

Univerzitet u Beogradu

Stomatološki fakultet

Radivoje D. Radosavljević

**ISPITIVANJE TERAPIJSKIH MODALITETA U  
KONTROLI RADIJACIONIH MUKOZITISA  
POSTRESEKCIONIH DEFEKATA  
KARCINOMA OROFACIJALNE REGIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2015

University of Belgrade  
School of Dentistry

Radivoje D. Radosavljević

THE THERAPEUTIC MODALITIES  
EXAMINATION IN CONTROLLING THE  
RADIATION MUCOSITIS OF THE  
POSTRESECTIONAL DEFECTS OF THE  
OROFACIAL REGION CANCER

Doctoral dissertation

Belgrade, 2015

**Mentor:** Prof. dr Vojkan Lazić

Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet

Klinika za Stomatološku protetiku

### **Članovi komisije**

Prof.dr Vitomir Konstantinović

Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof.dr Dušan Pavlica

Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof.dr Ankica Mitić

Medicinski fakultet odsek Stomatologija, Univerzitet u Prištini sa  
sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Prof.dr Ana Pucar

Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc.dr Miloš Korać

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## Zahvalnica

*Ogromnu zahvalnost na poverenju koje mi je ukazao, na izboru teme i nesebičnoj pomoći tokom naučnog istraživanja i izradi doktorske teze dugujem svom mentoru prof.dr Vojkanu Laziću, redovnom profesoru Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu.*

*Zahvalio bih se prof.dr Vitomiru Konstantinoviću na velikoj pomoći u realizaciji ovog istraživanja i pomoći tokom izrade ove disertacije.*

*Zahvaljujem se svim članovima komisije, prof. dr Dušanu Pavlici, prof. dr Ankici Mitić, doc.dr Ani Pucar i doc.dr Dušanu Koraću za korisne sugestije i prijateljske savete u brojnim trenucima kada je to bilo potrebno.*

*Doc.dr Biljani Miličić sam zahvalan na pomoći oko statističke analize podataka.*

*Iskrenu zahvalnost dugujem i svom kolegi Saši Tabakoviću na izuzetno korisnim sugestijama i savetima, kao i na podršci koju mi je pružio u realizaciji ove doktorske disertacije.*

*Na kraju bih želeo da se zahvalim svojim roditeljima, supruzi Milici i sinu Dimitriju na beskrajnom strpljenju i razumevanju.*

*Doktorsku disertaciju posvećujem svom sinu Dimitriju i supruzi Milici koji su me podržavali da istrajem u mom naučno-istraživačkom radu.*

## Sažetak

Značaj multidimenzionalnog uticaja maksilofacijalnih tumora je doveo do povećanog interesovanja za kvalitet života pacijenata. Studije QOL(Quality of Life) daju kliničke informacije o efektima bolesti, terapiji i neželjenim efektima. Prednosti za pacijenta u ovim studijama su te da mogu da izraze svoje mišljenje o negativnim aspektima bolesti i doprinesu u donošenju terapijskih odluka jer vreme preživljavanja nije direktno povezano sa poboljšanjem „kvaliteta života“. **Cilj** ovog istraživanja bio je da se ispita efekat različitih terapijskih modaliteta na radijacioni mukozitis u pacijenata sa postresekcionim defektima orofacijalne regije. **Metodologija:** U ovom istraživanju, je uključeno 30 pacijenata sa tumorima orofacijalne regije koji su posle hirurške terapije protetski rehabilitovani i podvrgnuti zračnoj terapiji. Pacijenti su podeljeni u tri grupe po deset ispitanika. Metodom slučajnog izbora, jednoj grupi ispitanika je dat standardni protokol u terapiji radijacionih mukozitisa, koja će predstavljati kontrolnu grupu. Drugoj i trećoj grupi ispitanika su pored standardne terapije uključeni preparati „Stomatovis“ i „Gelclair“ i predstavljaju eksperimentane grupe. BMS upitnici (0. i kontrolni ) su korišćeni u vizuelnoj kvalifikaciji simptomatologije pacijenta. Procena podataka kvaliteta života je obrađena u upitniku EORTC-QLQ-C30 verzija 3.0 i njegovom dodatku H&N35, na srpskom jeziku. Upitnik OHIP-20 (The Oral Health Impact Profile) je korišćen u proceni kvaliteta protetske terapije pacijenata. Mikrobiološka obrada uzoraka materijala, kao i identifikacija izolovanih vrsta mikroorganizama, vršeni su u laboratoriji predmeta Mikrobiologija i imunologija stomatološkog fakulteta u Beogradu. Postupak je podrazumevao standardnu mikroskopsku, kulturalnu i biohemijsku identifikaciju. Identifikacija je predstavljala standardne bakteriološke metode, a kvantifikacija je obavljena brojanjem izniklih kolonija na zasejanim hranljivim podlogama. Pri tome su rezultati izraženi kao ukupan broj CFU (Colony Forming Unit) izniklih kolonija po uzorku materijala. **Rezultati:** Simptomatologija pacijenata se kroz faze ispitivanja pogoršavala. Visoke vrednosti kserostomije, poremećaja ukusa i bola, a veoma niske vrednosti salivarnog protoka BMS -kontrolnog upitnika ukazuju na sporedni štetni efekat zračne terapije. Za razliku od kontrolne i stomatovis grupe, kod gelclair grupe ispitanika intenzitet simptoma se postepeno povećavao kroz sve tri faze istraživanja. Ispitanici gelclair grupe su imali znatno manje tegoba u gutanju hrane tokom svih faza zračne terapije i značajno manje bolova, tokom 2. i 3. faze zračenja. Imali su manje problema u uzimanju obroka pred drugim ljudima, manje bolnih senzacija i manje bolnih mesta u ustima, bili manje uznemireni zbog problema sa protezama, tolerantniji prema ukućanima i imali manji subjektivni osećaj stanja bolesti u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu. Najizraženija kolonizacija bakterije je nađena u brisevima uzetih sa površine obturator ploče koja je okrenuta prema oralnoj sluzokoži, oralne sluzokože u okolini defekta i obturator ploče koja je okrenuta prema defektu u 2.fazi ispitivanja i to *Stafilokoka*, *Streptokoka* i *Candida-e*, dok se broj kolonija Gram negativnih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa različitih ispitivanih površina, u sve 3 faze zračne terapije, nije značajno razlikovao kod ispitivanih grupa. **Zaključak:** Na osnovu svega izloženog može se preporučiti primena preparata "Gelclair" uz standardni terapijski protokol radijacionih mukozitisa u cilju poboljšanja kvaliteta

života pacijenata na zračnoj terapiji. Takođe se može preporučiti uvođenje upitnika EORTC QLQ u standardnu kliničku proceduru kao vrlo koristan instrument za prikupljanje informacija o efektima bolesti, terapiji i neželjenim efektima.

**Ključne reči:** radijacioni mukozitis, kvalitet života, upitnici, Gelclair, Stomatovis

## Abstract

**Introduction:** The significance of multi-dimensional influence of maxillofacial tumors brought about an increased interest in patients "Quality of Life". The studies of Quality of Life give clinical information about the disease effects, therapy and undesired effects. The advantages for the patients in these studies are such that they can express their opinion on the negative aspects of the disease and contribute in making therapeutic decisions since the period of outliving is not directly connected with the improvement of QOL. The **aim** of this study was to research the effects of various therapeutic modalities on radiation mucositis in patients with postresectional defects of orofacial region. **Methodology:** This study includes 30 patients with orofacial region cancer who were consecutively prosthetically rehabilitated after the surgical treatment and subjected to radiotherapy. The patients were divided into three groups of respondents. By random selection method, one group of respondents had a standard protocol in radiation mucositis therapy representing control group. The second and the third group had preparations Stomatovis and Gelclair along with standard therapy representing experimental groups. BMS questionnaires (0., and control) were used in visual qualification of the patients symptomatology. Evaluation of quality of life data was done by the questionnaire EORTC QLQ C-30 in version 3.0 and its addition QLQ H&N35, in the Serbian language. The questionnaire OHIP20 (The Oral Health Impact Profile) was used in evaluation the Quality of the prosthetic therapy in patients. Both microbiological work of material patterns and identification of isolated kinds of microorganisms were done in the laboratory - department Microbiology and Immunology of the Dentistry School in Belgrade. The treatment meant standard microscopic, cultural and biochemical identification. The identification meant standard bacteriological methods and quantification was done counting sprouted colonies on the sown nourishing bases. The results are expressed as the total number CFU (Colony Forming Unit) of the sprouted colonies per material pattern. **Results:** Patients symptomatology got worse through the testing phases. High values of xerostomia, taste disorder, pain and too low values of salivary flow in the BMS control questionnaire show the secondary harmful effect of the radiation. The intensity of symptoms gradually increased through all three phases of research in Gelclair group of respondents compared with Control and Stomatovis groups. Gelclair group respondents had mainly less trouble in swallowing food during all the phases of radiation and considerably less pain during the second and third phase of radiation. They had less trouble in social eating, less painful sensations and less painful spots in their mouths. They were less nervous having the problem with prostheses, were more tolerant with their inmates and they felt less ill compared with the Stomatovis and Control groups. The most distinct colonization of bacteria was found in the swabs taken from the surfaces of the obturator plate which is turned toward the oral mucous membrane; in the swabs of oral mucous membrane around the defect and obturator plate which is turned toward the defect in the second phase of testing and it was *Staphylococcus*, *Streptococcus* and *Candida*. While the number of colonies of gram negative bacteria found in the swabs taken from various tested surfaces in all the phases of radiation didn't considerably differ in the tested groups. **Conclusion:** On the bases of this exposition, application of the

preparation "Gelclair" with the standard protocol in radiation mucositis therapy can be recommended with the aim to make the radiated patients' Quality of life better. Introducing the questionnaire EORTC QLQ into standard clinical procedure as a very useful instrument for gathering information about illness effects, therapy and undesired effects can also be recommended.

**Key words:** radiation mucositis, Quality of Life, questionnaires, Gelclair, Stomatovis



## Sadržaj

ZAHVALNICA.....	I
SAŽETAK.....	II
ABSTRACT.....	IV
LISTA SLIKA.....	IX
LISTA GRAFIKONA.....	X
LISTA TABELA.....	XV
SKRAĆENICE.....	XX
1. UVOD .....	1
2. PREGLED LITERATURE .....	3
2.1. INCIDENCA I EPIDEMIOLOGIJA .....	3
2.2. HIRURŠKA TERAPIJA.....	4
2.2.1. REKONSTRUKCIJA MAKSILARNOG DEFEKTA.....	6
2.3. POSTOPERATIVNA ZRAČNA TERAPIJA .....	6
2.4. STOMATOLOŠKI PREGLED I PLAN TERAPIJE.....	7
2.4.1. Restaurativni postupci i ekstrakcije zuba.....	7
2.4.2. Zaštitni i pozicioni stentovi.....	9
2.4.3. Uticaj psihološkog faktora .....	9
2.4.4. Podrška porodice.....	10
2.5. POSLEDICE ZRAČNE TERAPIJE.....	10
2.5.1. Kserostomija.....	10
2.5.1.1. Zamenici pljuvačke i sijalogogna sredstva.....	10
2.5.2. Karijes zuba.....	11
2.5.3. Gubitak ukusa.....	11
2.5.4. Trizmus i fibroza.....	11

2.5.5. Osteoradionekroza.....	12
2.5.5.1. Ekstrakcije zuba.....	13
2.5.6. Kandidijaza.....	13
2.5.7. Protetička rehabilitacija nakon zračenja.....	14
2.5.8. Radijacioni mukozitis (RM).....	14
2.5.8.1. Definicija i patogeneza.....	15
2.5.8.2. Procena oštećenja oralne sluzokože - podela radijacionih mukozitisa.....	16
2.5.8.3. Simptomi i Dijagnoza.....	17
2.5.8.4. Terapija radijacionih mukozitisa.....	22
2.5.8.4.1. Održavanje oralne higijene – Basic oral care .....	22
2.5.8.4.2. Rastvori za ispiranje usta – Magic Mouthwash.....	23
2.5.8.4.3. Kontrolisanje bola – Pain managemen.....	23
2.5.8.4.4. Preparati i sredstva koji oblažu sluzokožu usne duplje.....	24
2.5.8.4.5. Preparati koji olakšavaju gutanje – Dysphagia Support.....	24
2.5.8.4.6. Kontrola sekrecije iz usta i grla i posledične mučnine .....	24
2.5.8.4.7. Prilagodljivost radioterapije (promena jačine radijacionih zraka).....	25
2.5.8.4.8. Amifostine - antioksidans .....	25
2.5.8.4.9. Lečenje infekcije – Targeting infection.....	25
2.5.8.4.10. Lečenje inflamacije – Targeting inflamation .....	25
2.6. TESTOVI „KVALITETA ŽIVOTA“-QOL .....	27
3. CILJ RADA .....	29
4. MATERIJAL I METODE .....	30
4.1. Uzorak ispitanika .....	30
4.2. Ispitivani preparati .....	30
4.3. Laboratorijsko ispitivanje .....	30

4.4. Metodologija praćenja pacijenata .....	31
4.5. Upitnici korišćeni u istraživanju .....	32
4.5.1. BMS upitnici .....	32
4.5.2. EORTC QLQ-C30.....	32
4.5.3. EORTC H&N-35.....	33
4.5.4. OHIP-20 .....	33
4.6. Statistička obrada podataka .....	33
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	34
5.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE .....	34
5.2. ANALIZA REZULTATA KORIŠĆENIH UPITNIKA .....	35
5.2.1. WHO klasifikacija radijacionih mukozitisa.....	35
5.2.2. BMS upitnik .....	37
5.2.3. QLQ-C30 upitnik .....	42
5.2.4. QLQ H&N-35 upitnik.....	60
5.2.5. OHIP upitnik.....	77
5.3. MIKROBIOLOŠKA ANALIZA .....	93
6. DISKUSIJA .....	123
7. ZAKLJUČAK .....	140
8. LITERATURA .....	142
9. PRILOG .....	153

