боље у групама које су примале декспантенол него у групама које су примале плацебо ($p < 0,05$) (253). У нашој студији пантенол је довео до редукције лезије са значајном разликом у максималном и минималном пречнику (**График 7. В и Г**).

У двоструко слепој рандомизованој клиничкој студији праћено је зарастање рана код здравих одраслих добровољаца (254). Код свих испитаника, направљене су четири стандардизоване епидермалне биопсијске ране; по три ране су третиране дневно током 5 дана или са емулзијом вода-у-уљу која је садржала 5 % декспантенол, одговарајућом емулзијом вода-у-уљу без декспантенола или кремом за прву помоћ. Четврта рана је остала необрађена и служила је као додатна контрола. Еритем, затварање ране, запремина ране и вискоеластичност процењени су ултразвуком и хистолошким техникама. Епидермалне ране третиране емулзијом декспантенола показале су смањење еритема и еластичнију и чврстију регенерацију ткива.

Хистолошки, код 10 од 15 испитаника, препарат декспантенол је био најефикаснији у побољшању процеса зарастања рана (254).

За процену осећаја болова услед присуства декубиталних лезија користили смо укупан скор домена физичког бола у оквиру упитника ОНIP-EDENT, који су пацијенти попуњавали на сваком контролном прегледу. Резултати су показали да се скор праћеног домена, а самим тим и присуство болова након примене локалних препарата смањује (**Табела 17.**). Међутим, статистички значајна разлика је постојала између групе пацијената који су користили локалне препарате на бази НА и група пацијената који су користили друге препарате (на бази нане и камилице или пантенола) или нису имали специфичну локалну терапију (**График 9.**). Ови резултати о ублажавању болова након третмана НА су у корелацији са другим студијама (233-237). Свака МЗН представља за ткива са којима је у контакту нов надражај који може бити различитог интензитета – додир, нелагодност, бол. Временом се ткива функционално прилагођавају и прихватају мање нелагодности, међутим тамо где надражај изазива бол, адаптација није могућа. Ублажавање болова након третмана препаратима на бази НА, које је показано у нашем истраживању, говори у прилог чињеници да се пацијенти након предаје нових зубних надокнада лакше и брже могу адаптирати на присуство протеза.

5.1.2. Утицај системских фактора

Од осталих фактора који у комбинацији са локалним препаратима могу да утичу на ток и брзину зарастања декубиталних лезија оралне слузокоже у нашем истраживању, резултати логистичке регресије су показали да негативно на зарастање могу утицати старост пацијената, конзумирање алкохола, пушење и системска терапија тј. диуретици и то у седмом дану праћења (**Табела 15.**). Пушење је показало негативан ефекат на редукцију лезија и у петом дану (**Табела 14.**). Позитивне ефекте на зарастање, у седмом дану, поред третмана могу остварити други лекови које пацијенти узимају као део своје редовне системске терапије, а који се односе на лекове за лечење плућних или бубрежних болести, лекове са антиинфламаторним дејством, аналгетици, лекови на бази гинко билобе, НСАИЛ (**Табела 15.**).

Старост је фактор који може негативно утицати на зарастање оралних лезија јер је процес старења директно повезана са морфолошким променама у усној дупљи. Плочасто-слојевити епител постаје тањи, губи еластичности, а са годинама атрофира (255). Ове промене у епителу и смањена синтеза колагена у везивном ткиву смањују регенеративне способности епитела усне дупље и чине га осетљивијим на иритансе (256,257).

Осим тога, осетљивост епитела на иритансе је код старијих особа повећана присуством системских обољења, променама вискозитета и количине пљувачке, парафункционалном активношћу и лошом оралном хигијеном.

Познато је да, код здравих одраслих особа, ефекат старења узрокује одложено зарастања рана, али не и стварно оштећење у смислу квалитета зарастања (258). Одложено зарастање рана код старијих је повезано са измењеним инфламаторним одговором, као што је одложена инфилтрација Т-ћелија у подручје ране са променама у производњи хемокина и смањеним фагоцитним капацитетом макрофага (259). Одложена реепителизација, синтеза колагена и ангиогенеза су такође примећени код старијих мишева у поређењу са младим мишевима (260). Све у свему, постоје глобалне разлике у зарастању рана између младих и старијих особа. Преглед старосних промена у капацитету зарастања показује да свака фаза зарастања пролази кроз карактеристичне промене везане за узраст, укључујући појачану агрегацију тромбоцита, повећано лучење инфламаторних медијатора, одложено инфилтрацију макрофага и лимфоцита, оштећену

функцију макрофага, смањену секрецију фактора раста, одложеноу реепителизацију, одложеноу ангиогенезу и депоновање колагена, смањен метаболизам и ремоделирање колагена и смањена отпорност ране (258). Свему овоме говоре у прилог и наши резултати који су показали да године старости негативно утичу на зарастање декубиталних улцерација оралне слузокоже (Табела 15).

Велику улогу у процесу зарастања рана, може имати и пол, иако у нашем истраживању утицај пола није значајно показан. У поређењу са старијим женама, показало се да старији мушкарци имају одложено зарастање акутних рана. Делимично објашњење за ово је да женски естрогени (естрон и 17 β -естрадиол), мушки андрогени (тестостерон и 5 α -дихидротестостерон) и њихов стероидни прекурсор дехидроепиандростерон имају значајне ефекте на процес зарастања рана (261). Откривено је да су разлике у експресији гена између рана код старијих мушкараца и младих људи скоро искључиво регулисане естрогеном (262). Естроген утиче на зарастање рана регулацијом различитих гена повезаних са регенерацијом, производњом матрикса, инхибицијом протеазе, епидермалном функцијом и генима који су првенствено повезани са инфламацијом (262). Студије показују да естроген може позитивно утицати на процес епителизације и код мушкараца и код жена, док андрогени негативно регулишу зарастање рана (261).

Још један фактор који је у нашем истраживању показао статистички значајно негативно дејство на епителизацију оралне слузокоже након развоја декубиталних лезија, јесте навика конзумирања алкохола и пушење, док друге навике попут конзумирања кафе или чаја нису показале значајан утицај на зарастање лезија (Табела 15). Овај налаз наше студије је у корелацији са клиничким доказима и експериментима спроведеним на животињама, који су показали да излагање алкохолу отежава зарастање рана и повећава учесталост инфекције (263,264). Слично томе, негативни ефекти пушења на исходе зарастања рана су познати већ дуже време (265-267).

Изложеност алкохолу смањује отпорност организма, а интоксикација етанолом у време повреде је фактор ризика за повећану осетљивост на инфекцију у рани (268). Студије су показале дубоке ефекте алкохола на механизме одбране организма, иако прецизни ефекти зависе од обрасца излагања алкохолу (тј. хронична у односу на акутну изложеност алкохолу, конзумирана количина, трајање конзумирања, време након излагања алкохолу и одвикавање од алкохола). Краткорочна акутна изложеност алкохолу резултира потиснутим ослобађањем проинфламаторних цитокина као одговором на инфламаторни изазов. Већа стопа инфекције након повреде корелира са смањеним регрутовањем неутрофила и фагоцитном функцијом у акутној изложености алкохолу (269).

Осим повећане инциденце инфекције, изложеност етанолу такође, утиче на пролиферативну фазу зарастања. Код мишјих модела, излагање једној дози алкохола која је изазвала ниво алкохола у крви од 100 mg/dL пореметила је поновну епителизацију, ангиогенезу, производњу колагена и затварање ране (270,271).

Ово смањење ангиогеног капацитета укључује и смањену експресију рецептора за васкуларни ендотелни фактора раста (енг. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), повећану хипоксију ране и оксидациони стрес (270). Акутна изложеност етанолу доводи до смањене производње колагена и промена у равнотежи протеаза на месту ране (272). Са друге стране, чини се да је одговор организма на хроничну изложеност алкохолу другачији од оног на акутну изложеност алкохолу. Анализа клиничких података указује да хронична изложеност алкохолу узрокује успорено зарастање рана и повећану осетљивост на инфекције, али детаљни механизми који објашњавају овај ефекат захтевају више истраживања (Табела 15.).

Када је пушење у питању, у области оралне хирургије, поремећено зарастање код пушача примећено је и у рутинској оралној хирургији и након уградње денталних имплантата (273). Никотин из дуванског дима изазива исхемију ткива и смањен доток кисеоника, јер стимулацијом симпатичке нервне активности доводи до ослобађања епинефрина, што узрокује периферну вазоконстрикцију и смањену перфузију крви у ткиву (267). Никотин такође повећава вискозитет крви узрокован смањењем фибринолитичке активности и повећањем адхезивности тромбоцита. Угљен-моноксид такође изазива хипоксију у ткиву јер има 200 пута већи афинитет да се веже за хемоглобин него кисеоник, што резултира смањеном фракцијом хемоглобина са кисеоником у крвотоку. Цијанид водоник из дуванског дима, оштећује ћелијски метаболизам кисеоника, што угрожава потрошњу кисеоника у ткивима. Показало се да дувански дим негативно утиче на неколико типова ћелија и процеса који су важни за зарастање. У инфламаторној фази, пушење изазива поремећену миграцију белих крвних зрнаца, што резултира мањим бројем моноцита и макрофага на месту ране и смањује бактерицидну активност неутрофила. Функција лимфоцита, цитотоксичност природних ћелија убица и производња IL-1 су такође смањени (267). Ови ефекти резултирају отежаним зарастањем рана и повећаним ризиком од инфекције. Током пролиферативне фазе зарастања рана, излагање дуванском диму доводи до смањења миграције и пролиферације фибробласта, смањене контракције ране, ометања регенерације епитела, смањења производње ЕСМ-а и поремећаја равнотеже протеаза (267). Упркос укупним негативним ефектима пушења, постоје и студије које су закључиле да мале дозе никотина побољшавају ангиогенезу и заправо побољшавају епителизацију (274,275).

5.1.3. Утицај системске терапије

Поред различитих обољења, које у нашем истраживању нису показали значајан утицај на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже, обзиром да је највећи број пацијената боловао од хипертензије (Табела 6.), а да су искључени пацијенти са обољењима попут дијабетеса за које се зна да успорава зарастање рана (276), треба обратити пажњу и на системску терапију коју пацијенти узимају у дужем временском периоду.

Познато је да системски кортикостероиди за разлику од локалних, имају негативно дејство на процес зарастања рана. Ови лекови имају снажан антифлогистички и антиинфламаторни ефекат (277). С једне стране, кортикостероиди својим цитостатским својствима ометају пролиферацију фибробласта и кератиноцита, али са друге стране одговорни су за инхибицију физиолошке инфламаторне фазе током зарастања рана (278).

НСАИЛ показују сличан, али слабији ефекат на процесе зарастања рана, реметећи инфламаторну фазу (279). Мало је података који указују на то да краткотрајни НСАИЛ имају негативан утицај на зарастање. Међутим, остаје отворено питање да ли дуготрајни НСАИЛ ометају зарастање рана. На животињским моделима, системска употреба ибупрофена показала је антипролиферативни ефекат на зарастање рана, што је резултирало смањеним бројем фибробласта, смањеном контракцијом ране, одложеном епителизацијом и оштећеном ангиогенезом (280,281). У нашем истраживању један од предиктора који је показао позитиван ефекат на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже тек седмог дана праћења, јесте примена других лекова који обухватају различите групе (бронходилататори, лекови у лечењу бубрежних болести гинко билоба, НСАИЛ, аналгетици и др.) (Табела 15).

Међутим, обзиром да овде постоје различите групе лекова као предиктори, а подаци из литературе су контрадикторни, потребна су опсежнија претклиничка и клиничка истраживања да би се ови подаци потврдили или оповргли.

Насупрот томе, неке студије потенцирају могуће нежељене ефекте антихипертензивних лекова. Већина анализа се односи на блокаторе β рецептора као што су метопролол или пропранолол, чији ефекти се односе на активацију кератиноцита и повећање ангиогенезе (282,283). *Bhascar* и сар. су показали да блокатор калцијумских канала амлодипин повећава затезну чврстоћу рана, али не и епителизацију (284). За разлику од ових прилично корисних ефеката, АСЕ инхибитори негативно утичу на пролиферацију и миграцију ћелија коже (285).

Поред тога, АСЕ блокатори су имали инхибиторни ефекат на биосинтезу колагена у култивисаним фибробластима (286). У литератури ангиотензински рецептори су означени као веома релевантни. Ангиотензин промовише експресију колагена тип I и TGF- β 1 у фибробластима. Овај ефекат може бити потиснут антагонистом рецептора ангиотензина I (287). Код пацова, ангиотензин рецептор II је био прекомерно експримиран 3. дана након повреде (288,289). Лекови који су показали статистичку значајност и утицај на зарастање оралних улцерација након ношења нових МЗН јесу антихипертензивни лекови из групе диуретика и то у правцу успореног зарастања лезија, како самостално делујући тако и у комбинацији са другим предикторима (Табела 15.). Употреба диуретика може смањити перфузију ткива, и тиме повећати преваленцију ксеростомије, пародонтитиса, каријеса, и лезије слузокоже, чиме се може објаснити утицај диуретика на инхибицију зарастања трауматске лезије у усној дупљи. У *in vitro* истраживању на ћелијским културама и 3D моделу ране *Struemer* и сар. испитивали су утицај хидрохлортиазида на зарастање рана (290). Метаболичка активност је била смањена у кератиноцитима у већој мери него у фибробластима. У спроведеном тесту огреботина, проценат миграције фибробласта је био смањен. Овај одговор је био потврђен у 3D моделу ране (290). Овај диуретик је показао нежељене ефекте на зарастање рана, што корелира са подацима из нашег истраживања, иако је наша студија показала ефекте на клиничком нивоу. Оно што је евидентно јесте да нема упоредивих података у литератури о тиазидним диуретицима. Стога је тешко проценити резултате у вези са ефектима на пролиферацију, миграцију и виталност ћелија, што упућује на потребу за додатним истраживањима у овом правцу.

5.2. Инструменти за процену квалитета живота у вези са оралним здрављем

Када је реч о инструментима за процену квалитета живота код пацијената са различитим облицима МЗН, овим истраживањем конструисан је први инструмент тј. упитник на српском језику за праћење квалитета живота у вези са оралним здрављем код носиоца мобилних зубних протеза (OHRQoL-DW). Овај инструмент је показао одличну поузданост, валидност и временску стабилност и обухватио је четири аспекта квалитета живота у вези са оралним здрављем: физички, психосоцијални, естетски и еколошки аспект.

Успешно је извршен превод и транскултуролошка адаптација упитника PDT-OHQoL, који је такође показао одличну поузданост (Кронбахов коефицијент алфа износио је 0,923), валидност и временску стабилност. Што се факторске анализе тиче преведени упитник је у нашој варијанти има осам, док оригинална скала има шест домена.

Помоћу наше OHRQoL-DW скале могу се идентификовати пацијенти који носе различите врсте мобилних зубних протеза са лошим квалитетом живота у вези са оралним здрављем, а може се користити за боље праћење тока протетске терапије и побољшање оралног здравља и квалитета живота.

Међу инструментима који су прилагођени за мерење квалитета живота у вези са оралним здрављем код пацијената који су до сада носили протезу, једини који се првенствено користи код безубих пацијената је OHIP-EDENT, који може да детектује промене у квалитету живота које се односе на орално здравље безубих пацијената са ТП (291). Српска верзија OHIP-EDENT упитника тестирана на 177 носиоца ТП, показала је добру поузданост (Кронбахов коефицијент алфа је био 0,87) (215). Још једна мера унутрашње конзистентности за овај упитник, *Guttman`s split-half* коефицијент, имао је вредност од 0,74. У нашем истраживању, *Spearman Brown`s split-half* коефицијент за OHRQoL-DW био је 0,87, док је за преведен PDT-OHQoL упитника износио 0,879, што показује врло добру поузданост. Резултати OHIP-EDENT-а у српској популацији били су слични онима добијеним на бразилској (292) и турској популацији (293), док је Кронбахов коефицијент алфа био нижи у непалској популацији (294). Резултати из нашег и из преведеног упитника су слични са јапанским (Кронбахов коефицијент алфа = 0,93) (295), хрватским резултатима (Кронбахов коефицијент алфа = 0,92) (215) и босанском (Кронбахов коефицијент алфа = 0,907) (296) верзијом OHIP-EDENT-а, док се код кинеске популације поузданост OHIP-EDENT-а показала већом (Кронбахов коефицијент алфа = 0,972) (297). Кронбахов коефицијент алфа у оригиналном PDT-OHQoL упитнику за различите домене био је у распону од 0,67 до 0,868, док је интерна конзистентност за различите домене износила од 0,56 до 0,84 (216).

Временска стабилност наше скале је била веома добра, а резултати су добијени 15-30 дана након првог попуњавања упитника, што је довољно дуг временски период да испитаници не запамте питања. У српској и хрватској верзији OHIP-EDENT-а тест-ретест поузданост је спроведена код 30 пацијената, који су одговорили два пута на иста питања у периоду од 15 дана, а ови резултати су представљени интракласним коефицијентом корелације (ICC) (био је веома висок у обе популације) (215) У другим преведеним верзијама инструмента OHIP-EDENT-а такође је временска стабилност била добра (293-295).

За идентификацију основних димензија и груписања између питања у OHRQoL-DW, коришћена је EFA. Вредности добијене тестом КМО и Бартлетовим тестом сферичности биле су прикладне за спровођење EFA. Овом анализом издвојена су четири фактора или аспекта квалитета живота у вези са оралним здрављем код носилаца протеза (физички, психосоцијални, естетски и еколошки аспект квалитета живота) (Табела 24.). HRQoL препознаје шест аспеката квалитета живота: физички, ментални, друштвени, аспект самоинтегритета, сигурности, хармоније и духовног благостања (298). Четири домена су уобичајена у генеричким инструментима који мере HRQoL: физички, психички, друштвени и еколошки (299). Међутим, иако се у научној литератури генерално препознаје OHRQoL као мултидимензионални конструкт који укључује физичке и психолошке факторе, као и социјално благостање, не постоји консензус у погледу његових специфичних факторских карактеристика (300). Четири домена добијена су у српској и хрватској верзији OHIP-EDENT-а, при чему аутори наводе да се ови фактори не могу јасно тумачити или се могу поделити као функционални аспект, бол, удобност и психосоцијални утицај (215). У турској и босанској верзији истог инструмента издвојена су три домена: физички, психолошки и друштвени аспект (293,296). Кинеска и непалска верзија OHIP-EDENT-а имале су пет издвојених фактора (294,297).