## Lista slika

Slika 1. Klase maksilektomije po Armany-u. <a href="https://www.indianjcancer.com">https://www.indianjcancer.com</a> .....	4
Slika 2. Klasifikacija maksilektomije po Brown-u 2000.god.....	5
Slika 3. Klasifikacija maksilektomije po Brown-u 2010.god.....	6
Slika 4. Pozicioni stent koji služi da odvoji tkiva koja nisu zahvaćena tumorom, kako bi se zaštitila od štetne zračne terapije - <a href="https://www.indianjcancer.com">https://www.indianjcancer.com</a> .....	9
Slika 5. Patofiziološki koncept radijacionih mukozitisa.....	15
Slika 6. Izgled pacijenta pre početka zračne terapije (RT).....	18
Slika 7. Izgled pacijenta u toku RT.....	18
Slika 8. Izgled usne duplje pre početka RT.....	18
Slika 9. Promene na sluzokoži mekog nepca i uglova usana kao posledica RT.....	18
Slika 10. Izgled dorzalne strane jezika pacijenta pre početka RT.....	18
Slika 11. Promene na dorzalnoj strani jezika kao posledica RT .....	18
Slika 12. Izgled dorzalne strane jezika i kože lica pacijenta pre početka RT .....	19
Slika 13. Promene na dorzalnoj strani jezika i kože lica kao posledica RT .....	19
Slika 14. Izgled sluzokože usne duplje u okolini defekta kao posledica RT .....	19
Slika 15. Eritematozne i edematozne promene sluzokože u okolini defekta kao posledica RT... ..	19
Slika 16. Izgled bukalne sluzokože pre RT .....	19
Slika 17. Deskvamatozne promene - posledica RT .....	19
Slika 18. Izgled pacijenta pre početka RT .....	20
Slika 19. Izgled pacijenta pre početka RT .....	20
Slika 20. Izgled pacijenta - posledica RT .....	20
Slika 21. Eritematozne i edematozne promene sluzokože u okolini defekta kao posledica RT....	20
Slika 22. Deskvamatozne promene na sluzokoži usana kao posledica RT .....	20

Slika 23. Deskvamatozne promene na sluzokoži obraza kao posledica RT.....	20
Slika 24. Deskvamatozne promene na uglovima usana kao posledica RT .....	21
Slika 25. Deskvamatozne promene na uglovima usana kao posledica RT .....	21

### **Lista grafikona**

Grafikon 1a. Pol pacijenta .....	34
Grafikon 1b. Strarost pacijenta .....	34
Grafikon 2. Upitnik WHO sve tri grupe ispitanika u sve tri faze .....	35
Grafikon 3. WHO - razlika između faza ispitivanja u okviru grupa .....	36
Grafikon 4. BMS1 (0.-ti upitnik) sve tri grupe ispitanika - kserostomija, salivarni protok, poremećaj ukusa, bol .....	37
Grafikon 5. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) .....	38
Grafikon 6. Poremećaj ukusa između grupe ispitanika Stomatovis i Gelclair - Mann-Whitney Test .....	39
Grafikon 7. Kruskal-Wallis test BMS2 kontrolni upitnik .....	40
Grafikon 8. Bol - između grupa ispitanika Mann - Whitney Test .....	40
Grafikon 9. Odnos ispitivanih kategorija BMS upitnika na početku i kraju zračne terapije.....	42
Grafikon 10. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 1.faza za Global health status/Qol .....	43
Grafikon 11. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 1.faza .....	43
Grafikon 12. QLQ C30 1.faza - rezultat upitnika (Mean) .....	45
Grafikon 13. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 2.faza za Global health status/Qol .....	46
Grafikon 14. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 2.faza .....	46
Grafikon 15. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney ....	47
Grafikon 16. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney .....	48

Grafikon 17. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney .....	49
Grafikon 18. QLQ C30 2.faza - rezultat upitnika (Mean) .....	50
Grafikon 19.: Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 3.faza za Global health status/Qol .....	51
Grafikon 20. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 3.faza .....	52
Grafikon 21. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney.....	52
Grafikon 22. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney .....	53
Grafikon 23. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney.....	54
Grafikon 24. QLQ C30 (mean) kroz sve tri faze .....	54
Grafikon 25. Wilcoxon test - razlika između faza u okviru grupa ispitanika .....	55
Grafikon 26. Razlika u subjektivnom osećaju stanja zdravlja i kvaliteta života Qol/Global health kroz sve tri faze .....	56
Grafikon 27. QLQ C30 3.faza - rezultat upitnika (Mean).....	58
Grafikon 28. Rezultat upitnika (Mean) - kontrolna grupa u sve 3 faze ispitivanja .....	58
Grafikon 29. Rezultat upitnika (Mean) - stomatovis grupa u sve 3 faze ispitivanja .....	59
Grafikon 30. Rezultat upitnika (Mean) - gelclair grupa u sve 3 faze ispitivanja .....	59
Grafikon 31. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 1.faza .....	61
Grafikon 32. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney.....	61
Grafikon 33. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney .....	62
Grafikon 34. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney .....	62
Grafikon 35. QLQ H&N35 upitnik 1.faza - (Mean Score) za sve 3 grupe ispitanika .....	64
Grafikon 36. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 2.faza .....	65
Grafikon 37. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney.....	66
Grafikon 38. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney .....	67
Grafikon 39. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney.....	67

Grafikon 40. QLQ H&N35 upitnik 2.faza - (Mean Score) za sve 3 grupe ispitanika .....	69
Grafikon 41. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 3.faza .....	70
Grafikon 42. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney.....	71
Grafikon 43. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney .....	72
Grafikon 44. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney.....	73
Grafikon 45. H&N35 (mean) rezultat u sve tri faze .....	73
Grafikon 46. Razlika između faza H&N35 u okviru grupa .....	73
Grafikon 47. QLQ H&N35 upitnik 3.faza - (Mean Score) za sve 3 grupe ispitanika.....	75
Grafikon 48. QLQ H&N35 upitnik-Kontrolna grupa-(Mean Score)za sve 3 faze ispitivanja....	76
Grafikon 49. QLQ H&N35 upitnik-Stomatovis grupa-(Mean Score)za sve 3 faze ispitivanja....	76
Grafikon 50. QLQ H&N35 upitnik - Gelclair grupa - (Mean Score)za sve 3 faze ispitivanja....	76
Grafikon 51. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 1.faza.....	77
Grafikon 52. OHIP - Score (Mean) .....	79
Grafikon 53. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 2.faza .....	80
Grafikon 54. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney .....	81
Grafikon 55. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney.....	82
Grafikon 56. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney .....	83
Grafikon 57. OHIP 2.faza - Score (Mean).....	84
Grafikon 58. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 3.faza .....	85
Grafikon 59. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney.....	86
Grafikon 60. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney .....	87
Grafikon 61. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney.....	87
Grafikon 62. OHIP 3.faza -Score (Mean) .....	89
Grafikon 63. OHIP sve 3 faze Kontrolna grupa - Score (Mean).....	89
Grafikon 64. OHIP sve 3 faze Stomatovis grupa - Score (Mean).....	90

Grafikon 65. OHIP sve 3 faze Gelclair grupa - Score (Mean).....	90
Grafikon 66. Ukupan rezultat Likertove skale OHIP upitnika u sve 3 faze po grupama.....	91
Grafikon 67. Razlika između faza ispitivanja OHIP upitnika u okviru grupa .....	92
Grafikon 68. Bris A (oralne sluzokože) - G-bacili .....	93
Grafikon 69. Bris A (oralne sluzokože) - Staph. ....	94
Grafikon 70. Bris A (oralne sluzokože) - Str.mutans .....	95
Grafikon 71. Bris A (oralne sluzokože) - Candida .....	96
Grafikon 72. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - G-bacili .....	97
Grafikon 73. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - Staph.....	98
Grafikon 74. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - Str.mutans .....	99
Grafikon 75. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - Candida .....	100
Grafikon 76. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - G-bacili .....	101
Grafikon 77. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - Staph. ....	102
Grafikon 78. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - Str.mutans .....	103
Grafikon 79. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - Candida.....	104
Grafikon 80. Bris D (obturator prema defektu) - G-bacili.....	105
Grafikon 81. Bris D (obturator prema defektu) - Staph.....	106
Grafikon 82. Bris D (obturator prema defektu) - Str.mutans .....	107
Grafikon 83. Bris D (obturator prema defektu) - Candida .....	108
Grafikon 84. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije .....	110
Grafikon 85. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije.....	111
Grafikon 86. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije .....	112



Grafikon 87. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije .....	113
Grafikon 88. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije .....	114
Grafikon 89. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije .....	115
Grafikon 90. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije .....	116
Grafikon 91. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije .....	117
Grafikon 92. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije .....	118
Grafikon 93. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije .....	119
Grafikon 94. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije .....	120
Grafikon 95. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije .....	121

## Lista tabela

Tabela 1. Sanacija oralnih komplikacija hemio i zračne terapije .....	26
Tabela 2. Klasifikacija radijacionih mukozitisa po tabeli WHO.....	32
Tabela 3. Pol i starost .....	34
Tabela 4. Upitnik WHO .....	35
Tabela 5. WHO - razlika između faza ispitivanja u okviru grupa .....	36
Tabela 6. BMS1 (0.-ti upitnik) .....	37
Tabela 7. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) BMS1 (0.-ti upitnik).....	38
Tabela 8. Mann-Whitney Test (srednje vrednosti) BMS1 (0.-ti upitnik).....	38
Tabela 9. BMS1(0.ti - upitnik) Medijana i St.devijacija .....	39
Tabela 10. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) BMS2 (kontrolni upitnik) .....	39
Tabela 11. Mann-Whitney Test (srednje vrednosti) BMS2 (kontrolni upitnik).....	40
Tabela 12. BMS2(kontrolni - upitnik) Medijana i St.devijacija .....	41
Tabela 13. Odnos ispitivanih kategorija BMS upitnika na početku i kraju zračne terapije.....	41
Tabela 14. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 1.faza .....	42
Tabela 15. QLQ C30 1.faza upitnik - Mean, Medijana, St. devijacija .....	44
Tabela 16. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 2.faza .....	45
Tabela 17. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney.....	47
Tabela 18.: Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney .....	47
Tabela 19. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney .....	48
Tabela 20. QLQ C30 2.faza upitnik - Mean, Medijana, St. devijacija .....	49
Tabela 21. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 3.faza .....	51
Tabela 22. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney .....	52
Tabela 23. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney .....	53
Tabela 24. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney .....	53

Tabela 25. Ukupan rezultat (mean) QLQ C30 upitnika u sve 3 faze .....	54
Tabela 26. Wilcoxon Signed Ranks Test .....	55
Tabela 27. Rezultat (mean) QLQ C30 / Global health status/Qol.....	55
Tabela 28. Wilcoxon test - razlika između faza u okviru grupa ispitanika za Global health status/Qol.....	56
Tabela 29. QLQ C30 3.faza upitnik - Mean, Medijana, St. devijacija.....	57
Tabela 30. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 1.faza.....	60
Tabela 31. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney.....	61
Tabela 32. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney .....	62
Tabela 33. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney.....	62
Tabela 34. QLQ H&N35 1.faza - Mean, Median, St.Deviation za sve 3 grupe ispitanika.....	63
Tabela 35. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 2.faza.....	64
Tabela 36. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney.....	66
Tabela 37. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney.....	66
Tabela 38. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney.....	67
Tabela 39. QLQ H&N35 2.faza - Mean, Median, St.Deviation za sve 3 grupe ispitanika.....	68
Tabela 40. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 3.faza.....	69
Tabela 41. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney.....	71
Tabela 42. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney.....	71
Tabela 43. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney.....	72
Tabela 44. Odnos vrednosti H&N35 upitnika između faza .....	73
Tabela 45. Wilcoxon-test razlika između faza upitnika H&N35 u okviru grupa .....	74
Tabela 46. QLQ H&N35 3.faza - Mean, Median, St.Deviation za sve 3 grupe ispitanika .....	74
Tabela 47. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 1.faza .....	77
Tabela 48. OHIP 1.faza - Mean, St.Deviation, Median .....	78

Tabela 49. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 2.faza .....	79
Tabela 50. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney.....	80
Tabela 51. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney .....	81
Tabela 52. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney .....	82
Tabela 53. OHIP 2.faza - Mean, St.Deviation, Median .....	83
Tabela 54. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 3.faza .....	85
Tabela 55. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney .....	86
Tabela 56. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test.....	86
Tabela 57. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test.....	87
Tabela 58. OHIP 3.faza -Mean, St.Deviation, Median.....	88
Tabela 59. Wilcoxon Signed Ranks Test.....	91
Tabela 60. Ukupan rezultat Likertove skale OHIP upitnika u sve 3 faze.....	91
Tabela 61. Bris A (oralne sluzokože) za G-bacile u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	93
Tabela 62. Bris A (oralne sluzokože) za Staph. u sve 3 faze ispitivanja svih grupa ispitanika i njihova frekvencija .....	94
Tabela 63. Bris A (oralne sluzokože) za Str.mutans u sve 3 faze ispitivanja svih grupa ispitanika i njihova frekvencija .....	95
Tabela 64. Bris A (oralne sluzokože) za Candida u sve 3 faze ispitivanja svih grupa ispitanika i njihova frekvencija .....	96
Tabela 65. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za G-bacile u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija .....	97
Tabela 66. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za Staph. u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	98
Tabela 67. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za Str.mutans u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	99
Tabela 68. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za Candida u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	100

Tabela 69. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za G-bacili u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	101
Tabela 70. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za Staph. u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija .....	102
Tabela 71. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za Str.mutans u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	103
Tabela 72. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za Candida u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	104
Tabela 73. Bris D (obturator prema defektu) za G-bacili u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	105
Tabela 74. Bris D (obturator prema defektu) za Staph. u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	106
Tabela 75. Bris D (obturator prema defektu) za Str.mutans u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	107
Tabela 76. Bris D (obturator prema defektu) za Candida u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija.....	108
Tabela 77. Razlika u frekvenciji bakterija u okviru ispitaničkih grupa tokom faza zračne terapije.....	109
Tabela 78. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije.....	110
Tabela 79. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije.....	110
Tabela 80. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije.....	111
Tabela 81. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije.....	112
Tabela 82. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije.....	113
Tabela 83. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije .....	114

Tabela 84. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije.....	115
Tabela 85. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije.....	116
Tabela 86. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije.....	117
Tabela 87. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije .....	118
Tabela 88. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije.....	119
Tabela 89. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije.....	120
Tabela 90. Najizraženija kolonizacija bacila u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod svih grupa ispitanika tokom zračne terapije .....	121

## Skraćenice

**QOL** - kvalitet života

**WHO** - Svetska Zdravstvena Organizacija

**EORTC**- Evropska organizacija za istraživanja i terapiju karcinoma

**Gy** - Grej

**RM**- radijacioni mukozitis

**ORN**- osteoradionekroza

**AAMP** - Američka Akademija za Maksilofacijalnu Protetiku

**NCI** - Nacionalni Institut za Karcinome

**RT** - radijaciona terapija

**IMRT**- prilagodljivost jačine radijacione terapije

**FDA** - Institut za hranu i lekove

**QLQ** - upitnici kvaliteta života

**CFU** - kolonija po uzorku materijala

**BMS** - upitnik vizuelne kvalifikacije simptomatologije pacijenta

**OHIP** - Impakt faktor oralnog zdravlja

**Qol**- ukupni zdravstveni status

**PF** - fizička spremnost (kondicija)

**RF** - obavljanje svakodnevnih aktivnosti

**EF** - emocionalno stanje

**CF**- kognitivne funkcije

**SF** - socijalizacija

**FA** - iscrpljenost

**NV** - mučnina i povraćanje

**PA** - bol

**DY** - dispneja  
**SL** - nesаница  
**AP** - gubitak apetita  
**CO** - zatvor  
**DI** - dijareja  
**Fi** - finansijske poteškoće  
**SW** - gutanje  
**SE** - poremećaj čula  
**SP** - problemi sa govorom  
**SO** - problemi u hranjenju pred drugima  
**SC** - problemi socijalizacije  
**SX** - smanjena zainteresovanost za seks  
**TE** - zubi  
**OM** - otvaranje usta  
**DR** - suva usta  
**SS** - lepljiva pljuvačka  
**CO** - kašalj  
**FI** - osećati se bolesno  
**PK** - lekovi protiv bolova  
**NU** - suplementi u hranjenju  
**FE** - cev za hranjenje  
**WL** - gubitak težine (mršavljenje)  
**WG** - dobijanje na težini (gojenje)



## 1. UVOD

Hirurška terapija maligniteta orofacijalne regije vrlo često rezultuje izmenjenim anatomskim stanjima, koja u mnogome mogu otežati njeno funkcionisanje. U kombinaciji sa zračnom terapijom funkcionisanje stomatognatog sistema se dodatno pogoršava u smislu smanjenog lučenja pljuvačke, otežanog gutanja i govora. U ovako izmenjenim uslovima usne duplje postizanje odgovarajuće stabilnosti i retencije protetskih nadoknada je znatno teže. Protetsku rehabilitaciju dodatno kompromituje i zračna terapija koja smanjuje kapacitet nosivosti prirodnih i rekonstruisanih tkiva.

Izraz „kvalitet života“ (QOL-quality of life) je postao standardizovani koncept u kliničkim istraživanjima, koji ima za cilj da predstavi iskustva pacijenata. Mnoge definicije „kvaliteta života“ (QOL) imaju zajedničko značenje, a to je predstavljanje svakodnevnih aktivnosti iz perspektive pacijenta. Brojne studije koje su se bavile kvalitetom života kod pacijenata sa tumorima glave i vrata su imale za cilj da ukažu na nivo emocionalnog stresa, fizičkih ograničenja, narušenog fizičkog izgleda, kao i otežane socijalizacije.

Mišljenje pacijenata o ishodu protetske terapije su ključni elementi unapređenja kvaliteta terapije, koji vrlo često nedostaju u kliničkim studijama. Nedostatak mišljenja pacijenata o različitim ishodima terapija, kritičke odluke oko adekvatne terapije i individualno rukovođenje su često zasnovani na bazi kliničkog intuitivnog rasuđivanja terapeuta. <sup>(1)</sup>

Generalno, izraz „kvalitet života“ se koristi da opiše faktore koji utiču na uslove života individue. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) definiše kvalitet života kao individualna percepcija pozicije u životu pacijenta u kontekstu kulturnih i sistemskih vrednosti u kojima žive u odnosu na njihove ciljeve, standarde i očekivanja. Definicija takođe uključuje fizičko zdravlje, lične okolnosti (blagostanje, uslovi života), društveni odnosi, profesionalne aktivnosti i težnje, kao i širi društveni i ekonomski uticaj.

Stope recidiva i stope preživljavanja su tradicionalno merilo uspešnosti intervencija terapeuta u lečenju karcinoma glave i vrata, dok kvalitet života pacijenata nije uziman u obzir. Studije koje se bave ispitivanjem kvaliteta života pacijenata sa maksilofacijalnim defektima posle protetske terapije su do nedavno bile vrlo retke. Od skora, značaj multidimenzionalnog uticaja maksilofacijalnih tumora je doveo do povećanog interesovanja za kvalitet života pacijenata.

Studije QOL (Quality of Life) daju kliničke informacije o efektima bolesti, terapiji i neželjenim efektima. Prednosti za pacijenta u ovim studijama su te da mogu da izraze svoje mišljenje o negativnim aspektima bolesti i doprinesu u donošenju terapijskih odluka jer vreme preživljavanja nije direktno povezano sa poboljšanjem „kvaliteta života“. Studije kvaliteta života su zvanični instrumenti u onkološkim istraživanjima u razvijenim zemljama. EORT (Evropska organizacija za istraživanja i terapiju) je predstavila upitnik QLQ C30 (Quality of Life Questionnaire 30) koji je unapredio opšte aspekte „kvaliteta života“ vezane za različite tumore. Ovaj upitnik je

prihvaćen širom sveta i preveden na mnogo različitih jezika. Upitnik sadrži i specijalni odeljak za tumore glave i vrata: 35-QLQ-H&N35.<sup>(2)</sup>

Protetska terapija - obturator protezama ima za cilj rekonstrukciju defekata usne duplje i lica i vraćanje oro-nazalne funkcije. Međutim, javljaju se poteškoće u funkcionisanju koje se odnose na neadekvatan govor, mastikaciju, gutanje i celokupan izgled lica koje za posledicu imaju nezadovoljstvo pacijenata.

## 2. PREGLED LITERATURE

Ne postoji deo ljudskog tela sa toliko funkcionalnih razlika kao što su glava i vrat, ali sve regije glave i vrata su anatomski i funkcionalno povezane u obavljanju funkcija govora, disanja i gutanja. Kada se govori o tumorima glave i vrata, misli se na tumore gornjih disajnih i digestivnih puteva, ograde vida, sluha, bazu lobanje, meka tkiva glave i vrata (usne, usna šupljina, jezik, ždrelo, pljuvačne žlezde, nos, nosna šupljina, sinusi, grkljan, štitasta žlezda, oko, uvo, koža lica i poglavine i dr). Tumor je abnormalni, nekontrolisani novi rast tkiva. Tumori glave i vrata se dele na benigne i maligne. Benigni tumori rastu sporo i potiskuju normalno tkivo, jasno su ograničeni, dok maligni tumori prodiru u okolno zdravo tkivo, razaraju hrskavicu i kost, maligne ćelije ulaze u limfne i krvne sudove i metastaziraju u najbliže limfne čvorove i u druge delove tela, odnosno rastu i u drugim, udaljenim organima od primarnog tumorskog rasta.

### 2.1. INCIDENCA I EPIDEMIOLOGIJA

Maligni tumori glave i vrata čine oko 4%-6% svih malignih tumora kod muškaraca i oko 2% malignih tumora kod žena. Tumori glave i vrata javljaju se većinom u dobi od 50 do 70 godina. Najčešće se pojavljuje karcinom usne šupljine i ždrela, zatim grkljana, usana, kože poglavine i lica, sinusa, epifarinksa, pljuvačnih žlezda, štitaste žlezde i dr.

Karcinomi glave i vrata se klasifikuju po TNM sistemu gde se odrednica T odnosi na prisustvo i veličinu primarnog tumora, odrednica N na prisustvo uvećanih limfnih čvorova, dok odrednica M označava prisustvo udaljenih metastatskih depozita van glave i vrata.

Klinički se karcinomi glave i vrata na osnovu TNM klasifikacije dele u 4 stadijuma. Prvi i drugi stadijum podrazumevaju samo prisustvo primarnog tumora različite veličine, bez zahvatanja regionalnih limfnih čvorova. Oko 30% svih karcinoma glave i vrata pripada ovim stadijumima. Leče se hirurški ili zračnom terapijom uz odličnu prognozu. Tako je petogodišnje preživljavanje u stadijumu I oko 90% a u stadijumu II, 70-85%. Najveći broj karcinoma glave i vrata čini lokoregionalno uznapredovala bolest (stadijum III, IVa i IVb) i na nju otpada oko 60% slučajeva dok se samo 10% slučajeva dijagnostikuje u metastatskoj fazi, što podrazumeva lošu prognozu (stadijum IVc).<sup>(3)</sup>

Stadijum III koji se odnosi na bolest sa zahvatanjem limfnih čvorova manjeg volumena, leči se hirurški i postoperativnom zračnom terapijom, a ukoliko su prisutni faktori rizika za ponovnu pojavu bolesti uz zračenje se dodaje i citostatik, najčešće platinski analog (hemioradioterapija). Lokoregionalna bolest stadijuma IV podrazumeva lokalnu i regionalnu proširenost bolesti sa većim primarnim tumorom i volumenom zahvaćenih limfnih čvorova. Ovde prognoza nije zadovoljavajuća a petogodišnje preživljavanje iznosi oko 20-40%. U lečenju se primenjuje indukciona hemioterapija ukoliko je cilj očuvanje organa (larinks) i postoperativno zračenje sa ili bez citostatika, operativno lečenje i postoperativnu hemioradioterapiju ili pak definitivnu hemioradioterapiju. Konačno, u metastatskoj fazi bolesti primenjuju se samo citotoksični lekovi bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa drugim lekom (polihemioterapija).

Na žalost, i pored savremene dijagnostike u oko 65%-75% slučajeva maligni tumori glave i vrata se dijagnostikuju tek u III ili IV stadijumu (uznapredovali operabilni ili inoperabilni stadijum bolesti, retko metastatski). Pacijenti koji imaju rani stadijum bolesti I ili II se u 85-90% izleče.

U grupi malignih tumora glave i vrata najučestali je planocelularni karcinom 92-96%, oko 4% pacijenata ima druge patohistološke forme karcinoma (adeno-karcinom, mukoepidermoidni karcinom i dr) 1,5% limfome, 0,5% sarkome mekih tkiva i kost i maligni melanom. Maligni tumori glave i vrata najčešće metastaziraju u limfnim čvorovima vrata (50%), a u oko 5% slučajeva daju i udaljene metastaze u plućima, jetri, kostima i ređe mozgu.<sup>(3)</sup>

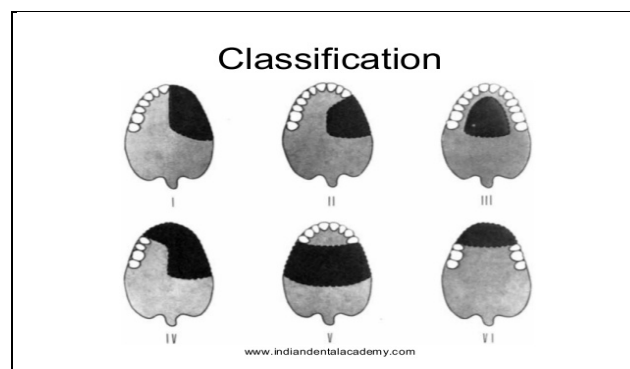
## 2.2 HIRURŠKA TERAPIJA

Hirurško uklanjanje dela gornje vilice ili cele maksile predstavlja resekciju maksile tj. maksilektomiju.<sup>(4)</sup> Resekcijom gornje vilice se stvara anatomski defekt koji ujedinjuje oralnu šupljinu, maksilarni sinus, nosnu šupljinu i nazofarings u jednu celinu. Nedostatok anatomske granice stvara poteškoće u govoru i gutanju. Vazduh, tečnosti i bolusi hrane nesmetano prolaze u šupljine maksilarnog sinusa i nazalnu šupljinu i na taj način čineći hranjenje pacijenta nemogućim. Govor postaje nerazumljiv usled hipernazalnog izobličenja zvuka.

Zbog kompleksnosti mogućih defekata koji nastaju nakon resekcije maksile, postoji više podela defekata maksile u cilju lakšeg odlučivanja rekonstruktivne terapije. Svaka od postojećih klasifikacija defekata maksile nakon hirurške terapije malignih tumora u literaturi prilazi problemu iz različitog ugla tako da ne postoji prihvaćena ustaljena ili univerzalna podela.

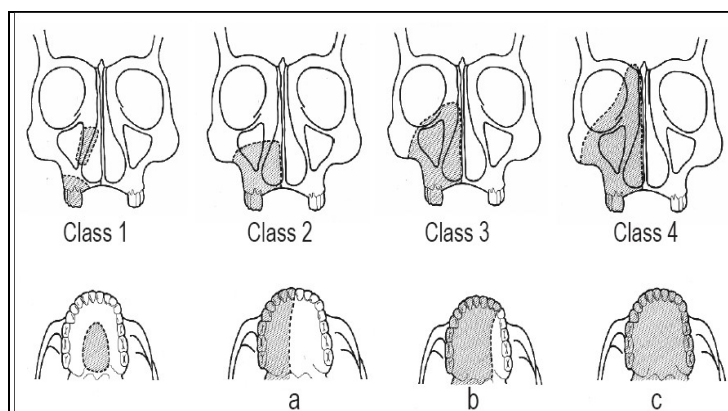
Prva klasifikacija<sup>(5)</sup> se pojavila 1978. Aramany je ukazao na 6 različitih klasa defekata maksile:

1. Klasa I podrazumeva defekt koji po svojoj veličini ne prelazi sredinu i pri tom su sačuvani zubi na kontralateralnoj strani maksilarnog luka. 2. Klasa II - defekt sa očuvanjem zuba na kontralateralnoj strani maksile, sekutića i očnjaka i premolara na strani na kojoj je urađena resekcija. 3. Klasa III - defekt obuhvata samo centralni deo tvrdog nepca bez zahvatanja alveolarnog luka i zuba. 4. Klasa IV - defekt prelazi središnju liniju maksile, pri čemu su očuvani samo bočni zubi na kontralateralnoj strani. 5. Klasa V - defekt obuhvata zadnje regije maksilarnog luka sa očuvanjem zuba u frontu sa obe strane. 6. Klasa VI - defekt obuhvata resekciju centralnog dela maksile sa očuvanjem bočnih zuba sa obe strane. (Slika 1.)