Оригинални ОНIP-EDENT и комплетна верзија ОНIP-49 имају седам категорија или подскала које су подељене на функционална ограничења, физичку бола, психолошку нелагодност, физички инвалидитет, психички инвалидитет, социјални инвалидитет и хендикеп (301). У преведеној и валидираној верзији упитника PDT-ОНQoL, ЕFA показала је присуство осам различитих фактора која нису најјаснија за тумачење (Табела 25), док је оригинална верзија овог упитника без факторске анализе подељена на шест субскала: функционални инвалидитет, физиолошка бол, психичка нелагодност, физиолошка инвалидност, психичка инвалидност и социјална неспособност (216).

Валидност наше нове скале ОHRQoL-DW потврђена је високим корелацијама између укупних скорова ОHRQoL-DW и пратећег PDT-ОНQoL, док је постојала слаба корелација између скорова ОHRQoL-DW и ERQ. Ово је представљено у корелационом матриксу са више особина и више метода (Табела 26). *Multi-trait multi-method* анализу развили су *Campbell* и *Fiske* (1959.) и корисна је метода за процену валидности конструкта, посебно, конвергентне и дискриминантне валидности (302). Друге студије нису тестирале дивергентну валидност преведених упитника, док је конвергентна валидност потврђена обрнутом корелацијом између ОНIP-EDENT укупног скорa и једног питања у којем су испитаници оценили укупно задовољство својим протезама (215,293). У јапанској верзији ОНIP-EDENT-а пацијенти су били подељени у две групе, групу А у којој су пацијенти којима је била потребна нова протеза и група Б која већ има протезе. У овој студији валидност садржаја тестирана је мерењем и поређењем укупних скорова између две групе, док је истовремена валидност потврђена јачином корелације између укупног скорa за ОНIP-EDENT-J и степена задовољства протезом (100 mm VAS) за обе групе (295).

Валидност наше скале је такође тестирана поређењем ОHRQoL-DW укупних скорова по типовима протеза. Највећи резултат, дакле бољи квалитет живота у вези са оралним здрављем, имали су пацијенти са ПСП (Табела 27). Ова врста протеза спада у редуковане облике и не покрива сва расположива ткива усне дупље, за разлику од ППП и ТП које су максимално екстендиране. Поред тога, легура метала има боља механичка својства, што омогућава да ове протезе буду тање и комфорније за пацијента. Имају и елементе који омогућавају да се притисак жвакања пренесе на присутне зубе, па је оптерећење слузокоже алвеоларног гребена смањено, а могућност настанка декубиталних лезија сведена на минимум (303). Такође, полирање металне легуре је значајно боље у односу на полираност акрилата па је и акумулација денталног плака и микроорганизама мања на ПСП, а одржавање оралне хигијене је боље. Са друге стране, губитак свих зуба и протетска рехабилитација израдом ТП може бити повезана са отежаном мастикаторном адаптацијом, посебно код старије популације, упркос пажњи коју стоматолози поклањају промоцији оралног здравља. Због тога је важно разумети концепте и нивое задовољства старије популације у погледу оралног здравља и ношења протеза, како би стоматолози могли да прилагоде протетске интервенције потребама пацијената (296).

6. ЗАКЉУЧАК

6. ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата овог истраживања изведени су следећи закључци:

1. Примена локалног препарата на бази 0,2 % хијалуронске киселине може убрзати епителизацију декубиталних лезија оралне слузокоже које су развијене дан након предаје нових МЗН;
2. Примена локалног препарата на бази 0,3 % хијалуронске киселине са додатком ђумбира, камилице, таурина и биљне мешавине „*micosave*“ може убрзати епителизацију декубиталних лезија оралне слузокоже које су развијене дан након предаје нових МЗН; примењени препарат показао је најбољу ефикасност јер је у седмом дану имао највећи проценат зараслих лезија;
3. Локални препарат на бази нане и камилице потпомаже епителизацију декубиталних лезија оралне слузокоже које су развијене дан након предаје нових МЗН;
4. Испирање усне дупље раствором пантенола потпомаже епителизацију декубиталних лезија оралне слузокоже које су развијене дан након предаје нових МЗН;
5. Механичка коректура базе протезе без примене локалних препарата може продужити зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже;
6. Примењени локални препарати имају аналгетско дејство, смањују осећај бола и нелагодности услед ношења нових МЗН и присуства улцерација на оралној слузокожи;
7. Квалитет живота је бољи а адаптација пацијената на нове МЗН је бржа уколико након предаје протеза и последичног развоја декубиталних лезија пацијенти примењују неки од испитиваних локалних препарата;
8. Старост пацијената, пушење и конзумирање алкохола, и узимање антихипертензивних лекова из групе диуретика може у датој комбинацији да утиче на успорено зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже, при чему статистички значајан негативни утицај испољавају седмог дана од појаве лезија;
9. Други системски лекови (бронходилататори, аналгетици, гинко билоба, НСАИЛ, кортикостероиди) у комбинацији са примењеним третманом, старошћу, навикама и узимањем антихипертензива, седмог дана могу позитивно утицати на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже;
10. Нови конструисан упитник OHRQoL-DW је поуздан и валидан генерички инструмент за мерење OHRQoL код пацијената који носе различите типове конвенционалних протеза; обухвата четири аспекта OHRQoL: физички, психосоцијални, естетски и еколошки. Може се користити не само у истраживачке сврхе, већ и у рутинској клиничкој пракси за праћење квалитета живота појединих пацијената, што је један од најважнијих исхода оралног здравља у протетском лечењу;
11. Преведен PDT-OHQoL упитник показао је одличну поузданост и валидност на српској популацији, али за разлику од оригиналног упитника у студији је факторском анализом екстраховано осам фактора (домена) квалитета живота.

На основу добијених резултата свеобухватно можемо закључити да примена локалних препарата у виду гела или раствора у комбинацији са механичком коректуром базе протезе током седам дана доводи до бржег зарастања, и смањења величине декубиталних лезија које до овог временског периода нису зарасле; њихова употреба има потенцијал да скрати период адаптације пацијената на нове протезе. Одређени лекови (диуретици) могу успорити, док поједини могу позитивно деловати на зарастање оралних лезија. Даљим истраживањем требало би обухватити већи број пацијената као и пацијенте са додатним коморбидитетима, и јасније дефинисати примену системских лекова (време примене и фармацеутске дозе) који би могли да утичу на процес зарастања, али и добијене клиничке податке проверити на молекуларном нивоу.

7.СКРАЋЕНИЦЕ

7. СКРАЋЕНИЦЕ

ACE – *Angiotensin Converting Enzyme*

CCI – *Charlson Comorbidity Index*

CFA – *Confirmatory Factor Analysis*

CoA – *Coenzyme A*

COX – *Cyclooxygenase*

COX-1 – *Cyclooxygenase 1*

COX-2 – *Cyclooxygenase 2*

ECM – *Extracellular matrix*

EFA – *Exploratory Factor Analysis*

EGF – *Epidermal Growth Factor*

ERQ – *Emotional Regulation Questionnaire*

GCP – *Good Clinical Practice*

GSH – *Glutathione peroxidase*

HA – *Hyaluronic Acid*

HRQoL – *Health-Related Quality of Life*

IL-1 – *Interleukin 1*

IL-1 β – *Interleukin 1 β*

IL-8 – *Interleukin 8*

KMO – *Kaiser Meyer Olkin*

MDA – *Malondialdehyde*

OHIP-EDENT – *Oral Health Impact Profile EDENT*

OHRQoL – *Oral Health Related Quality of Life*

OHRQoL-DW – *Oral Health Related Quality of Life in Denture Wearers*

PDT-OHQoL - *Questionnaire Evaluating the Impact of Prosthetic Dental Treatments on Patients' Oral Health Quality of Life*