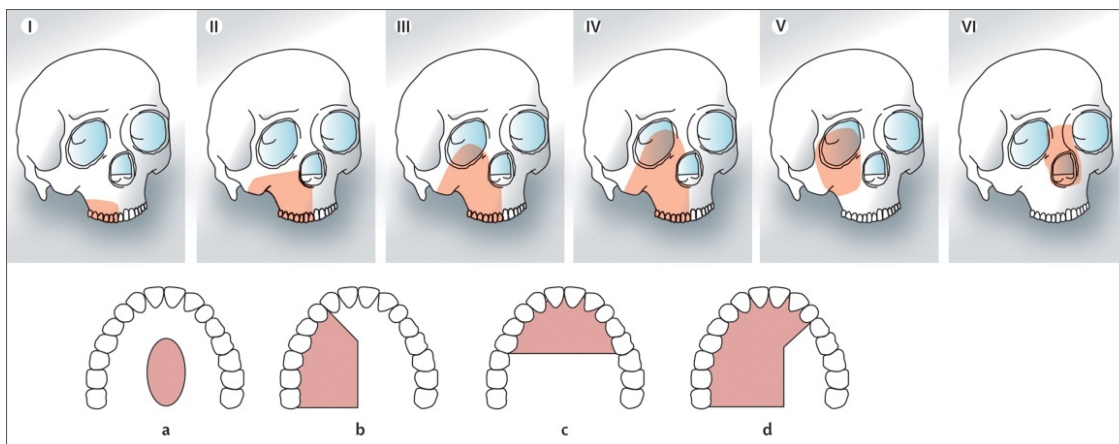
Slika 1. Klase maksilektomije po Aramany-u. Preuzeto sa <https://www.indiandentalacademy.com>

Brown i saradnici <sup>(6)</sup> su svojom klasifikacijom ukazali na značajnost gubitka tkiva nakon hirurške terapije kao i načinu rekonstrukcije defekata. Brown-ov sistem klasifikacije sadrži vertikalnu komponentu koja sadrži 4 klase i horizontalnu komponentu defekta tkiva koja sadrži klase od a-c. Vertikalna komponenta: Klasa 1: maksilektomija bez oroantralne komunikacije; Klasa 2: niska maksilektomija; Klasa 3: visoka maksilektomija i Klasa 4: radikalna maksilektomija sa zahvaćenom orbitom. Horizontalni defekti: Klasa a: obuhvata polovinu ili manje zahvaćeno tvrdo nepce i alveolarni greben bez nazalnog septuma; Klasa b: više od polovine zahvaćenog tvrdog nepca i alveolarnog grebena sa obuhvaćenim nazalnim septumom; Klasa c: zahvaćeno celokupno tvrdo nepce i alveolarni greben. (Slika 2.)



Slika 2. Klasifikacija maksilektomije po Brown-u 2000.god. (Reprinted from Brown JS, Rogers SN, Mc Nally DN, et al. A modified classification for the maxillectoma defect. Head Neck 2000; 22: 17-26)

Ova klasifikacija je pretrpela izmene 2010.godine od strane Brown-a i sar.<sup>(7)</sup> po kojoj vertikalna komponenta sadrži 6 klasa, a horizontalna 4 klase. Vertikalna komponenta: Klasa I - maksilektomija bez oronazalne komunikacije; Klasa II - maksilektomija bez obuhvaćene orbite; Klasa III - maksilektomija koja uključuje i koštani pod orbite sa orbitalnim adneksom; Klasa IV - maksilektomija sa enukleacijom bulbusa ili egzanteracijom čitavog sadržaja orbite; Klasa V - Orbitomaksilarni defekt; Klasa VI - nazomaksilarni defekt. Horizontalna komponenta: Klasa I - palatinalni defekt koji ne obuhvata alveolarni greben; Klasa II - defekt koji obuhvata do polovine tvrdog nepca unilateralno; Klasa III - defekt koji obuhvata do polovine tvrdog nepca bilateralno ili transverzalno u frontu; Klasa IV - defekt više od polovine maksile. (Slika 3.)



Slika 3. Klasifikacija maksilektomije po Brown-u 2010.god. (Reprinted from Brown et al (2010) 15. Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. Lancet Oncol 2010;11:1001-8.)

### 2.2.1. REKONSTRUKCIJA MAKSILARNOG DEFEKTA

Rehabilitacija izgleda i funkcije pacijenta sa maksilarnim defektom podrazumeva hiruršku rekonstrukciju ili izradu obturator proteze. Kost gornje vilice je veoma bitna zbog izgleda lica pacijenta i funkcije usne duplje. Odvaja usnu od očne duplje i predstavlja koštanu potporu sadržaju orbite. Defekti maksile utiču na govor, gutanje i žvakanje hrane. Tradicionalno, defekti maksile su se protetski rekonstruisali, međutim u poslednje dve decenije sve je više publikacija koje ukazuju na prednosti hirurške rekonstrukcije.

Način hirurškog zbrinjavanja maksilarnog defekta može biti pomoću flapova regionalnog mekog tkiva i kosti, slobodnih flapova koji sadrže samo meka tkiva ili sa koštanim strukturama i kombinacije mekotkivnih flapova sa aloplastičnim implantima.

Rekonstrukcija obturator protezama kao definitivna je i dalje široko upotrebljavana metoda u zatvaranje maksilarnog defekta. Prednosti ove metode se ogledaju u brzom rekonstruisanju zuba tj. funkcije stomatognatog sistema, lakom praćenju zarastanja rane i pojave recidiva. Retencija se postiže uz pomoć preostalih zuba kod krezubih vilica, ili uz pomoć oseointegrišućih implantata kod bezubih vilica. Hirurška rekonstrukcija flapovima zahteva dodatnu intervenciju ili izradu proteza čime se prolongira rehabilitacija stomatognatog sistema. Međutim postoje takođe i mnoge mane korišćenja obturator proteza koje se ogledaju u neadekvatnom naleganju proteze, nedovoljne stabilnosti zbog nedostatka nosećeg tkiva.<sup>(8,9)</sup>

### 2.3 POSTOPERATIVNA ZRAČNA TERAPIJA

Postoperativna zračna terapija ima kurativne efekte u lečenju malignih tumora glave i vrata. Doze zračenja su određene patohistološkim karakteristikama tumora, stepenom njegove

proširenosti i primenom dodatnih terapijskih modaliteta. Za planocelulame karcinome glave i vrata ona je obično 50-70 Gy, podeljena u pojedinačne doze od po 1,5-2 Gy u toku 6-7 nedelja. Praktikuje se da se nakon svakih 4-5 dana zračne terapije pravi 2-3 dana pauze.

Usna duplja je visoko osetljiva na direktne i indirektne efekte hemio i zračne terapije. Razlozi za ovakvu osetljivost su visok stepen mitoze epitela, prisustvo raznolike i kompleksne oralne mikroflore i stalna traumatizacija oralnih tkiva tokom funkcije. Dve trećine oštećenja zračenjem javlja se kao posledica jonizacije molekula i formiranja slobodnih radikala, a jedna trećina usled direktnog oštećenja DNK molekula.

Neophodno je da pacijenti imaju uvid u kratkotrajne i dugotrajne posledice zračne terapije glave i vrata.

Objašnjenje da tokom prvih nedelja zračenja, u zavisnosti od lokacije i veličine zračenog područja i obuhvaćenog tkiva, pacijent može imati promene različitog stepena, počev od mukozitisa, kserostomije i pratećih promena u mikroflori usne duplje, gubitak ukusa i preosetljivost sluzokože na različite nadražaje. Stepenu rangiranja omogućuje lekaru da odredi različite stepene RM. Najčešće se to čini na bazi dva ili tri klinička parametra, a to su: bol, enantem i problemi vezani za unošenje hrane. Stepenuvanje se izražava numeričkim vrednostima. <sup>(10)</sup>

Dugoročne posledice podrazumevaju smanjen potencijal kosti ka ozdravljenju i rizik od nastajanja osteonekroze, trajan gubitak funkcije pljuvačnih žlezda obuhvaćenih zrakom koja prouzrokuje kvalitativne i kvantitativne promene pljuvačke što povećava mogućnost nastanka karijesa. Dodatno je povećana mogućnost od nastajanja infekcija usne duplje, pojave gljivica i nastanka trizmusa – usled fibroze mišićnog tkiva. <sup>(11)</sup>

## **2.4. STOMATOLOŠKI PREGLED I PLAN TERAPIJE**

### **2.4.1. Restaurativni postupci i ekstrakcije zuba**

Detaljan klinički pregled, rendgen dijagnostika i procena stanja oralne higijene su neophodni za pripremu pacijenta pre početka zračne terapije. Profilaksa i procedure održavanja oralne higijene treba da budu postignute što je pre moguće. Uklanjanje karijesa, definitivna restauracija zuba, završetak endodontske terapije zuba, ekstrakcije zuba sa nepredvidivim ishodom lečenja, zaostalih korenova i dr. su neophodne procedure u pripremi ovih pacijenata. Neophodno je da ekstrakcije zuba sa zarastanjem rana moraju biti završene najmanje 3 nedelje do početka zračne terapije. Ekstrakcija zuba se može obaviti i u toku uklanjanja tumora u operacionoj sali čime se postiže minimalna trauma mekog tkiva i omogućava dovoljno vremena za primarno zarastanje rana do početka zračne terapije. Antibiotička terapija kod pacijenata sa dijabetesom i nekim sistemskim bolestima može poboljšati potencijal zarastanja rana. Parodontopatični zubi kao i drugi granični slučajevi moraju biti dobro procenjeni za eventualnu ekstrakciju jer mogu predstavljati opasnost za nastanak osteoradionekroze u toku zračne terapije. Ekstrakcija svih

preostalih zuba u cilju smanjenja mogućnosti nastanka komplikacija u toku zračne terapije je kontraindikovana. Bezubi pacijenti bez prethodnog iskustva u nošenju totalnih proteza otežano se privikavaju na novonastalo stanje. Meka tkiva u zoni zračenja biće dodatno iritirana protezama. Nedostatak pljuvačke dodatno otežava retenciju proteze i privikavanje. Uklanjanje torusa i koštanih egzostoza će smanjiti mogućnost nastanka komplikacija na mekim tkivima i povećati uspeh protetske terapije.

Poluimpaktirani umnjaci se moraju uzeti u obzir kod planiranja ekstrakcija pre zračne terapije, naročito ako su prethodno bili izloženi perikoronarnoj infekciji. Potencijalne restaurativne i hirurške procedure će biti dodatno kompromitovane u toku i posle zračne terapije trizmusom i otežanim zarastanjem rana.

Veliki broj pacijenata na zračnoj terapiji ima neku vrstu protetskih nadoknada u ustima. U zavisnosti od stanja protetskih nadoknada, potrebna je odgovarajuća protetska korektura pre početka zračenja. Nastanak mukozitisa u toku zračne terapije, bez obzira na adekvatne protetske nadoknade sa dobrom retencijom i adekvatnom okluzijom, će umanjiti toleranciju pacijenta na njihovo korišćenje. Gubitak težine u toku zračne terapije takođe utiče na kvalitet protetskih nadoknada. Podlaganje proteza je jedan od načina prilagođavanja protetskih nadoknada sluzokoži usne duplje u različitim stadijumima mukozitisa. Podlaganje mekim akrilatima se izbegava zbog njihove velike poroznosti površine, tako da otežavaju čišćenje i održavanje oralne higijene. U toku zračenja pacijenti će često biti primorani da ne nose proteze, što im vrlo teško pada iz funkcionalnih i estetskih razloga.

Pacijenti sa fiksnim protetskim nadoknadama mogu imati iritaciju sluzokože kao posledicu odbijanja zraka od metala. Ovaj problem se može ublažiti izradom stentova koji će odvojiti meka tkiva u bukalnom i lingvalnom smeru.

Postoje mnoga kontroverzna mišljenja kod pacijenata sa ugrađenim implantima, da li ih treba uklanjati ili sačuvati. Generalni stav je da implante u zoni zračenja ne treba vaditi.

Granstrom i saradnici <sup>(12)</sup> smatraju da je rizično uklanjati oseointegrisane implantate pre zračne terapije. Njihova preporuka je uklanjanje protetskih radova i abatmenata i prekrivanje implantata mukozom.

Mnoga istraživanja koja se bave ovom problematikom danas ukazuju na mogućnost uspešnog i bezbednog ponovnog postavljanja implantata u ozračenu kost.

Zbog promena u mineralnom sastavu kostiju nakon zračne terapije, uspeh ugrađivanja dentalnih implantata nije zagarantovan. Rizik od neuspešne implantacije u ozračenoj kosti je od 2 do 3 puta veći nego kod neozračene kosti. Dosadašnja istraživanja su pokazala da doze zračenja do 45 Gy nisu uticala na uspeh oseintegracije implantata. Međutim, opstanak implantata se značajno menjao sa povećanjem zračnih doza preko 50 Gy. Nije pronađena statistički značajna razlika u studijama koje su poredile opstanak ugrađenih implantata pre i posle zračenja orofacijalne regije.



U poređenju sa implantatima ugrađenim u kost gornje vilice, uspeh opstanka implantata u donjoj vilici je bio značajniji kod ove vrste pacijenata.<sup>(13)</sup>

#### 2.4.2. Zaštitni i pozicioni stentovi

U cilju što manjeg oštećenja sluzokože usne duplje u toku zračne terapije, meka tkiva koja nisu u zoni zračenja mogu biti dislocirana ili zaštićena (Kaanders).<sup>(14)</sup> U saradnji sa terapeutima na zračnoj terapiji su napravljeni zaštitni i pozicioni stentovi u svrhu ograničenja štetnog efekta zračenja na ostatak mekog tkiva. Izrada ovakvih stentova mora biti unapred isplanirana u skladu sa zonom koja je obuhvaćena zračenjem. Vremenski odlaže početak zračne terapije, ali sa obzirom na zaštitna svojstva koje imaju treba ih uzeti u obzir sa ciljem poboljšanja kvaliteta života ovih pacijenata. Jedan od najčešće korišćenih pozicionih stentova je stent za odvajanje donje i gornje vilice, držeći usta u otvorenom položaju čime štiti strukture gornje vilice – palatum, gingivu i bukalnu mukozu od zračenja. (Slika 4.)



Slika 4. Pozicioni stent koji služi da odvoji tkiva koja nisu zahvaćena tumorom, kako bi se zaštitila od štetne zračne terapije - <https://www.indianjcancer.com>

Saznanje da 1cm debljine Lipowitz legure koja sadrži metale srebra, bakra, antimona, kalaja i olova može da redukuje 18 MeV elektronskog zraka oko 95% iskorišćeno je za izradu zaštitnih stentova kako bi se zaštitila okolna tkiva od štetnog zračenja. Zaštitne ploče od ove legure se ugrađuju u akrilatnu bazu prethodno pripremljenu prema individualnim modellima kako bi smanjili efekat odbijanja zraka i štetili okolnom tkivu.

#### 2.4.3. Uticaj psihološkog faktora

Narušavanje psihičkog stanja je posledica pada kvaliteta života pacijenata sa oralnim karcinomom u toku terapije.

Pogledi pacijenta na kvalitet života se značajno razlikuju od mišljenja terapeuta. Dok se terapeuti fokusiraju na preciznost tretmana, pacijenti su mnogo više zainteresovani za prihvatanje i

reintegraciju u društvo. Terapeut bi trebao da razume ponašanje pacijenta, njegov stav, izgled, emocionalno stanje, raspoloženje, način govora i kognitivne procese. Psihičko stanje pacijenta može različito uticati na njegovu sposobnost da prihvati hiruršku intervenciju i protetsku nadoknadu. U saradnji sa socijalnim radnicima, psiholozima i psihijatrima treba pripremiti pacijente na prihvatanje nastalog problema i podstaći želju za oporavkom.

Bez kompletnog pristupa pacijentu teško je predvideti njegovu reakciju na hiruršku i protetsku terapiju. Međutim, poznavanje promena i simptoma koji ih prate će u mnogome pomoći razumevanju ponašanja pacijenta. Veoma je bitno naglasiti da česti i sadržajni razgovori sa pacijentom mogu bitno uticati na pozitivan ishod protetske terapije.

#### **2.4.4. Podrška porodice**

Podrška porodice i prijatelja je od ključnog značaja za prevazilaženje problema. Pacijenti se mogu osećati vrlo usamljeno. U društvu ljudi koji brinu i pokušavaju razumeti njihove probleme mogu prevazići ovu izolaciju. Zadatak lekara jeste uvođenje članova porodice u problematiku i njihovom podučavanju o novonastaloj situaciji, protetskim nadoknadama, njihovom korišćenju i održavanju, kako bi na najbolji način mogli da im pomognu. Podrška porodice ima veoma značajan uticaj na oporavak pacijenta, šta više predstavlja ključni momenat u borbi individue sa bolešću, dok psihološka terapiju ima ulogu u prevazilaženju emocionalnog stresa.

## **2.5 POSLEDICE ZRAČNE TERAPIJE**

### **2.5.1 Kserostomija**

Promena kvaliteta i kvantiteta pljuvačke kao posledica zračne terapije opisana je u literaturi Salivarni protok naglo opada sa početkom zračenja i dostiže 1% vrednosti od normalnog.<sup>(15)</sup> Gubitak funkcije pljuvačnih žlezda je trajan. Tkiva usne duplje koja ostaju suva zahtevaju često vlaženje bez nade za izlečenjem tj. povratkom njihove funkcije. U ovom periodu terapija se sastoji od dobrog održavanja oralne higijene, čestog vlaženja usne duplje i korišćenja zamenika pljuvačke.

#### **2.5.1.1. Zamenici pljuvačke i sijalogogna sredstva**

Jedna od najupornijih štetnih efekata zračne terapije pacijenata sa karcinomima glave i vrata jesu suva usta. Javlja se već u prvoj nedelji zračenja i tokom terapije se pogoršava. Iziskuje povećano unošenje tečnosti zbog održavanja vlažnosti usne duplje, kao i neophodnu pomoć u toku gutanja za vreme ishrane. Dovodi do promene navika u ishrani pacijenta, sa povećanjem unosa mekše i vlažne hrane koja se lakše taloži na sluzokoži usne duplje i zubima zbog nedostatka samočišćenja usled smanjenog lučenja pljuvačke, otežavajući na taj način održavanje oralne higijene.

Ispiranje rastvorima soli i sode bikarbone je neophodno u cilju održavanja vlažnosti sluzokože usne duplje. Zamenici pljuvačke su razvijeni sa ciljem da smanje nelagodnosti i štetne efekte kserostomije. Ova sredstva sastoje se primarno od *carboxymethylcellulose* sa dodatkom aromatičnih sredstava i soli. Imaju prvenstveno ulogu u poboljšanju subjektivnog osećaja pacijenta, a jedva primetan terapijski efekat.

Stimulacija salivarnog protoka sijalogognim sredstvima kao što su *pilocarpine* i *antholetritone* daje rezultate kod Sjögren-ovog sindroma i pacijenata sa malim dozama zračenja ograničenog područja. <sup>(16)</sup> Nema konkretnih dokaza da su ova sredstva efektivna na velikim pljuvačnim žlezdama kod osoba koje primaju jače doze zračenja.

### **2.5.2. Karijes zuba**

Karijes zuba je direktno povezan sa nedostatkom pljuvačke. Kserostomija dovodi do povećanja broja acidogenih i kariogenih i smanjenje nekariogenih mikroorganizama koja za posledicu ima nastanak karijesa. Dreizen i saradnici su u svojim istraživanjima o nastanku karijesa kod pacijenata na zračnoj terapiji došli do saznanja da je najefektivniji metod u sprečavanju njegovog nastanka svakodnevno lokalno korišćenje fluorida. <sup>(17)</sup> Bez obzira u kojoj se formi nalaze, gelu, rastvorima ili zubnim pastama, podjednako doprinose smanjenju nastanka karijesa. Fluoridi u obliku kalaj –fluorida ( $\text{SnF}_2$ ) imaju antimikrobni efekat, redukujući broj bakterija *S mutans*. Natrijum fluoridi – ( $\text{NaF}$ ), zbog njihove povećane pH vrednosti, manje iritiraju promenjenu sluzokožu usne duplje i uglavnom se dodaju prethodnoj grupi fluorida kod pacijenata koji se žale na određene senzacije u toku korišćenja stano-fluorida. Korišćenje fluorida u formi gela sa trejevima je dalo najbolje rezultate zbog boljeg prekrivanja čitave zubne supstance i pojednostavljenog korišćenja. Trejevi sa gelom se drže minimum 5 minuta, sa preporukom da se posle uklanjanja usta ne ispiraju u narednih pola sata. Neophodno je da uz redovnu oralnu higijenu pacijenti koriste fluoride i češće posećuju stomatologa kako bi kontrolisali stanje zdravlja usne duplje.

### **2.5.3. Gubitak ukusa**

Gubitak ukusa je posledica zračenja jezika i nepca. Naglo nastaje tokom prve ili druge nedelje zračne terapije. Javlja se kao posledica oštećenja inervacije ćelija čula ukusa uz dodatno smanjeno lučenje pljuvačke koja pojačava efekat. Gubitak ukusa dovodi do smanjene želje za hranom, a samim tim i do gubitka telesne težine. Nakon zračenja pacijentima se prvo vraća čulo ukusa. Vreme oporavka će zavistiti od težine oštećenja sluzokože. Generalno, pacijentima se vraća čulo ukusa do njima poznato normalnog, dok kod manjeg broja pacijenata ostaje trajno poremećen. <sup>(18)</sup>

### **2.5.4. Trizmus i fibroza**

Trizmus klinički predstavlja postepen gubitak mogućnosti otvaranja usta i nastaje vrlo brzo posle početka zračenja. Može nastati kao posledica hirurške intervencije pre zračne terapije, i u toku

zračenja ako polje zračenja obuhvata mastikatorne mišiće ili mišiće temporomandibularnog zgloba. Najčešće se javlja kod pacijenata koji imaju tumor palatuma, nazofarinksa i maksilarnog sinusa. Ako se ne leči, otežava žvakanje hrane i adekvatno održavanje oralne higijene.

Jedina terapija su svakodnevne vežbe. One znaju biti vrlo bolne i izvode se svakodnevno u seansama sa periodima odmora. Terapija primarno predstavlja vežbanje zahvaćenih mišića tzv. otvaračima usta različitih oblika. Podrazumeva istežanje mišića otvarača usta i zasniva se na volji i motivisanosti samog pacijenta za izlečenjem. Rezultati se mnogo lakše postižu kod krezubih nego kod bezubih pacijenata. Postignuta poboljšanja nisu trajna i mogu se vratiti u roku od nekoliko sati.

Nelečeni trizmus prelazi u hronični, koji izvođenje vežbi čini mnogo neugodnijim i manje efektivnim. Hronični trizmus postepeno prelazi u fibrozu mišića otvarača usta i u ovoj fazi se ne preporučuje izvođenje vežbi. Trizmus je vrlo čest problem ovih pacijenata koji perzistira i posle zračne terapije. Nije retkost da se njegov intenzitet povećava vremenom pri čemu se ograničava otvaranje usta do vrednosti od 10-15 mm što onemogućava unošenje proteza ili obturatora, samim tim dovodi do otežanog hranjenja i održavanja oralne higijene.

### **2.5.5. Osteoradionekroza**

Smatrano je da je za nastanak ORN odgovorna trauma, ekspaniranje ozračene kosti i infekcija. Međutim, danas se smatra da su hipovaskularna, hipocelularna i hipoksična stanja koja nastaju posle zračne terapije, glavni uzrok nastanka ORN.<sup>(19)</sup>

Trauma predstavlja samo jedan od inicirajućih faktora za nastanak ORN. Od etioloških faktora se još navode tip zračne terapije, doza zračenja kao i veličina zahvaćenog tkiva. Klinička istraživanja pokazuju na češću prevalencu ORN mandibule od maksile. Bolja saradnja stomatologa i terapeuta na zračenju smanjila je incidencu ORN.<sup>(20)</sup>

Klinička slika ORN može biti mirna, bez ikakve simptomatologije do veoma bolnih ulceroznih promena na mekim tkivima i područjima izložene kosti. Svaka rana treba biti pažljivo razmotrena i difencirana od recidiva.

Terapija se ogleda u konzervativnom zbrinjavanju lezije, što podrazumeva čišćenje rane i uklanjanje koštanih sekvestara, redovno održavanje oralne higijene, ispiranje usne duplje rastvorima hidrogena i sode bikarbone, sa ciljem da sluzokoža usta ostane čista i vlažna. Zahvaćena područja moraju biti rasterećena od pritiska mobilnih proteza. Preporučuje se njihovo nošenje samo tokom ishrane. Promene na sluzokoži se mogu inficirati tako da se preporučuje korišćenje sistemskih antibiotika. Lečenje ovih promena je dugotrajno. Nažalost, konzervativna terapija ne daje uvek dobre rezultate. Promene koje ne reaguju na konzervativnu terapiju se vremenom uvećavaju, često inficiraju i postaju veoma bolne. U ovakvim slučajevima neophodna je hirurška intervencija uz tretman hiperbaričnim kiseonikom.<sup>(21)</sup>

### 2.5.5.1. Ekstrakcije zuba

Pacijenti na zračnoj terapiji pokazuju znatno manje vrednosti oporavka posle i najmanje traume koja je narušila integritet sluzokože i pri tom izložila devitalizovanu kost. Preporuka je sa se samo dosta pokretni paradontopatični zubi mogu ekstrahirati sa minimalnim rizikom od nastanka ORN. Kad god je moguće, primena konzervativnog pristupa ima prednost nad hirurškim u periodu nakon zračenja. Lokalne periapikalne i periodontalne infekcije treba lečiti konzervativno uz antibiotsku terapiju, izbegavajući potrebu za trenutnim vađenjem zuba. U slučajevima nemoguće restauracije krunice zuba, posle endodontske terapije treba ukloniti ostatke kruničnog dela zuba, tj. ukloniti oštre ivice kako bi se sprečila iritacija sluzokože obraza i jezika. Ovakav zub nema funkciju ali svrha njegovog čuvanja je odlaganje ekstrakcije u ovom periodu. Zubi koji nisu u zračnom polju mogu se bez bojazni ekstrahirati. Prednji deo mandibule je vrlo često isključen iz zračnog polja zbog tretiranja područja koji su bili zahvaćeni tumorom u zadnjim delovima usne duplje. Maksila je takođe poštedena kada se tretira donja vilica ili zadnji deo nepčanog svoda.