QoL – *Quality of Life*

sIgA – *secretory Immunoglobulin A*

SOD – *Superoxide Dismutase*

TGF- β – *Transforming Growth Factor β*

TNF α – *Tumor Necrosis Factor α*

TSG-6 - *Tumor Necrosis Factor (TNF) α Stimulated Gene 6*

TUGSE – *Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia*

WHO – *World Health Organization*

МЗН – Мобилне зубне надокнаде

ППП – Парцијална плочаста протеза

ПС – Протезни стоматитис

ПСП – Парцијална скелетирана протеза

РАС – Рекурентни афтозни стоматитис

ТП – Тотална протеза

8. ЛИТЕРАТУРА

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Stamenković D. Stomatološka protetika, parcijalne proteze, II izdanje. Beograd: Datastatus; 2017. p.78–81.
2. Academy of Prosthodontics, Nomenclature Committee, Glossary of Prosthodontic Terms, *J Prosth Den* 117(5S): 1-115.
3. Hull PS, Worthington HV, Clerehugh V, Tsirba R, Davies RM, Clarkson JE. The reasons for tooth extractions in adults and their validation. *J Dent* 1997;25:233–237.
4. Al-Rafee MA. The epidemiology of edentulism and the associated factors: A literature Review. *J Family Med Prim Care* 2020;9(4):1841-1843.
5. Foiles Sifuentes AM, Castaneda-Avila MA, Lapane KL. The relationship of aging, complete tooth loss, and having a dental visit in the last 12 months. *Clin Exp Dent Res* 2020;1-8.
6. Müller F, Naharro M, Carlsson GE. What are the prevalence and incidence of tooth loss in the adult and elderly population in Europe? *Clin Oral Impl Res* 2007;18(supplement 3):2–14.
7. Tyrovolas S, Koyanagi A, Panagiotakos DB, Haro JM, Kassebaum NJ, Chrepa V, Kotsakis GA. Population prevalence of edentulism and its association with depression and self-rated health. *Scientific Reports* 2016;6:37083
8. Zhao J, Wang X. Dental Prosthesis. In: Shen JZ, Kosmač T, (eds). *Advances Ceramics for Dentistry*. Butterworth-Heinemann, 2014. p.23-49.
9. Vielmuth F. Anatomy of the Oral Mucosa. In: Schmidt E. (eds) *Diseases of the Oral Mucosa*. Springer, Cham 2021. p.5-19.
10. Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front Immunol* 2019;10:208.
11. Brizuela M, Winters R. Histology, Oral Mucosa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
12. Wang SS, Tang YL, Pang X, Zheng M, Tang YJ, Liang XH. The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sci* 2019;227:129-136.
13. Massler M. Tissue changes during aging. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1956;9:1185-1196.
14. Malik P, Rathee M, Bhorla M. Oral Tissues – Considerations in geriatric patients. *Int Appl J Dent Sci* 2015;1:4-7.
15. Gueiros LA, Soares MS, Leão JC. Impact of ageing and drug consumption on oral health. *Gerodontology* 2009;26:297-301.
16. Kaminska-Pikiewicz K, Chalas R, Bachanek T. The condition of oral mucosa in the elderly (over 65 years) of Lublin. *Curr Issues Pharm Med Sci* 2017;30(1):39-42.
17. Scully C. 33 - Angular cheilitis (angular stomatitis). In: Scully C (ed). *Oral and Maxillofacial Medicine (Third Editio)*. Churchill Livingstone 2013. p. 223-225.
18. Rivera C, Droguett D, Arenas-Márquez MJ. Oral mucosal lesions in a Chilean elderly population: A retrospective study with a systematic review from thirteen countries. *J Clin Exp Dent* 2017;9(2):e276-e283
19. Chen J, Ahmad R, Li W, Swain M, Li Q. Biomechanics of oral mucosa. *J R Soc Interface* 2015;12(109):20150325.
20. Ciesielska A, Kusiak A, Ossowska A, Grzybowska ME. Changes in the oral cavity in menopausal women-A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;19(1):253.
21. Squier CA, Kremer MJ. Biology of Oral Mucosa and Esophagus. *JNCI Monographs* 2001;29:7–15.
22. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:390–398.

23. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Medical health and medication use in elderly dental patients. *J Contemp Dent Pract* 2004;5(1):31-41.
24. Patil S, Doni B, Maheshwari S. Prevalence and Distribution of Oral Mucosal Lesions in a Geriatric Indian Population. *Can Geriatr J* 2015;18(1):11-14.
25. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral Mucosal Conditions in Elderly Dental Patients. *Oral Diseases* 2002;8:218-223.
26. Bozdemir E, Yilmaz HH, Orhan H. Oral mucosal lesions and risk factors in elderly dental patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2019;13(1):24-30.
27. Utama MD, Mude AH, Ikbal M, Launardo V, Dachri A. The mucosal lesions on removable denture wearers: A systematic review. *Sys Rev Pharm* 2020;11(9):10-14.
28. Knezović-Zlatarić D, Čelebić A, Lazić B. Resorptive changes of maxillary and mandibular bone structures in removable denture wearers. *Acta Stomat Croat* 2002;36(2):261-265.
29. Rivera C, Arenas-Márquez MJ. Gerodontology: effects of ageing on the oral mucosa. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2017;10(1):9.
30. Pavičić Kovačević D, Braut A, Pezelj-Ribarić S, Glažar I, Lajnert V, Mišković I, Muhvić-Urek M. Predictors of oral mucosal lesions among removable prosthesis wearers. *Periodicum Biologorum* 2017;119(3):181-187.
31. Martori E, Ayuso-Montero R, Martinez-Gomis J, Vinas M, Peraire M. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J Prosthet Dent* 2014;111:273-279.
32. Wang LL, Liu XH, Yang LM, Li XX. [Clinical analysis of denture-related oral mucosal lesions in 185 patients with removable denture]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2020;29:85-88.
33. Ercalik-Yalcinkaya S, Özcan M. Association between oral mucosal lesions and hygiene habits in a population of removable prosthesis wearers. *J Prosthodont* 2015;24:271-278.
34. Brantes MF, Azevedo RS, Rozza-De-menezes RE, Póvoa HC, Tucci R, Gouvêa AF, et al.. Analysis of risk factors for maxillary denture-related oral mucosal lesions: a cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal* 2019;24:e305-313.
35. Özkan G, Yasin YK, Okyay P. The relationship of oral mucosal lesions and removable prostheses: quantitative and qualitative study. *Balk J Dent Med* 2020;24:35-43.
36. Barrera J, Ocampo K, Figueroa A, Salgado A. The most common oral lesions in edentulous patients with total prostheses. *J Oral Res* 2020;8:394-399.
37. Alqutaibi AY, Baik A, Almuzaini SA, Farghal AE, Alnazzawi AA, Borzangy S, Aboalrejal AN, Abdelaziz MH, Mahmoud II, Zafar MS. Polymeric Denture Base Materials: A Review. *Polymers* 2023;15(15):3258.
38. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont* 2011;20(4):251-260.
39. Thilakumara IP, Jayatilake JAMS, Pallegama RW, Ellepola ANB. Denture- induced stomatitis and associated factors in a group of patients attending a university dental hospital in Sri Lanka. *J Investig Clin Dent* 2017;8(2):e12211.
40. Ghiță RE, Scriciu M, Mercuț V, Popescu SM, Andrei OC, Pitru A, et al. Oral Mucosa Changes Associated with Wearing Removable Acrylic Dentures. *Curr Health Sci J* 2020;46(4):344-351.
41. Budtz-Jørgensen E. Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *J Oral Pathol* 1981;10(2):65-80.
42. Đorđević M, Obradović R, Miljković M, Milošević M, Sekulić M. Protezni stomatitis – Etiopatogeneza i terapijski pristup. *Acta Stom Naissi* 2017;33(75):1730-1740.

43. Pattanaik S, Bvj V, Pattanaik B, Sahu S, Lodam S. Denture stomatitis: a literature review. *J Indian Academy Oral Med Rad* 2010;22(3):136–140.
44. Sampaio-Maia B, Figueiral MH, Sousa-Rodrigues P, Fernandes MH, Scully C. The effect of denture adhesives on *Candida albicans* growth in vitro. *Gerodontology* 2012;29(2):e348–e356.
45. Alzayer YM, Gomez GF, Eckert GJ, Levon JA, Gregory RL. The impact of nicotine and cigarette smoke condensate on metabolic activity and biofilm formation of *Candida albicans* on acrylic denture material. *J Prosthodont* 2020;29(2):173–178.
46. Aoun G, Cassia A. Evaluation of denture-related factors predisposing to denture stomatitis in a lebanese population. *Mater Sociomed* 2016;28(5):392-396.
47. Naik AV, Pai RC. A study of factors contributing to denture stomatitis in a north Indian community. *Int J Dent* 2011;2011:589064.
48. Sartawi SY, Abu-Hammad S, A Salim N, Al-Omouh S. Denture Stomatitis Revisited: A Summary of Systematic Reviews in the Past Decade and Two Case Reports of Papillary Hyperplasia of Unusual Locations. *Int J Dent* 2021;2021:7338143.
49. Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jørgensen E. *Candida*-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(1):81-86.
50. Muhvić-Urek M, Saltović E, Braut A, Kovačević Pavičić D. Association between vitamin D and candida-associated denture stomatitis. *Dentistry* 2020;8(4):121.
51. Khiyani MF, Ahmadi M, Barbeau J, Feine JS, de Souza RF, Siqueira WL, Emami E. Salivary Biomarkers in Denture Stomatitis: A Systematic Review. *JDR Clin Trans Res* 2019;4(4):312-322.
52. Newton AV. Denture sore mouth. *Br Dent J* 1962;112: 357-360.
53. Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: Identification of aetiological and predisposing factors - a large cohort. *J Oral Rehabil* 2007;34:448–455.
54. Sharma D, Sharma N. Denture stomatitis – a review. *IJOCR* 2015;3(7):81-85.
55. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Lodi G, Arduino PG. Treatment of angular cheilitis: A narrative review and authors' clinical experience. *Oral Dis* 2020; 26(6):1107-1115.
56. Sharmila R, Muralidharan NP. Angular cheilitis in complete dentures. *J Pharma Sci Res* 2015;7(8):598-599.
57. Devani A, Barankin B. Answer: Can you identify this condition? *Can Fam Physician* 2007;53(6):1022–1023.
58. Park KK, Brodell RT, Helms SE. Angular cheilitis, part 1: local etiologies. *Cutis* 2011;87(6):289-295.
59. Orlov S, Kojović D, Mirković B, Kesić LJ, Petrović D, Pešić Z. Oralna medicina, drugo dopunjeno izdanje. Niš:Sitomehanika; 2007. p. 35-36.
60. Federico JR, Basehore BM, Zito PM. Angular Chelitis. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536929/>
61. Rose JA. Folic-acid deficiency as a cause of angular cheilosis. *Lancet* 1971;2(7722):453–454.
62. Ohman SC, Jontell M, Dahlen G. Recurrence of angular cheilitis. *Scand J Dent Res* 1988;96(4):360–5.
63. Kafas P, Upile T, Stavrianos C, Angouridakis N, Jerjes W. Mucogingival overgrowth in a geriatric patient. *Dermatol Online J* 2010;16:7.
64. Canger EM, Celenk P, Kayipmaz S. Denture-related hyperplasia: A clinical study of a Turkish population group. *Braz Dent J* 2009;20:243–248.