Vrlo često postoji potreba za multiplim ekstrakcijama zuba i neophodnim hirurškim intervencijama kao što su alveolektomije, uklanjanje torusa i dr. Do skora ove intervencije su bile nezamislive bez korišćenja hiperbaričnog kiseonika. Korišćenjem hiperbaričnog kiseonika, mogućnost pojave ORN je smanjena. Međutim, procedura nije nimalo jednostavna ni jeftina i zahteva dobro obučeno osoblje. Hiperbarični protokol se sastoji od 20 serija pre i posle hirurške intervencije u malim zatvorenim komorama. Za svakodnevnu seriju u trajanju od 90 min. pacijent mora biti fizički i psihološki pripremljen. Nakon hirurške intervencije sa primarno zatvorenim ranama pacijent se vraća drugoj fazi hiperbarične terapije. Dodatna terapija hiperbaričnim kiseonikom je potrebno kada zarastanje rana nije završeno. Klinički podaci pokazuju da je nastanak ORN ovakvom vrstom terapije znatno smanjen i da korišćenje hiperbaričnog kiseonika igra vrlo važnu ulogu kod pacijenata koji su bili na zračnoj terapiji.<sup>(22)</sup>

### 2.5.6. Kandidijaza

Infekcija *Candidom* se može javiti u toku i posle same zračne terapije. Izmenjeno stanje usne duplje kao posledica kserostomije dovodi do promene normalne oralne flore što povećava mogućnost nastanka infekcije. Jedan od prvih simptoma jeste bol i pečenje u ustima. Kliničkim pregledom se može ustanoviti opšta inflamacija, eritem koji zahvata sluzokožu obraza i palatuma, sa ili bez beličastih promena na njima. Pozitivni nalaz gljivica zahteva terapiju koja se sastoji u korišćenju tableta i rastvora koji sadrže klotrimazol i nistatin. Bakterijska infekcija se suzbija odgovarajućim antibioticima. Neophodno je učestalo održavanje oralne higijene uz dodatno korišćenje rastvora sode bikarbone, vodonik-peroksida i hlorheksidina. Klinička iskustva ukazuju da vrlo često gljivice perzistiraju i na samim protezama i obturatorima, tako da predstavljaju izvor hronične reinfekcije. Preporučuje se njihovo čuvanje u antifungicidnim sredstvima ili rastvoru hipohlorita.

### **2.5.7. Protetička rehabilitacija nakon zračenja**

Nakon zračne terapije, zbog suštinskih promena na oralnoj sluzokoži, kod pacijenata postoji potreba za izradom novih totalnih ili parcijalnih proteza. Iritacija sluzokože usta novim protetskim nadoknadama povećava rizik nastanka ORN pa se zato preporučuje odlaganje protetske terapije za 6-12 meseci nakon završetka zračenja. Pacijenti moraju biti svesni uticaja posledica kserostomije i promenjene sluzokože na uspeh protetskih nadoknada. Potrebne su česte kontrole kod stomatologa, kako bi se sprečilo stvaranje ranica.

### **2.5.8. Radijacioni mukozitis (RM)**

Jedna od najranijih posledica zračne terapije usne duplje je pojava iritacije sluzokože ili radijacioni mukozitis (RM). Intenzitet RM zavisi od vrste primenjenog zračenja, volumena zračenog tkiva, vrednosti dnevne i ukupno aplikovane doze zračenja. Najčešće je zahvaćena sluzokoža koja ne keratinizira: labijalna, bukalna, sluzokoža mekog nepca, poda usne duplje, kao i ventralna površina jezika. Klinički, RM predstavlja skup simptoma: enantem, deskvamirane bele ploče iznad površine sluzokože koje su umereno bolne na blagi pritisak, veće pseudomembranozne bolne lezije. Histološkom analizom uočava se edem sa vaskularnim promenama koje pokazuju povećanu propustljivost zidova arterija, kao i promene na elastičnim i mišićnim vlaknima zidova krvnih sudova. Produbljivanje oralnih lezija u subepitelno vezivno tkivo dovodi do bola koji otežava žvakanje, gutanje, normalno unošenje hrane i stoga dovodi do nutritivnog deficita. Dolazi i do poremećaja ukusa (više za gorko i kiselo), a mogu se javiti i oralne bakterijske i gljivične infekcije, ostećenje parodonticijuma, resorpcija alveolame kosti i degenerativne promene u temporomandibularnom zglobu.

Meka tkiva u zoni zračenja, posle nedelju ili dve dana, pokazuju umerenu količinu crvenila (eritem). U daljem toku zračenja sluzokoža može biti izložena različitom stepenu deskvamacije i direktnim ulceracijama. Rezultuje bolom i disfagijom što otežava ishranu pacijenta i vodi gubitku telesne mase. Neophodno je prekinuti terapiju u slučaju ako gubitak težine postane kritičan. Pojava radijacionog mukozitisa nije uvek predvidiva i zavisi od više faktora. Pacijenti koji u toku zračne terapije konzumiraju alkohol i cigarete povećavaju mogućnost letalnog ishoda. Promene na oralnoj sluzokoži se javljaju 7-10 dana od početka radioterapije, a obično prolaze 2-3 nedelje nakon završenog lečenja.

U cilju lakšeg funkcionisanja stomatognatog sistema pacijenata na zračnoj terapiji preduzimaju se određene mere. Najbitnija je održavanje dobre oralne higijene. <sup>(23)</sup> Često čišćenje zuba mekom četkicom i neiritirajućim pastama, ispiranje rastvorom sode bikarbone, razblaženim rastvorom hidrogena i fiziološkim rastvorom se pokazalo da ima blagotvoran i umirujući efekat na promenjenu sluzokožu održavajući je čistom i vlažnom. Ispiranje sukralfatnim rastvorima, Benadryl-om, lokalnim anestheticima dodatno smanjuju neprijatnost pacijentu i omogućavaju lakše hranjenje i funkcionisanje.

### 2.5.8.1. Definicija i patogeneza

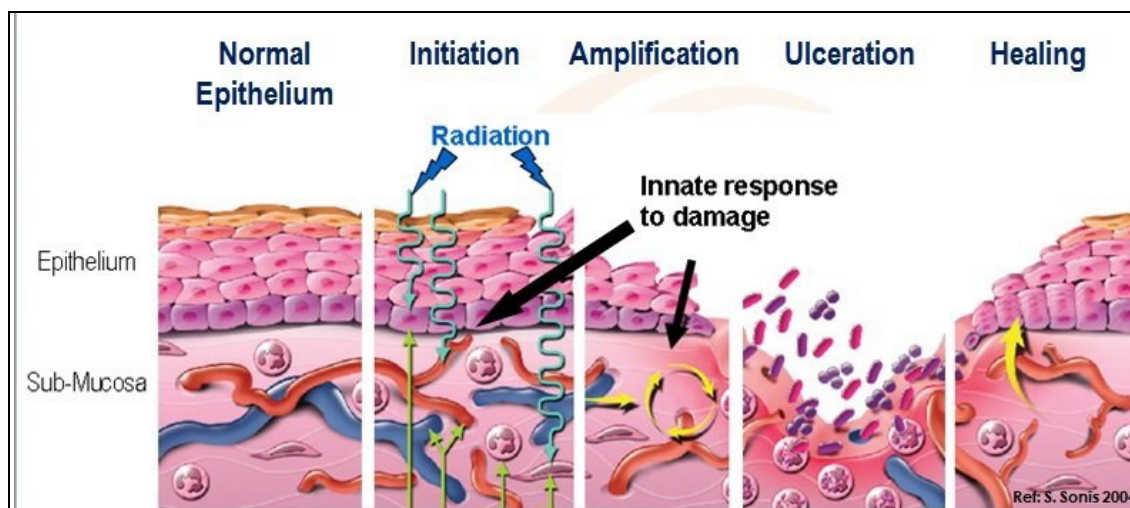
Radijacioni mukozitis predstavlja glavnu ne-hematološku komplikaciju citotoksične zračne terapije praćenu bolom, otežanim gutanjem, dehidratacijom i nedostatkom unosa hrane, čime umanjuje kvalitet života pacijenata podvrgnutih terapijom. <sup>(24,25)</sup>

Patogeneza radijacionih mukozitisa nije u potpunosti razjašnjena i smatra se da nastaje pod uticajem direktnih i indirektnih mahanizama. Direktno oštećenje mukoze nastalo pod dejstvom zračne terapije se javlja u periodu od 5-14 dana nakon početka terapije na epitelu sluzokože i podstiče odumiranje ćelija (apoptozu). Zatim nastupaju indirektni mehanizmi koji su posledica stomatotoksičnih efekata oslobađanja inflamatornih medijatora, zatim nedostatak zaštitnih faktora pljuvačke, kao i terapijom indukovana neutropenija koji podstiču nastanak radijacionog mukozitisa i povećavanju mogućnosti infekcije bakterijama, virusima i gljivicama. <sup>(26)</sup>

Na osnovu novih saznanja, novi patofiziološki koncept radijacionih mukozitisa <sup>(27)</sup> ima:

- inicijalnu inflamatornu/vaskularnu fazu,
- epitelijalnu fazu,
- ulcerativnu/bakteriološku (pseudomembranoznu) fazu
- i fazu zarastanja. (Slika 5.)

U toku inflamatorne faze, zahvaćeno tkivo oslobađa slobodne radikale, modifikovane proteine i proinflamatorne citokine uključujući i interleukin-1 $\beta$ , prostaglandine tumor nekroza faktore –  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) iz ćelija epitela, endotela i vezivnog tkiva. Ovi inflamatorni medijatori dovode do daljeg oštećenja tkiva direktno ili povećanjem propustljivosti krvnih sudova pri čemu dolazi do nagomilavanja citotoksičnih produkata. Nasuprot tome, oslobađanje anti-inflamatornih citokina kao što su Interleukin-11, mogu neutralisati ovu inflamatornu reakciju. <sup>(28)</sup>



Slika 5. Patofiziološki koncept radijacionih mukozitisa - Sonis ST. *A Biological Approach to Mucositis. J Support Oncol* 2004; 2:21-36

Epitelijalna faza nastaje u roku od 4-5 dana nakon citotoksičnog efekta hemio- ili zračne terapije na deljenje bazalnih ćelija. Step en oštećenja tkiva u ovoj fazi je direktno povezan sa brzinom proliferacije oralnog epitela. Brži oporavak kod mlađih osoba u odnosu na starije se pripisuje većom mitotičkom deobom bazalnih ćelija. <sup>(29)</sup> U ovoj fazi, iz dana u dan, mikrotraume u toku govora, gutanja i mastikacije vode ulcerativnim promenama.

Epitelijalna oštećenja konačno završavaju ulcerativnom fazom radijacionog mukozitisa. Gubitak epitela i pojava fibrinoznog eksudata vodi stvaranju pseudomembrana i ulceroznih promena. U ovoj fazi dolazi do naseljavanja oštećene mukoze gram negativnim bakterijama. Dodatno, oslobađanje bakterijskih metabolita uključujući i endotoksin, nastao iz mononuklearnih ćelija, povećava oslobađanje inflamatornih medijatora kao što su interleukin-1, okside azota i TNF- $\alpha$ . <sup>(30)</sup> Faza ozdravljenja obično traje 12-16 dana nakon prestanka citotoksičnog delovanja zračne terapije i zavisi od brzine proliferacije epitelnog tkiva, oporavka hematopoetičnog tkiva, regulisanja mikrobiološke flore usne duplje uz odsustvo faktora koji utiču na zarastanje rana kao što su infekcije i mehaničke iritacije. <sup>(31)</sup>

Step en i trajanje mukozitisa kod pacijenata na zračnoj terapiji zavisi od vrste zračenja, njegove jačine, kumulativne doze i veličine zahvaćenog tkiva, zatim loših navika kao što su alkohol, duvan i drugih predisponirajućih faktora kao što su kserostomija ili infekcija. <sup>(32-34)</sup>

Standardna dnevna doza zračenja od 200 centi-Grey-a (cGy) dovodi do pojave eritema sluzokože u toku prve nedelje terapije. Pseudomembranozne promene na sluzokoži se javljaju u 4.-oj i 5.-oj nedelji terapije. Dalje posledične promene zračne terapije zavise od sposobnosti tkiva da se regeneriše. U imunokompetentnih domaćina zračnom terapijom indukovane oralne lezije obično ozdrave nakon 3 nedelje posle završetka terapije.

#### **2.5.8.2. Procena oštećenja oralne sluzokože - podela radijacionih mukozitisa (klasifikacija)**

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, dobra procena stanja oralne sluzokože je od velikog značaja pre početka zračne terapije glave i vrata. Dobra procena stanja oralne sluzokože podrazumeva detaljnu inspekciju usne duplje uzimajući u obzir pacijentovo fizičko i psihičko stanje kao i moguće faktore rizika. Klinička podela stanja oralne sluzokože se kreće od blagih, preko umerenih do ozbilnih promena. Standardizovani su kriterijumi koji se rutinski koriste u kliničke i istraživačke svrhe.

World Health Organization (WHO) je dala podelu mukozitisa koja je našla široku upotrebu u kliničkoj praksi i kliničkim ispitivanjima. Ocena stanja oralne sluzokože se kreće od 0-4. Ako pacijent nema nikakve znake i simptome ocenjena je kao 0. Eritematozna i edematozna sluzokoža sa blagim bolovima je označena kao 1. Bolni eritem, edem i pojava ulcera gde pacijent može da se hrani označena je kao 2. U slučajevima gde pacijent ne može da unosi hranu zbog veoma bolnih eritematoznih, edematoznih i ulceratoznih promena ocenjena je kao 3. U slučajevima gde je neophodna parenteralna (intravenozna) ili enteralna (cev za hranjenje) podrška označena je kao 4. <sup>(35)</sup>



National Cancer Institute (NCI) koristi opšte kriterijume toksičnosti za ocenu stanja oralne sluzokože. Ova skala je graduisana od 1-4. Bezbolne ili blago bolne eritematozne, edematozne promene -1. Bolne eritematozne, edematozne i ulcerativne promene – pacijent može da se hrani - 2. U slučaju da je otežano hranjenje - 3. Kod pacijenata kojima je neophodna parenteralna ili enteralna podrška – 4.

Radiološka podela mukozitisa – uopštena prema vrsti promena i zahvaćenog područja - od 0-4: prisustvo eritema -1, polja promenjene sluzokože koja zahvataju manje od polovine oralne sluzokože (<1/2 mukoze) -2, fibrinozne promene oralne mukoze koje zahvataju više od polovine oralne sluzokože (>1/2 mukoze) -3, slične hemoragične i nekrotične promene-4.

Objektivni sistem za podelu mukozitisa – procenjuje stadijum oralnog mukozitisa na osnovu veličine i broja promena. Podela je označena od 0-3. 0-nema lezija, 1- lezije manje od 1cm<sup>2</sup>, 2- lezije veličine između 1-2 cm<sup>2</sup>, 3- lezije veće od 3 cm<sup>2</sup>.

Postoje takođe i in vitro kvalifikacije stanja oralne mukoze, koje koriste objektivne patološke parametre kako bi procenile stanje promenjene mukoze izazvano zračnom ili hemoterapijom.

Jedna od njih je - procena održivih ćelija u tečnosti za ispiranje – metod koji se vrlo često koristi u citologiji za utvrđivanje broja živih i mrtvih ćelija u sluzokoži usne duplje, bojenjem tkiva trypan plavom bojom. Ona boji mrtve ćelije, dok žive ćelije imaju sposobnost odbijanja boje, tj. ne farbaju se.

Procena količine neutrofila u tečnosti za ispiranje usta – pacijenti na zračnoj i hemoterapiji su podložni infekcijama a samim tim i povećanjem broja neutrofila koje su iskorišćene za kvalifikaciju oralnog mukozitisa. <sup>(36)</sup>

Morfologija epitelijalnih ćelija i njihova diferencijacija/maturacija – procena stanja promenjene sluzokože na osnovu stanja ćelija uzetih sa promena na sluzokoži usne duplje. Citoplazma ćelija zahvaćenih promenom je izrazito acidofilna sa uvećanim jedrom i oskudnom okolnom citoplazmom. Korišćene su standardne Papanikolau tehnike bojenja. (Wymenga) <sup>(37)</sup>

### **2.5.8.3. Simptomi i Dijagnoza**

Prvi znaci i simptomi oralnih mukozitisa predstavljaju eritem i edem, pečenje usta i povećana osetljivost na toplu i začinjenu hranu. Eritematozna područja se mogu razviti u beličaste deskvamatozne, a nakon toga i u ulcerozne bolne promene. <sup>(38)</sup> Najčešće se promene javljaju na pokretnoj nekeratinizovanoj sluzokoži mekog nepca, obraza i usana i ventralnoj strani jezika. Gingiva, dorzalna površina jezika i sluzokoža tvrdog nepca su manje podložne promenama. (Slika 6-25) Oralne lezije obično nestanu bez ožiljaka osim ako se mukozitis ne iskomplikuje infekcijom ili kserostomijom. Međutim, ostale oralne posledice citotoksične terapije kao što su epitelijalne hiperplazije i displazije, kao i degeneracije vezivnog i žlezdanog tkiva mogu trajno ostati. <sup>(39)</sup>



Slika 6. Izgled pacijenta pre početka radijacione terapije (RT)



Slika 7. Izgled pacijenta u toku RT



Slika 8. Izgled usne duplje pre početka RT



Slika 9. Promene na sluzokoži mekog nepca i uglova usana kao posledica RT



Slika 10. Izgled dorzalne strane jezika pacijenta pre početka RT



Slika 11. Promene na dorzalnoj strani jezika kao posledica RT



Slika 12. Izgled dorzalne strane jezika i kože lica pacijenta pre početka RT



Slika 13. Promene na dorzalnoj strani jezika i kože lica kao posledica RT



Slika 14. Izgled sluzokože usne duplje u okolini defekta



Slika 15. Eritematozne i edematozne promene sluzokože u okolini defekta kao posledica RT



Slika 16. Izgled bukalne sluzokože pre RT



Slika 17. Deskvamatozne promene - posledica RT



Slika 18. Izgled pacijenta pre početka RT



Slika 19. Izgled pacijenta pre početka RT



Slika 20. Izgled pacijenta - posledica RT



Slika 21. Eritematozne i edematozne promene sluzokože u okolini defekta kao posledica RT



Slika 22. Deskvamatozne promene na sluzokoži usana kao posledica RT



Slika 23. Deskvamatozne promene na sluzokoži obraza kao posledica RT



Slika 24. Deskvamatozne promene na uglovima usana kao posledica RT



Slika 25. Deskvamatozne promene na uglovima usana kao posledica RT

Poznato je da pljuvačka ima značajnu ulogu zaštiti oralnih tkiva. Ona sadrži brojne proteine i elektrolite koji sprečavaju karijes, obezbeđuju remineralizaciju zuba, ima antimikrobno dejstvo i pufersko svojstvo, oblaže sluzokožu usne duplje i omogućuje njenu reparaciju.

Nekoliko dana od početka primene radioterapije kod pacijenata je prisutna viskozna pljuvačka, zbog oštećenja seroznih acinusa pljuvačnih žlezda. U daljem toku radioterapije oštećuju se i mukozne ćelije acinusa pljuvačnih žlezda, smanjujući ukupan volumen izlučene pljuvačke. Ukoliko je došlo do trajnog i ireverzibilnog oštećenja parenhima pljuvačnih žlezda, nastaje kserostomija. Emami i sar. <sup>(40)</sup> su na osnovu rezultata brojnih studija i kliničkog iskustva utvrdili da se kod skoro svih pacijenata čije su parotidne pljuvačne žlezde u celosti ozračene dozom od 50-60Gy, dolazi do kompletnog i ireverzibilnog lučenja pljuvačke. U cilju smanjenja ili eliminacije bola u toku radiacionih mukozitisa (RM), olakšanog gutanja i žvakanja, sprečavanja sekundarne infekcije i egzacerbacije bolesti, preporučuju se uobičajene mere koje se koriste u prevenciji RM. Ove mere uključuju upotrebu različitih rastvora za ispiranje usta: hlorheksidin glukonat, slani rastvor, rastvor sode bikarbone, rastvor hidrogena, amfotericin, nistatin i dr. Bol se može ublažiti lokalnim anestetikom kao što je lidokain (Dyclone, Maalox, Mylanta), dyphenhidramin (Benadryl, Benylin, Dimidril). Ovi medikamenti se mogu koristiti pojedinačno ili kombinovati i koristiti u obliku rastvora za ispiranje usta. Kao dodatak ovim rastvorima koriste se i kortikosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, vitamin E, beta karotin, antibiotici i dr. Idealni rastvori koji se koriste kod RM bi trebalo da smanje broj oralnih mikroorganizama, da ubrzaju epitelizaciju lezija sluzokože, normalizuju PH pljuvačke, da imaju prihvatljiv ukus, da nisu toksični i da smanjuju bol.

Cilj stomatologa koji se bavi ovim problemima je da očuva, koliko je to moguće, integritet zuba i sluzokože usne duplje. Akumulirana količina radijacije umanjuje kvalitativne i kvantitativne osobine pljuvačke, tkivo postaje dehidratirano, smanjuje se lokalni imunitet, pa se veoma lako

može razviti infekcija. RM može biti pogoršan dejstvom lokalnih faktora (destruisani zubi karijesom, parodontopatija, loša oralna higijena itd.)

Konvencionalna oralna higijena klasičnom četkicom za zube, interdentalnim četkicama i stimulatorima i zubni konac su često kontraindikovani u toku RM. Rastvori za ispiranje usne duplje kao hlorheksidin glukonat, soda bikarbona, vodonik peroksid često izazivaju dodatnu nelagodnost u usnoj duplji. Rastvori koji u sebi sadrže više komponenti (lokalni anestetik, zaštitni preparati, antimikrobni i antiinflamatorni preparati) deluju na simptome mukozitisa, mogu u različitoj meri olakšati pacijentu ove tegobe. Danas još uvek ne postoji idealan rastvor koji će u potpunosti delovati na simptome ili sprečiti pojavu RM. Ovi rastvori obezbeđuju blažu i privremenu anesteziju, sprečavaju egzacerbaciju RM i sekundarne infekcije. <sup>(10)</sup>

#### **2.5.8.4 Terapija radijacinih mukozitisa**

Ogleda se u :

- Održavanje oralne higijene - Basic oral care
- Rastvori za ispiranje usta - Magic mouthwash
- Kontrolisanje bola - Pain management
- Preparati i sredstva koji oblažu sluzokožu usne duplje - Coating agents and devices
- Preparati koji olakšavaju gutanje - Dysphagia support
- Kontrola sekrecije iz usta i grla i posledične mučnine - Managing Copious Mouth/Throat Secretions and Associated Nausea
- Amifostin (antioxidans) – Amifostine
- Prilagodljivost radioterapije (promena jačine radijacionih zraka) - RT Conformality: IMRT- intensity modulated radiation therapy
- Lečenje infekcije– Targeting Infection
- Lečenje inflamacije –Targeting inflammation

##### **2.5.8.4.1. Održavanje oralne higijene – Basic oral care**

NCI – Nacional Cancer Institute peporučuje „basic oral care“ – osnovno održavanje oralne higijene kao standardnu proceduru u prevenciji infekcija i potencijalnoj pomoći ublažavanja simptoma RM. <sup>(41,42)</sup>

Održavanje oralne higijene tokom i posle zračne terapije će smanjiti rizik oboljenja zuba i potpunog aparata uključujući infekcije, karijes, gingivitis i osteoradionekrozu. Obuhvata korišćenje mekih četkica, konac se toleriše, često ispiranje blagim rastvorima soli i sode bikarbone (1l vode sa ½ kašičice sode bikarbone i ½ kašičice soli), preparata fluorida sa produženim dejstvom.

Soda bikarbona smanjuje kiselost usne duplje. Razblažuje mucin i sprečava kolonizaciju gljivica. Tako smanjuje neugodnost u usnoj duplji zbog lepljive i mukozne pljuvačke.

Vodonik peroksid se preporučuje kao rastvor za razblaživanje mucina i oksigenaciju oralnih tkiva ali se smatra, takođe, da ima i antifibroblastnu aktivnost, da uništava novo granulaciono tkivo i remeti normalnu floru. Rastvor vodonik peroksida koncentracije veće od 0,5% može delovati iritativno na već oštećenu sluzokožu. <sup>(43)</sup>

#### **2.5.8.4.2. Rastvori za ispiranje usta – Magic Mouthwash**

Antacidi, difenhidramin (diphenhydramine) i nistatin (antifungicid) u kombinaciji sa lidokainom čine tkz. „magične rastvore“ za ispiranje usta. Difenhidramin ima sedativna svojstva i antiholinergičke osobine koje mogu biti neprijatne za pacijenta. Lokalni nistatin, prema kliničkim ispitivanjima, pokazuje slabe efekte u prevenciji i kontroli kandidijaze koje se mogu javiti kod pacijenta sa RM. Preparati ketokonazola (ketoconazole) i flukonazola (fluconazole) su pokazali mnogo veće terapeutska svojstva.

Hlorheksidin glukonat je oralni antiseptik i koristi se u eliminaciji ili redukciji oralne flore kod pacijenata podvrgnutih radioterapiji. Studije *in vivo* su pokazale da mikrobiološka aktivnost hlorheksidin glukonata zavisi od : vrste hrane koja se unosi, bakterija i proteina u usnoj duplji, dužine trajanja kontakta između mikroorganizama i rastvora. <sup>(44)</sup>

**Stomatovis**, *DMG-Drugs Minerals and Generics, Italija*, je rastvor za ispiranje usta koji se koristi u terapiji gingivitisa i stomatitisa različitog porekla, uključujući i oštećenja koja su posledica hemioterapije i radioterapije. Idealna kombinacija sastojaka ima antibakterijsko, antimflamatorno, anestetičko dejstvo i ubrzava zarastanje rana. Ispoljava i dodatni efekat vlaženja sluznice i održava normalnu fiziološku funkciju usne duplje. Sastav preparata je sledeći: B-glukan, ksilitol, sluz crnog sleza, glicirinska kiselina, hlorbutanol, D-pantenol, ekstrakt Aloe vere, vitamine A i E.

#### **2.5.8.4.3. Kontrolisanje bola – Pain management**

Jedan od najvažnijih aspekta kontrole simptoma tokom zračne terapije. Mnogim pacijentima su neophodni i sistemski i lokalni analgetici. Doze, učestalost i trajanje dejstva analgetika se usklađuje prema intenzitetu bola. Fentanyl je veoma koristan lokalni anestetik kod pacijenata koji imaju bolove tokom unošenja tečne hrane. Viskozni lidokain se vrlo često koristi kao lokalni anestetik i vrlo je uspešan u privremenom otklanjanju bola.

Benzydamin hidrohloride (Tantum verde) ima analgetičko, anestetičko, antiinflamatorno i antimikrobno svojstvo. Onemogućava biosintezu prostaglandina, ima stabilizacioni efekat na ćelijsku membranu, sprečava degranulaciju polimorfonuklearnih leukocita i inhibira agregaciju trombocita. Ima značajan anestetički efekat na normalnu mukozu. Anestetička aktivnost traje 90 minuta. Klinička istraživanja ukazuju na redukciju inflamacije i ulceracija oralne mukoze kod pacijenata na zračnoj terapiji u regionu glave i vrata. <sup>(45)</sup>

#### **2.5.8.4.4. Preparati i sredstva koji oblažu sluzokožu usne duplje – Coating Agents and Devices**

Mnogo preparata je danas dostupno na tržištu, međutim, njihovo dejstvo na simptome RM nije dovoljno ispitano. Njihova upotreba bi trebala pacijentima da obezbedi mnogo lakše i komfornije funkcionisanje. <sup>(46)</sup>

Preparati koji su odbreni od strane FDA (Food and Drug Administration) ne kao aktivna farmakološka sredstva već kao sredstva za smanjenje simptoma mukozitisa su: **Gelclair** (EKR Therapeutics, Inc., Cedar Knolls, NJ, Helsinn Birex Pharmaceutical Ltd., Dablin, Irska), je viskozni koncentrovani gel koji stvara zaštitni film koji oblaže sluzokožu usne duplje i ždrelo sprečavajući dalju iritaciju i doprinoseći bržem ublažavanju bola i povreda nastalih kao posledica radioterapije, hemioterapije, primene lekova, traumatskih ulceracija usled nošenja zubnih proteza i dr. Sastav preparata je sledeći: dejonizovana voda, polivinilpirolidon (PVP), maltodekstrin, propilenglikol, PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje, kalijum-sorbat, natrijum-benzoat, hidroksietilceluloza, benzalkonijum-hlorid, aroma, dinatrijum-edat, saharin-natrijum, natrijum-hijaluronat, glicerinitinična kiselina. **Mugard** (Milestone Biosciences, LLC, Altamonte Springs, FL), **Mucatrol** (Belcher Pharmaceuticals, Inc., Largo, FL), and **Caphosol** (EUSA Pharma, Princeton, NJ).