65. Firoosmand LM, Almeida JD, Cabral LA. Study of denture-induced fibrous hyperplasia cases diagnosed from 1979-2001. *Quintessence Int* 2005;36:825–829.
66. Coelho CM, Zucoloto S, Lopes RA. Denture-induced fibrous inflammatory hyperplasia: a retrospective study in a school of dentistry. *Int J Prosthodont* 2000;13(2):148-151.
67. Jaimes M, Muñante J, Olate S, Rodriguez-Chessa JG, de Albergaria-Barbosa JR, Mazzonetto R, Klüppel LE. Inflammatory fibrous hyperplasia treated with a modified vestibuloplasty: a case report. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(3):135-141.
68. Bhasker RM, Davenport JC, Thomson JM. Prosthetic treatment of the edentulous patients. 5th ed. UK: Willy-Blackwell; 2001.
69. Veena K, Jagadishchandra H, Sequeira J, Hameed S, Chatra L, Shenai P. An extensive denture-induced hyperplasia of maxilla. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3(Suppl 1):S7-9.
70. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent* 2016;2016:7278925.
71. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(4):456-461.
72. Ouaabbou H, Bahbah S, Chbicheb S. Traumatic ulcer of the tongue mimicking a malignant lesion: Case report. *Int J Surg Case Rep* 2023;109:108460.
73. Compilato D, Cirillo N, Termine N, Kerr AR, Paderni C, Ciavarella D, Campisi G. Long-standing oral ulcers: proposal for a new 'S-C-D classification system'. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):241-253.
74. Siu A, Landon K, Ramos DM. Differential diagnosis and management of oral ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2015;34(4):171-177.
75. Kallarakkal TG, Sekar K. Ulceration Related to New Dentures: Traumatic Ulcer. In: Tilakaratne WM, Kallarakkal TG. (eds) *Clinicopathological Correlation of Oral Diseases*. Springer, Cham. 2023. p.p.371-381.
76. Minhas S, Sajjad A, Kashif M, Taj F, Waddani HA, Khurshid Z. Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases: An Update. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7(19):3341-3347.
77. Cowan D, Ho B, Sykes KJ, Wei JL. Pediatric oral burns: A ten-year review of patient characteristics, etiologies and treatment outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(8):1325-1328.
78. Gilvetti C, Porter SR, Fedele S. Traumatic chemical oral ulceration: a case report and review of the literature. *Br Dent J* 2010;208(7):297-300.
79. Woods MA, Mohammad AR, Turner JE, Mincer HH. Oral ulcerations. *Quintessence Int* 1990;21(2):141–151.
80. Carlson DL. Necrotizing sialometaplasia: a practical approach to the diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):692–698.
81. Butler JN, Kobayashi TT. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: a malignant-appearing benign lesion. *Cutis* 2017;100:E28–E31.
82. Hirschberg A, Amariglio N, Akriş S, Yahalom R, Rosenbaum H, Okon E, Kaplan I. Traumatic Ulcerative granuloma with stromal eosinophilia. A reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol* 2006;126:522–529.
83. Salisbury CL, Budnick SD, Li S. T-cell receptor gene rearrangement and CD30 immunoreactivity in traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the oral cavity. *Am J Clin Pathol* 2009;132:722–727.

84. Fu C, Wang M, Xu S, et al. Effects of Analgesic and Anti-inflammatory of Sophocarpine and Related COX-2/PGE2 Signaling Pathway. *China Pharmacy* 2019;30:1775-1780.
85. Zhang Y, Wang S, Hao M. Study on the antioxidant and anti-inflammatory effects of persimmon leaf flavonoids in experimental oral ulcer. *J Taishan Med College* 2017;38:1000-1002.
86. Avci E, Akarlsan ZZ, Erten H, et al. Oxidative stress and cellular immunity in patients with recurrent aphthous ulcers. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:355-360.
87. Bansal M, Singh N, Alam S, et al. Alternariol induced proliferation in primary mouse keratinocytes and inflammation in mouse skin is regulated via PGE2/EP2/cAMP/p-CREB signaling pathway. *Toxicology* 2019;412:79-88.
88. Jafarnezhad-Ansariha F, Yekaninejad MS, Jamshidi AR, et al. The effects of β -D-mannuronic acid (M2000), as a novel NSAID, on COX1 and COX2 activities and gene expression in ankylosing spondylitis patients and the murine monocyte/macrophage, J774 cell line. *Inflammopharmacology* 2018;26:375-384.
89. Zou Y, Yang J, Chen C. Correlation of TNF- α , IL-2,6 and immune function with recurrent oral ulcers. *J Hainan Med Univer* 2015;21:1299-1301.
90. Yin S, Yan Y, Huang T, et al. Therapeutic effect of *Artemisia argyi* on oral ulcer in rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017;42:824-830.
91. Liu Y, Ren S, Ji H, Yan D. Study on the inhibition of inflammation by the cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostaglandin E2 (PGE2) pathway and the promotion of wound healing of oral ulcer of Yangyin Shengji powder after chemotherapy. *Ann Palliat Med* 2021;10(12):12716-12726.
92. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89(3):219-229.
93. Cavalcante GM, Paula RJS, Souza LP, Sousa FB, Mota MRL, Alves APNN. Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2011;26(3):227-234.
94. Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The bigger picture: why oral mucosa heals better than skin. *Biomolecules* 2021;11(1165):22.
95. Brand SH, Veerman ECI. Saliva and wound healing. *Chi J Dent Res* 2013;16(1):7-12.
96. Anura A. Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. *Oral Health Dent Manag* 2014;13(2):254-259.
97. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol* 2019;13(1):91-102.
98. González-Moles MA. The use of topical corticoids in oral pathology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):e827-31.
99. González-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease management with topical corticosteroids: (1) Fundamental principles and specific agents available. *J Dent Res* 2005;84:294-301.
100. González-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease management with topical corticosteroids: (2) Protocols, monitoring of effects and adverse reactions, and the future. *J Dent Res* 2005;84:302-308.
101. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, Lopez MA, Carinci F, Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(4):572-582.
102. Zou H, Liu Z, Wang Z, Fang J. Effects of Aloe Vera in the Treatment of Oral Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Oral Health Prev Dent* 2022;20(1):509-516.

103. Gang L, Oka K, Ohki S, Rikitake M, Itaya S, Tamura S, Toda-Nakamura M, Ogata K, Kira-Tatsuoka M, Ozaki M. CO₂ laser therapy accelerates the healing of ulcers in the oral mucosa by inducing the expressions of heat shock protein-70 and tenascin C. *Histol Histopathol* 2019;34(2):175-189.
104. AlZarea BK. Management of denture-related traumatic ulcers using ozone. *J Prosthet Dent* 2019;121:76e82.
105. Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;97:186-203.
106. Miglani A, Vishnani R, Reche A, Buldeo J, Wadher B. Hyaluronic Acid: Exploring Its Versatile Applications in Dentistry. *Cureus* 2023;15(10):e46349.
107. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers* 2018;10(7):701.
108. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents and Actions* 1994;43:44-47.
109. Cowman MK, Lee HG, Schwertfeger KL, et al. The content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol* 2015;6:261.
110. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(8):2452-2459.
111. Kobayashi Y, Okamoto A, Nishinari K. Viscoelasticity of hyaluronic acid with different molecular weights. *Biorheology* 1994;31(3):235-244.
112. Atoosa M, Kjøniksen A, Nyström B. Effect of pH on the Behavior of Hyaluronic Acid in Dilute and Semidilute Aqueous Solutions. *Macromolecular Symposia* 2008;274:131-140.
113. García-Abuín A, Gómez-Díaz D, Navaza J.M, Regueiro L, Vidal-Tato I. Viscosimetric behaviour of hyaluronic acid in different aqueous solutions. *Carbohydrate Polymers* 2011;85(3):500-505.
114. Kogan G, Soltés L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett* 2007;29(1):17-25.
115. Almond A. Hyaluronan. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1591-1596.
116. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999;7:79-89.
117. Tammi RH, Tammi MI. Hyaluronan accumulation in wounded epidermis: a mediator of keratinocyte activation. *J Invest Dermatol* 2009;129:1858-1860.
118. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen* 2014;22:579-593.
119. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991;213:292-296.
120. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242(1):27-33.
121. Balazs EA, Piller L. The formation of the synovial fluid. *Magyar Orv Arch* 1943; 4(3):1-11.
122. Balazs EA. Physiology of the vitreous body, in: C.L. Schepens (Ed.), *Importance of the Vitreous Body in Retina Surgery with Special Emphasis on Reoperations*, Mosby, St. Louis, 1960, p.p. 27-48.
123. Huynh A, Priefer R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydr Res* 2020;489:107950.

124. Oksala O, Salo T, Tammi R, Kakkien L, Jalkanen M, Inki P, Larjava H. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *J Histochem Cytochem* 1995;43:125–135.
125. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol* 2006;85:699–715.
126. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004;4:528–539.
127. Gerdin B, Hallgren R. Dynamic role of hyaluronan in connective tissue activation and inflammation. *J Intern Med* 1997;242: 49–55.
128. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002;11:205–9.
129. Halloran CM, Slavin J. Pathophysiology of wound healing. *Surgery* 2002;20:i–v.
130. Milner CM, Day AJ. TSG-6: a multifunctional protein associated with inflammation. *J Cell Sci* 2003;116:1863–1873.
131. Wisniewski HG, Vilcek J. TSG-6: an IL-1/TNF-inducible protein with anti-inflammatory activity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:143–156.
132. Fries E, Kaczmarczyk A. Inter- α -inhibitor, hyaluronan and inflammation. *Acta Biochim Pol* 2003;50:735–742.
133. Noble PN, Jiang D, Liang J. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011;91:221–264.
134. Moore K. Cell biology of chronic wounds: the role of inflammation. *J Wound Care* 1999;8:345–348.
135. Enoch S, Leaper D. Basic science of wound healing. *Surgery* 2005;23:37–42.
136. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *New Engl J Med* 1999;341:738–476.
137. Pardue EL. Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering. *Organogenesis* 2008;4:203–214.
138. Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med* 1997;242:61–66.
139. Venus M, Waterman J, McNab I. Basic physiology of the skin. *Surgery* 2010;28:469–472.
140. Broughton G, Janis J, Attinger C. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1e–s.
141. Kelly GS. Pantothenic acid. *Monograph. Altern Med Rev* 2011;16:263–274.
142. Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann Nutr Metab* 2012;61:246–253.
143. Williams RJ, Saunders DH. The effects of inositol, crystalline vitamin B(1) and "pantothenic acid" on the growth of different strains of yeast *Biochem J* 1934;28(5):1887–1893.
144. Proksch E, Nissen HP. Dexpanthenol enhances skin barrierrepair and reduces inflammation after sodium lauryl sul-phate-induced irritation. *J Dermatol Treat* 2002;13:173–178.
145. Wollina U, Kubicki J. Multiaktive eigenschaften von dexpan-thenol-haltigen externa. *Kosm Med* 2007;2:14–18.
146. Abiko Y, Tomikawa M, Shimizu M. Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. *J Vitaminol (Kyoto)* 1969;15:59–69.
147. Proksch E, Jensen JM, Dexpanthenol. In Barel AO, Paye M, Maibach HI, ed. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2nd ed. New York, London: Taylor & Francis Group; 2006, p.p. 399–406.
148. Proksch E, Holleran WM, Menon GK, et al. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol* 1993;128:473–482.

149. Slyshenkov VS, Rakowska M, Moiseenok AG, Wojtczak L. Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1995;19:767–772.
150. Wiederholt T, Heise R, Skazik C, Marquardt Y, Joussem S, Erdmann K, et al. Calcium pantothenate modulates gene expression in proliferating human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol* 2009;18:969-978.
151. Ulger BV, Kapan M, Uslukaya O, Bozdagl Z, Turkoglu A, Alabalık U. Comparing the effects of nebivolol and dexpanthenol on wound healing: an experimental study. *Intern Wound J* 2014; 1742.
152. Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:113–119.
153. Oguz A, Uslukaya O, Alabalık U, Turkoglu A, Kapan M, Bozdag Z. Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: man experimental study. *Int Surg* 2015;100(4):656–661.
154. Lorenz K, Sicker M, Schmelzer E, Rupf T, Salvetter J, Schulz-Siegmund M, Bader A. Multilineage differentiation potential of human dermal skin-derived fibroblasts. *Exp Dermatol* 2008;17(11):925–932.
155. Obrigkeit DH, Oepen T, Jugert FK, Merk HF, Kubicki J. Xenobiotics in vitro: the influence of L-cystine, pantothenat, and miliacin on metabolic and proliferative capacity of keratinocytes. *Cutan Ocul Toxicol* 2006;25(1):13-22.
156. Takamiya M, Fujita S, Saigusa K, Aoki Y. Simultaneous detection of eight cytokines in human dermal wounds with a multiplex bead-based immunoassay for wound age estimation. *Int J Legal Med* 2008;122:143–148.
157. Heise R, Skazik C, Marquardt Y, Czaja K, Sebastian K, Kurschat P, et al. Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25(5):241-248.
158. Marquardt Y, Amann PM, Heise R, Czaja K, Steiner T, Merk HF, et al. Characterization of a novel standardized human three-dimensional skin wound healing model using non-sequential fractional ultrapulsed CO2 laser treatments. *Lasers Surg Med* 2015;47(3):257-265.
159. Nasa P, Kumar H, Phougat P. An overview on natural wound healing process with some indigenous plants as wound healer. *J Pharmaceutic Negative Results* 2022;13(6):3924-3934.
160. Takzaree N, Hadjiakhondi A, Hassanzadeh G, Rouini MR, Manayi A. Synergistic Effect of Honey and Propolis on Cutaneous Wound Healing in Rats. *Acta Med Iran* 2016;54(4):233–239.
161. Mir M, Ali MN, Barakullah A, Gulzar A, Arshad M, Fatima S, Asad M. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. *Prog Biomater* 2018;7(1):1-21
162. Delfan B, Bahmani M, Eftekhari Z, Jelodari M, Saki K, Mohammadi T. Effective herbs on the wound and skin disorders: a ethnobotanical study in Lorestan province, west of Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2014;4:S938–S42.
163. Shah A, Amini-Nik S. The role of phytochemicals in the inflammatory phase of wound healing. *Int J Molecul Sci* 2017;18(5):1068.
164. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2016;138(3):18S.
165. Mahendran G, Rahman LU. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (*Mentha × piperita* L.)-A review. *Phyther Res* 2020;34(9):2088-2139.

166. Balakrishnan A. Therapeutic uses of peppermint-a review. *J Pharm Sci Res* 2015;7:474.
167. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res* 2006;20:619-633.
168. İşcan G, Kirimer N, Kürkcüoğlu Mn, Başer HC, DEMİrci F. Antimicrobial screening of *Mentha piperita* essential oils. *J Agric Food Chem* 2002;50(14):3943-3946.
169. Giordani R, Regli P, Kaloustian J, Mikail C, Abou L, Portugal H. Antifungal effect of various essential oils against *Candida albicans* potentiation of antifungal action of amphotericin B by essential oil from *Thymus vulgaris*. *Phytother Res* 2004;18(12):990-995.
170. Mathur A, Purohit R, Mathur D, Prasad G, Dua V. Pharmacological investigation of methanol extract of *Mentha piperita* L roots on the basis of antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory properties. *Der Pharmacia Sinica* 2011;2(1):208-216.
171. Sun T, Adra S, Smallwood R, Holcombe M, MacNeil S. Exploring hypotheses of the actions of TGF- β 1 in epidermal wound healing using a 3D computational multiscale model of the human epidermis. *PLoS One* 2009;4(12):e8515.
172. Kehili S, Boukhatem MN, Belkadi A, Ferhat MA, Setzer WN. Peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil as a potent anti-inflammatory, wound healing and anti-nociceptive drug. *Europ J Biolog Res* 2020;10(2):132-149.
173. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacogn Rev* 2011;5(9):82-95.
174. Bueno-Core GE, Nuñez MV, Lucero A, Vargas MR, Jullian C. Structural elucidation of bioactive principles in floral extracts of german chamomille (*Matricaria Recutita* L.). *Journal of the Chilean Chemical Society* 2011;56(1):549-553.
175. Shivananda Nayak B, Sivachandra Raju S, Chalapathi Rao A. Wound healing activity of *Matricaria recutita* L. extract. *J Wound Care* 2007;16(7):298-302.
176. Mazokopakis EE, Vrentzos GE, Papadakis JA, Babalis DE, Ganotakis ES. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomed: Internat J Phytother Phytopharm* 2005;12(1-2):25-27.
177. Ribeiro ILA, Medeiros JJd, Rodrigues LV, Valença AMG, Lima Neto EdA. Factors associated with lip and oral cavity cancer. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2015;18(3):618-629.
178. Gomes V, Nonato Silva Gomes R, Gomes MS, Joaquim WM, Lago EC, Nicolau RA. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. *Sci World J* 2018;2018:4392184.
179. World Health Organization. Preamble to the Constitution of WHO as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of WHO, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April, 1948.
180. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, Switzerland: ICF; 2001; <http://www.who.int/iris/handle/10665/42407>.
181. John MT. Health outcomes reported by dental patients. *J Evid Based Dent Pract* 2018;18(4):332-335.
182. Davis P. Compliance structures and the delivery of health care: The case of dentistry. *Soc Sci Med* 1976;10:329-337.
183. Gerson LW. Expectations of "sick role" exemptions for dental problems. *J Can Dent Assoc (Tor)* 1972;38:370-372.
184. Ettinger RL. Oral disease and its effect on the quality of life. *Gerodontology* 1987;3:103-106.

185. John MT. Foundations of oral health-related quality of life. *J Oral Rehabil* 2020. doi: 10.1111/joor.13040.
186. Listl S. Value-based oral health care: moving forward with dental patient-reported outcomes. *J Evid Based Dent Pract* 2019;19(3):255-259.
187. Reissmann DR. Dental patient-reported outcome measures are essential for evidence-based prosthetic dentistry. *J Evid Based Dent Pract* 2019;19(1):1-6.
188. Al Shamrany M. Oral health-related quality of life: A broader perspective. *East Mediterr Health J* 2006;12:894–901.
189. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* 1994;11:3–11.
190. Bennadi D, Reddy CV. Oral health related quality of life. *J Int Soc Prev Community Dent* 2013;3(1):1-6.
191. Kieffer JM, Hoogstraten J. Linking oral health, general health, and quality of life. *Eur J Oral Sci* 2008;116(5):445–450.
192. Slade GD. Oral health-related quality of life: Assessment of oral health-related quality of life. In: Inglehart MR, Bagramian RA (Eds). *Oral Health-Related Quality of Life*. Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc; 2002.
193. Wöstmann B, Michel K, Brinkert B, Melchheier-Weskott A, Rehmann P, Balkenhol M. Influence of denture improvement on the nutritional status and quality of life of geriatric patients. *J Dent* 2008;36:816–821.
194. Cunningham SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific quality of life measure for patients with dentofacial deformity: I. Reliability of the instrument. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:195–201.
195. Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and neck cancer-specific quality of life: Instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1125–1132.
196. Jokovic A, Locker D, Stephens M, Kenny D, Tompson B, Guyatt G. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life. *J Dent Res* 2002;81:459–463.
197. Slade GD, Strauss RP, Atchison KA, Kressin NR, Locker D, Reisine ST. Conference summary: Assessing oral health outcomes: Measuring health status and quality of life. *Community Dent Health* 1998;15:3–7.
198. Wong KL, Ong SF, Kuek TY. Constructing a survey questionnaire to collect data on service quality of business academics *Eur J Soc Sci* 2012;29:209–221.
199. Bolarinwa OA. Principles and Methods of Validity and Reliability Testing of Questionnaires Used in Social and Health Science Researches. *Nigerian Postgrad Med J* 2015;22(4):195-201.
200. Haradhan M. Two criteria for good measurements in research: validity and reliability. *Annals of Spiru Haret University* 2017;17(3):58-82.
201. Miller MD. Classical Test Theory Reliability, In: Peterson P, Baker E, McGaw B (Eds) *International Encyclopedia of Education (Third Edition)*, Elsevier, 2010, p.p. 27-30.
202. Nunnally JC. Bernstein IH *Psychometric Theory (Third Edition)*. New York McGraw-Hill, 1994.
203. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and Reliability of Measurement Instruments Used in Research. *American J Health-System Pharmacists* 2008;65(1):2276-2284.
204. Bland MJ, Altman D. Statistical Methods for Assessing Agreement between Two Methods of Clinical Measurement. *The Lancet* 1986;327(8476):307-310.
205. Madan CR, Kensinger EA. Test–Retest Reliability of Brain Morphology Estimates. *Brain Informatics* 2017;4:107–121.

206. Drost EA. Validity and reliability in social science research. *Educ Res Perspect.* 2011;38:105–123.
207. Engel RJ, Schutt RK. *Measurement The Practice of Research in Social Work* (Third edition), Chapter 4. Sage Publication Inc. (Online) 2013;p.p.97–104
208. Polit DF, Beck CT. The content validity index: Are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations *Res Nurs Health* 2006;29:489–497.
209. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:348-354.
210. Strauss ME, Smith GT. Construct validity: Advances in theory and methodology *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:1–25.
211. Smith GT. On construct validity: Issues of method and measurement *Psychol Assess* 2005;17:396–408.
212. Costello AB, Osborn J. Best practices in explor actices in exploratory factor analysis: four or analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Pract Assessm Res Evaluat* 2005;10(7):1-9.
213. Shrestha N. Factor Analysis as a Tool for Survey Analysis. *American J Applied Mathematics Statist* 2021;9(1):4-11.
214. Janković S. Dizajn Istraživanja. Kragujevac: Medicinsko društvo za racionalnu terapiju Republike Srbije – Medrat, 2016.
215. Čelebić A, Stančić I, Kovačić I, Popovac A, Topić J, Mehulić K et al. Psychometric characteristics of the Croatian and the Serbian versions of the Oral Health Impact Profile for edentulous subjects, with a pilot study on the dimensionality. *Zdr Varst* 2021;60(1):55-64.
216. Mijiritsky E, Lerman Y, Mijiritsky O, Shely A, Meyerson J, Shacham M. Development and validation of a questionnaire evaluating the impact of prosthetic dental treatments on patients' oral health quality of life: A prospective pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(14):5037.
217. Popov S, Jančić B, Dinić B. Validacija srpske adaptacije upitnika emocionalne regulacije (ERQ). *PRIMENJENA PSIHOLOGIJA* 2016;9(1):63-8.
218. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value In Health* 2005; 8(2):94-104.
219. DeVellis RF. *Scale development, theory and applications*. 2nd ed. London: SAGE publications; 2003.
220. Bekiroglu N, Çiftçi A, Bayraktar K, Yavuz A, Kargul B. Oral complaints of denture-wearing elderly people living in two nursing homes in Istanbul, Turkey. *Oral Health Dent Manag* 2012;11(3):107-115.
221. Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales - a practical guide to their development and use*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press 2008.
222. Geckili O, BektaseKayhan K, Eren P, Bilgin T, Unur M. The efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide in denture-related mucosal injurie. *Gerodontology* 2012;29:715e20.
223. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care* 2008;17:399-402.
224. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World J Surg* 2004;28:294-300.
225. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:91-96.

226. Favia G, Mariggio MA, Maiorano F, Cassano A, Capodiferro S, Ribatti D. Accelerated wound healing of oral soft tissues and angiogenic effect induced by a pool of aminoacids combined to sodium hyaluronate (AMINOGAM) *J Biol Regul Homeost Agents* 2008;22:109–116.
227. Mariggio MA, Cassano A, Vinella A, Vincenti A, Fumarulo R, Lo Muzio L, Maiorano E, Ribatti D, Favia G. Enhancement of fibroblast proliferation, collagen biosynthesis and production of growth factors as a result of combining sodium hyaluronate and aminoacids. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(2):485-492.
228. Borgognoni L, Reali UM, Santucci M. Low-molecular-weight hyaluronic-acid induces angiogenesis and modulation of the cellular infiltrate in primary and secondary healing wounds. *Eur J Dermatol* 1996;6:127–131.
229. Aderibigbe BA, Buyana B. Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics* 2018;10(2):4.
230. Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, Vassalli P, Stamenkovic I. Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. *Genes Dev* 1997;15:996–1007.
231. Romeo U, Libotte F, Palaia G, Galanakis A, Gaimari G, Tenore G, Del Vecchio A, Polimeni A. Oral soft tissue wound healing after laser surgery with or without a pool of amino acids and sodium hyaluronate: A randomized clinical study. *Photomed Laser Surg.* 2014;32:10–16.
232. Bural C, Güven MÇ, Kayacıoğlu B, Ak G, Bayraktar G, Bilhan H. Effect of Over-the-Counter Topical Agents on Denture-Induced Traumatic Lesions: A Clinical Study. *Int J Prosthodont* 2018;31(5):481-484.
233. Yang Z, Li M, Xiao L, Yi Z, Zhao M, Ma S. Hyaluronic acid versus dexamethasone for the treatment of recurrent aphthous stomatitis in children: efficacy and safety analysis. *Braz J Med Biol Res* 2020;53(8):e9886.
234. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012;125:292–301.
235. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:590–595.
236. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35:461–465.
237. Dalessandri D, Zotti F, Laffranchi L, Migliorati M, Isola G, Bonetti S, Visconti L. Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health* 2019;19:153.
238. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, Tanyeri H. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(11):1399-403.
239. Sehdev B, Bhongade ML, Ganji KK. Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for the treatment of infrabony defects in humans: a clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20:50e6.
240. Amirzade-Iranaq MH, Tajik M, Takzaree A, Amirmohammadi M, Rezaei Yazdi F, Takzaree N. Topical *Mentha piperita* Effects on Cutaneous Wound Healing: A Study on TGF- β Expression and Clinical Outcomes. *World J Plast Surg* 2022;11(1):86-96.

241. Umasankar K, Nambikkairaj B, Backyavathi M. Wound healing activity of topical *Mentha piperita* and *Cymbopogon citratus* essential oil on streptozotocin induced rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6:180–183.
242. Sujana P, Sridhar TM, Josthna P, Naidu CV. Antibacterial activity and phytochemical analysis of *Mentha piperita* L (peppermint)—an important multipurpose medicinal plant. *Am J Plant Sci* 2013;4(1):77-83.
243. Taher YA. Antinociceptive activity of *Mentha piperita* leaf aqueous extract in mice. *Libyan J Med* 2012;7(1):16205.
244. Rozza AL, Beserra FP, Vieira AJ, Oliveira de Souza E, Hussni CA, Martinez ERM, et al. The Use of Menthol in Skin Wound Healing—Anti-Inflammatory Potential, Antioxidant Defense System Stimulation and Increased Epithelialization. *Pharmaceutics* 2021;13(11):1902.
245. Seyyedi SA, Sanatkhani M, Pakfetrat A, Olyae P. The therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Exp Dent* 2014;6(5):e535-8.
246. Fonseca CM, Quirino MR, Patrocínio MC, Anbinder AL. Effects of *Chamomilla recutita* on oral wound healing in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e716–721.
247. Holmes TS, Pereira J, Gomes D, Pereira M, Medeiros Nóbrega DR, Campêlo dos Santos MG. Evaluation of the effectiveness of *Matricaria recutita* Linn. in the prevention and control of radiation-induced oral mucositis. *Rev Odonto Cienc* 2013;28(4):89-93.
248. Braga FT, Santos AC, Bueno PC, Silveira RC, Santos CB, Bastos JK, Carvalho EC. Use of *Chamomilla recutita* in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. *Cancer Nurs* 2015;38(4):322-329.
249. Ramos-e-Silva M, Ferreira AF, Bibas R, Carneiro S. Clinical evaluation of fluid extract of *Chamomilla recutita* for oral aphthae. *J Drugs Dermatol* 2006;7:612–617.
250. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. (2a ed.), 2021b.
251. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer: Offic J Multinat Associat Supp Care in Cancer* 2020;28(5):2457–2472.
252. Ribeiro ACL, Silva MG, Tavares HS, Solano AGR, Gomes AJPS. Study of a tooth gel formulation for hygiene and oral sequelae management in irradiated patients. *J Appl Pharmaceut Sci* 2020;10(6):116–122.
253. Celebi S, Tepe C, Yelken K, Celik O. Efficacy of dexpanthenol for pediatric post-tonsillectomy pain and wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122:464–467.
254. Pugliese PT, Farina JC, Chautems Y. Efficacite du dexpanthenol dans la cicatrisation: etude en double-aveugle sur plaies chirurgicales. Evaluation par ultrasons et examens histologiques. *Nouv Dermatol* 1995;14:130–138.
255. Mckenna G, Burke FM. Age-related oral changes. *Dent Update* 2010;37:519e23.
256. Kurtulmus-Yilmaz S, Yilmaz HG, Tumer H, Sadettinoglu K. Clinical evaluation of the Er,Cr:YSGG Laser therapy in the treatment of denture-related traumatic ulcerations: a randomized controlled clinical study. *Photomed Laser Surg* 2015;33:224e9.

257. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal lesions in denture wearers. *Gerodontology* 2010;27:26e32.
258. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 2004;28:321-326.
259. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol* 2001;117:1027-1035.
260. Swift ME, Kleinman HK, DiPietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Lab Invest* 1999;79:1479-1487.
261. Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25:56-62.
262. Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol* 2008;9:R80.
263. Gentilello LM, Cobean RA, Walker AP, Moore EE, Wertz MJ, Dellinger EP. Acute ethanol intoxication increases the risk of infection following penetrating abdominal trauma. *J Trauma* 1993;34:669-661.
264. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:220-232.
265. Siana JE, Rex S, Gottrup F. The effect of cigarette smoking on wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1989;23:207-209.
266. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126:1131-1134.
267. Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking—the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 2008; 21:227-238.
268. Choudhry MA, Chaudry IH. Alcohol intoxication and post-burn complications. *Front Biosci* 2006;11:998-1005.
269. Greiffenstein P, Molina PE. Alcohol-induced alterations on host defense after traumatic injury. *J Trauma* 2008;64:230-240.
270. Radek KA, Kovacs EJ, Gallo RL, DiPietro LA. Acute ethanol exposure disrupts VEGF receptor cell signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H174-H184.
271. Fitzgerald DJ, Radek KA, Chaar M, Faunce DE, DiPietro LA, Kovacs EJ. Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(2):317-323.
272. Radek KA, Kovacs EJ, DiPietro LA. Matrix proteolytic activity during wound healing: modulation by acute ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1045-1052.
273. Levin L, Schwartz-Arad D. The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent* 2005;14:357-361.
274. Jacobi J, Jang JJ, Sundram U, Dayoub H, Fajardo LF, Cooke JP. Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. *Am J Pathol* 2002;161:97-104.
275. Morimoto N, Takemoto S, Kawazoe T, Suzuki S. Nicotine at a low concentration promotes wound healing. *J Surg Res* 2008;145:199-204.
276. Ko KI, Sculean A, Graves DT. Diabetic wound healing in soft and hard oral tissues. *Transl Res* 2021;236:72-86.
277. Al-Nimer MSM, Hameed HG, Mahmood MM. Antiproliferative effects of aspirin and diclofenac against the growth of cancer and fibroblast cells: in vitro comparative study. *Saudi Pharm J* 2015;23:483–486.
278. Nguyen KD, Lee DA. Effect of steroids and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblast. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(9):2693–701.

279. Cordero JA, Camacho M, Obach R, Domenech J, Vila L. In vitro based index of topical antiinflammatory activity to compare a series of NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm* 2001;51:135–142.
280. Dvivedi S, Tiwari SM, Sharma A. Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian J Exp Biol* 1997;35:1243-1245.
281. Krischak GD, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care* 2007;16:76-78.
282. Mohammadi AA, Bakhshaeekia A, Alibeigi P, Hasheminasab MJ, Tolide-ei HR, Tavakkolian AR, et al. Efficacy of propranolol in wound healing for hospitalized burn patients. *J Burn Care Res* 2009;30(6):1013–1017.
283. Ali A, Herndon DN, Mamachen A, Hasan S, Andersen CR, Grogans RJ, et al. Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Crit Care* 2015;19(1):217
284. Bhaskar HN, Udupa SL, Udupa AL. Effect of nifedipine and amlodipine on wound healing in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2004;48(1):111–114.
285. Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Petrazzuolo M, De Filippis A, Satriano RA, et al. Captopril modulates acetylcholinesterase in human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2011;303(7):491–497.
286. Karna E, Szoka L, Palka JA. Captopril-dependent inhibition of collagen biosynthesis in cultured fibroblasts. *Pharmazie* 2010; 65(8):614–617.
287. Tang HT, Cheng DS, Jia YT, Ben DF, Ma B, Lv KY, et al. Angiotensin II induces type I collagen gene expression in human dermal fibroblasts through an AP-1/TGF-beta1-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;385(3):418–423.
288. Kimura B, Sumners C, Phillips MI. Changes in skin angiotensin II receptors in rats during wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187(2):1083–1090.
289. Viswanathan M, Saavedra JM. Expression of angiotensin II AT2 receptors in the rat skin during experimental wound healing. *Peptides* 1992;13(4):783–786.
290. Stuermer EK, Besser M, Terberger N, Bachmann HS, Severing AL. Side Effects of Frequently Used Antihypertensive Drugs on Wound Healing in vitro. *Skin Pharmacol Physiol* 2019;32:162–172.
291. Allen F, Locker D. A modified short version of the oral health impact profile for assessing health-related quality of life in edentulous adults. *Int J Prosthodont* 2002;15(5):446-450.
292. Souza RF, Patrocínio L, Pero AC, Marra J, Compagnoni MA. Reliability and validation of a Brazilian version of the Oral Health Impact Profile for assessing edentulous subjects. *J Oral Rehabil* 2007;34(11):821-826.
293. Bural C, Geckili O, Erdogan O, Bektas-Kayhan K, Dayan SC. Reliability and validity of the Turkish version of oral health impact profile for edentulous subjects. *Eur Oral Res* 2021;55(2):67-73.
294. Shrestha B, Niraula SR, Parajuli PK, Suwal P, Singh RK. Reliability and validity of a Nepalese version of the Oral Health Impact Profile for edentulous subjects. *J Prosthodont* 2018;27(5):416-420.
295. Sato Y, Kaiba Y, Yamaga E, Minakuchi S. Reliability and validity of a Japanese version of the Oral Health Impact Profile for edentulous subjects. *Gerodontology* 2012;29(2):e1033-1037.
296. Poštić S, Halilović-Asotić A, Kučević E, Asotić A, Džanan D, Asotić B. Bosnian version of oral health of edentulous patients (OHIP-EDENT-B&H) questionnaire: Assessment of reliability and validity. *Balk J Dent Med* 2021;25(1):58-65.

-
297. He SL, Wang JH. Reliability and validity of a Chinese version of the Oral Health Impact Profile for edentulous subjects. *Qual Life Res* 2015;24(4):1011-1016.
 298. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1403–1409.
 299. Janković SM, Bogavac-Stanojević N, Mikulić I, Izetbegović S, Iličković I, Krajnović D et al. A questionnaire for rating health-related quality of life. *Zdr Varst* 2021;60(4):260-268.
 300. Locker D, Mscn EW, Jokovic A. What do older adults' global self-ratings of oral health measure? *J Public Health Dent* 2005;65(3):146–152.
 301. Slade GD. The oral health impact profile. In: *Measuring oral health and quality of life*, 1st ed. Slade GD (ed). University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA 1997:57-64.
 302. Koch T, Holtmann J, Bohn J, Eid M. Multitrait-multimethod analysis. In: Zeigler-Hill V, Shackelford TK (eds). *Encyclopedia of personality and individual differences*. Springer, Cham; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24612-3_1331
 303. Manzon L, Fratto G, Poli O, Infusino E. Patient and clinical evaluation of traditional metal and polyamide removable partial dentures in an elderly cohort. *J Prosthodont* 2019;28(8):868-875.

БИОГРАФИЈА

Др Милица Јовановић рођена је 28.03.1990. године у Београду. Основну школу „Краљ Милутин“ у Грачаници и медицинску школу „Др Миленко Хаџић“ у Нишу, смер стоматолошка сестра-техничар, завршила је као носилац Вукове дипломе. Интегрисане академске студије стоматологије на Медицинском факултету у Нишу уписала је 2008. године и исте завршила 2013. године са просечном оценом 9,72. Награђена је као најбољи студент 4. године интегрисаних академских студија стоматологије 2012. године. Била је стипендиста Фонда за младе таленте Републике Србије у периоду 2012-13.године. Током школске 2011/2012 и 2012/2013 била је демонстратор на предмету Болести зуба-претклиника и Претклиничка ендодонција на Интегрисаним академским студијама стоматологије, Медицинског факултета у Нишу. Постдипломске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Истраживања у стоматологији уписала је школске 2016/2017 године. Специјалистички испит из здравствене специјализације Стоматолошка протетика положила је 17.09.2022.године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу са оценом 5. Од новембра 2016. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, најпре као сарадник у настави а од децембра 2022.године као асистент за ужу научну област Протетика.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Анализа фактора који утичу на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже и квалитет живота код пацијената са мобилним зубним надокнадама

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 2024. године,

М. Јовановић
потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Анализа фактора који утичу на зрастање декубиталних лезија оралне слузокоже и
квалитет живота код пацијената са мобилним зубним
надокнадама

истоветне.

У Крагујевцу, 2024. године,


_____ потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милица Јовановић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Анализа фактора који утичу на зарастање декубиталних лезија оралне слузокоже и квалитет живота код пацијената са мобилним зубним надокнадама“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 2024. године,


_____ потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)