#### **2.5.8.4.5. Preparati koji olakšavaju gutanje – Dysphagia Support**

RM vrlo često mogu dovesti do otežanog gutanja. Ovakva stanja zahtevaju upotrebu cevi za hranjenje. Indikacija su za pacijente koji su u prošlosti imali velike oscilacije u telesnoj težini, lokacija i veličina primarnog tumora. Pacijenti, pored korišćenja cevi za hranjenje moraju vežbati gutanje. To se čini uz kontrolu lekara. Minimiziranje doze zračenja, tj. izbegavanje zračenja tkiva koja nisu zahvaćena promenama, kao što su baza jezika, zidovi farinksa i laringealne strukture smanjuju rizik od nastanka dugotrajne disfagije. Planiranje zračenja je vrlo bitno i mora biti individualizovano kako bi se smanjio rizik od predoziranja tumorskih ciljeva (IMRT-intensity modulated radiation therapy).

#### **2.5.8.4.6. Kontrola sekrecije iz usta i grla i posledične mučnine – Managing Copious Mouth/Throat Secretions and Associated Nausea**

Obilne viskozne oralne/orofaringealne/hipofaringealne sekrecije sluzi su veoma bitan problem za mnoge pacijente sa izraženim mukozitisom. Za mnoge od njih je to najveći problem u funkcionisanju. Sluz prouzrokuje mučninu i otežava hidrataciju i hranjenje. Ispiranje rastvorima soli i sode bikarbone su efikasni samo u početnim fazama kontrole sekrecije. Guaifenesin takođe može pomoći u rastvaranju sluzi u početnim fazama, međutim kasnije zbog njihovog zgušnjavanja nema zadovoljavajući efekat.

Kombinacija narkotika i antiholinergičkih preparata Hycodan (Endo Pharmaceuticals, Chadds Ford, PA) i Tussinex (UCB, Inc., Smyrna, GA) daju dobre rezultate. Ako su pacijenti već pod



dejavom narkotičnih sredstava, mogu se dodati antihistaminici. Scopolamine lokalno takođe utiče na količinu sekrecije. Potrebno je obezbediti odgovarajući položaj glave pacijenta od 30° tokom ležanja u krevetu kako bi se smanjio otok i obezbedili disajni putevi. Hladnim raspršivačima se može poboljšati vlaženje i pokretljivost sluzi. Lorazepam može pomoći u blokiranju stvaranja sluzi i posledičnom gađenju.

#### **2.5.8.4.7. Prilagodljivost radioterapije (promena jačine radijacionih zraka) – RT Conformality (IMRT - intensity modulated radiation therapy)**

Pažljivo planiranje jačine radijacionih zraka može ograničiti obim izloženog tkiva usne duplje i smanjiti doze na funkcionalno važnim strukturama kao što su larinks, zidovi farinksa, striktori ždrela i cervikalni deo ezofagusa.

#### **2.5.8.4.8. Amifostine - antioksidans**

Amifostin ublažava efekte akutne i hronične kserostomije. <sup>(47)</sup> Amifostin, se smatra skupljačem štetnih aerobnih mikroorganizama koji su potencijalni izazivači oralnih mukozitisa. N-acetyl Cysteine, Glutamin, faktori rasta kao i terapija mekim laserima su u fazi ispitivanja ali do sada nisu dali statistički značajne rezultate u istraživanjima ublažavanja simptoma mukozitisa.

#### **2.5.8.4.9. Lečenje infekcije – Targeting infection**

Veoma je bitno pažljivo praćenje pacijenata na zračnoj terapiji i prepoznavanje znaka oralne/faringealne infekcije koji obično uključuju kandidu, bakterijsku ili herpes simplex infekciju. Naglo pojačanje simptoma bola, akutna egzacerbacija ili prolongirani post-radijacioni mukozitis može ukazati na infekciju.

Nemaju sva antimikrobna i antiseptička sredstva uspeha u prevenciji mukozitisa. Upotreba nekih oralnih antiseptika, chlorhexidine, je pokazala u istraživanjima da nema blagotvorna dejstva na radijacione mukozitise, šta više, štetna svojstva i ne preporučuju se. <sup>(48)</sup> Symonds i sar. <sup>(49)</sup> su koristili kombinaciju polymyxin B, tobramycin i amphotericin B kao lokalnog sredstva u vidu pastila sa delimičnim uspehom u prevenciji mukozitisa.

#### **2.5.8.4.10. Lečenje inflamacije – Targeting inflammation**

Fokus mnogih pretkliničkih i kliničkih istraživanja u prevenciji mukozitisa jesu steroidna i nesteroidna inflamatorna sredstva. Razočaravajući su rezultati efekta betamethasone-a, prednisolone-a i antiinflamatornih prostaglandina E1 i E2 na radijacioni mukozitis u kliničkim istraživanjima. <sup>(50-54)</sup>

Benzzydamine je lokalno nesteroidno sredstvo koje ima antiinflamatorna, analgetička i antimikrobna svojstva dokazana u kliničkim istraživanjima. <sup>(55)</sup> Istraživanja su rađena kod pacijenata na zračnoj terapiji sa dozom zračenja do 50Gy. Međutim, kako je doza zračenja većine pacijenata  $\geq 60$  Gy, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne preporučuje

upotrebu benzydamine-a u prevenciji radijacionih mukozitisa jer se u istraživanjima pokazalo da su mnoga sredstva efektivna do doze zračenja od 50Gy ali ne i  $\geq 60$  Gy.

Diphenhydraminum (Benylin, Dimidril) sirup je antihistaminik sa dodatnim antiholinergičkim i sedativnim efektom. Može se koristiti samostalno ili kombinovati sa drugim lekovima. Barker i dr. su kombinovali sucralfat suspenziju u diphenhydramin sa kaolin-pektinom u odnosu 50:50.

Stomatolozi bi trebalo da budu članovi onkološkog tima u cilju adekvatne pripreme pacijenata za radioterapiju i hemioterapiju tumora glave i vrata, kako bi prevenirali i ublažili terapijske komplikacije i poboljšali kvalitet života pacijenata.

Tabela 1. Sanacija oralnih komplikacija hemio i zračne terapije, PucarA, Janković Lj, Hadži-Mihailovi M, Jelić S., Stomatološki fakultet u Beogradu, Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

<b>Mukozitis</b>	<b>Opšte mere</b>	Izbegavanje alkohola i duvana, Meka ishrana, Održavanje hidratacije, Izbegavanje iritativne hrane, Korišćenje sredstava za vlaženje vazduha u prostoriji					
	<b>Specijalne mere</b>	<b>Neutralni rastvori</b>	<b>Oralni antiseptici</b>	<b>Površinski anestetici</b>	<b>Agensi koji oblažu mukožu</b>	<b>Analgetici</b>	<b>Lubrikansi</b>
		- 0,9% r-r soli -rastvor sode bikarbone -0,9%r-r soli+ r-r sode bikarbone	Hlorheksidin – 0,12% - povidon jod -hidrogen 3% (oprez! Samo debriman ne duže od 1-2 dana)	Lidocaine viskozni, masti, sprejevi Benzocaine: sprej, gel 0,5-1% dzclonine HCL(Dyclonone) Diphehydramine sol.(Benadryl)	Al i/iliMg (OH) susp. Kaopctate Hydroxypropyl methylcellulose (Zilactin) Cyanoacrylate Antihistaminici i Mg-mleko(Gastal susp.)	Benzydamine HCL (Tantum verde) Opiati : oralno, i.v., flasteri, transmukozno	Voda, Glicerol, Kantarionovo, maslinovo suncokretovo ulje Veštačka pljuvačka, Oral balance

## 2.6. TESTOVI „KVALITETA ŽIVOTA“ – Quality of life(QoL)

Broj slučajeva obolelih od karcinoma usne duplje je u porastu, a kao posledica većeg preživljavanja pacijenata, veliki broj se suočava sa novonastalim stanjem posle terapije. Oralni karcinomi kao i njihova terapija su povezani sa ogromnim fizičkim, emocionalnim i psihosocijalnim promenama. To utiče na „kvalitet života“ pacijenata, njihovu karijeru i druge.

Šta je „kvalitet života“ ?

Quality of life (QoL) ili kvalitet života je opšti multi-dimenzionalni koncept koji obuhvata mnoge aspekte života individue. Teško ga je definisati jer predstavlja subjektivni doživljaj svakog pojedinca. WHO (World Health Organisation) – Svetska zdravstvena organizacija je definisala kvalitet života kao „ Individualna percepcija položaja individue u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive koji su povezani sa njihovim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesima“. Kvalitet života takođe može obuhvatati oblik individualnog blagostanja, duhovna uverenja i zadovoljstvo. Kvalitet života koji se odnosi na zdravlje (Health-Related QoL) je samo deo kvaliteta života koji se odnosi na 4 glavne oblasti : fizičko, psihičko, socijalno zdravlje i bolesti i terapiju vezanih simptoma.

Kako se meri „kvalitet života“ ?

Potreba za merenjem kvaliteta života je nastala u svrhu poboljšanja zdravlja pacijenata nakon medicinske terapije. Postoje osnovne tri metode koje obuhvataju : otvoreni, polu-otvoreni intervju i upitnici koje pacijent sam popunjava. Upitnici su pokazali veoma dobre rezultate u poboljšanju kvaliteta života pacijenata, jer na indirektan način pomažu u donošenju odluka lekaru o sprovođenju, promeni i prilagođavanju terapije.

Ključne stvari u poboljšanju kvaliteta života pacijenata jesu podrška i briga o njima, praćenje oralnog zdravlja, emocionalni aspekti, strah od recidiva, finansije, funkcija, dobra informisanost, prisnost, rehabilitacija, govor, gutanje, trizmus i kserostomija. <sup>(56)</sup>

Upitnici imaju za cilj da otkriju šta je ključni problem u terapiji i da ublaže njihove efekte u smislu komfornijeg funkcionisanja pacijenata. Faktori koji se dosledno pojavljuju u terapiji oralnih karcinoma su žvakanje, govor, gutanje i pljuvačka. Pacijenti koji moraju biti podvrgnuti pored hirurške i radioterapiji imaju značajno lošije rezultate u određivanju kvaliteta života. Takvi rezultati su posledica post-radijacione hiposalivacije, funkcionalnih i socijalnih posledica suvih usta, posledične fibroze koje izazivaju trizmus. Takođe, jedna od ključnih činjenica, u širokom rasponu fizičkih i psihosocijalnih nedostataka, jeste zabrinutost pacijenata od pojave recidiva.

Postoje velike razlike u individualnim potrebama u životu pacijenata nakon terapije oralnih karcinoma. Profesionalna multidisciplinarna podrška će u mnogome poboljšati kvalitet njihovog života.

Jedan od najkorišćenijih upitnika je EORTC (European Organisation for Treatment and Research of Cancer) QLQ (Quality of Life Questionnaires). Predstavlja validan instrument za prikupljanje informacija o posledicama bolesti i njihove terapije kod onkoloških pacijenata. Njihova prednost je u tome što terapeutu daje procenu rezultata jačine simptoma za veoma različite štetne efekte neizbežne terapije, kao što su problemi prilikom gutanja, kserostomija, poteškoće u govoru i dr. Vrlo malo je pridavano značaju ovakve vrste komunikacija između terapeuta i onkoloških pacijenata do sada. <sup>(57)</sup>

Socioekonomski podaci pacijenata obuhvataju starosnu dob pacijenta, pol, bračni status, nivo obrazovanja, zanimanje, konzumiranje alkohola i nikotina, faza tumora i lokalizacija u vreme dijagnoze. Procena podataka kvaliteta života radi se u upitniku EORTC-QLQ-C30 verzija 3.0 i njegovom dodatku H&N35, na srpskom jeziku.

Ispitanici popunjavaju upitnik u prisustvu stručnog lica u slučajevima nerazumevanja određenih pitanja, bez uticaja na konačan odgovor. Upitnik EORTC-QLQ-C30 se odnosi na maligna oboljenja i terapiju uopšteno i sadrži 30 pitanja. Pitanja su podeljena na sledeće teme: opšte stanje (mobilnost, sposobnost za rad, emocionalni stres, kognitivni stres i socijalni stres); opšti simptomi i poteškoće (umor, mučnina i povraćanje, bol, oteženo disanje, nedostatak sna, apetita, zatvor, dijareja i finansijsko opterećenje) i generalno nivo zdravlja/kvalitet života. Ocena odgovora na temu “opšte zdravlje i kvalitet života” obuhvata skala od 1-7, gde 1 označava “veoma loše” i 7 “odlično”. Ponuđeni odgovori u ovom upitniku su sledeći :1(nimalo), 2(malo), 3(prilično) i 4(mnogo). Odgovori na pitanja su prezentovani na skali od 0-100. Visok rezultat na skali označava ozbiljne problem.

Upitnik EORTC-H&N-35 je dodatak upitniku QLQ-C30 i sadrži 35 pitanja o kvalitetu života vezano za bolest pacijenta – maligniteti glave i vrata. Sadrži graduisane ponuđene odgovore za bol, gutanje, osetljivost, govor, hranjenje i poteškoće prilikom hranjenja, socijalne kontakte i seksualnu zainteresovanost. Zatim pitanja vezana za lokalizaciju, simptomatologiju i terapiju (problemi sa zubima, otvaranje usta, suva usta, smanjeno lučenje pljuvačke, kašalj, osećaj iscrpljenosti, poteškoće u hranjenju, gastrične smetnje, gubitak ili povećanje težine). Analogno predhodnom upitniku odgovori su predstavljeni na skali od 0-100 i veće vrednosti ukazuju na ozbiljne probleme. Rezultati ovih upitnika se tumače prema EORTC uputstvu.

### 3. CILJ RADA

**Hipoteza:** Određenim terapijskim postupcima se mogu kontrolisati radijacioni mukozitisi sa mikrobiološkog aspekta u cilju kvalitetnije protetske rehabilitacije.

**Cilj:** Ispitati efekat različitih terapijskih modaliteta na radijacioni mukozitis u pacijenata sa postresekcionim defektima orofacijalne regije.

Iz cilja proizilaze sledeći zadaci :

- Da se utvrdi učestalost klinički registrovanih akutnih i hroničnih promena na oralnim tkivima kao posledica negativnog efekta zračne terapije;
- Da se uradi mikrobiološka analiza registrovanih promena na sluzokoži usne duplje;
- Da se utvrdi efikasnost preparata “ Stomatovis” i “Gelclair” u terapiji radijacionih mukozitisa;
- Komparativna analiza efekata standardnog terapijskog protokola kontrolne grupe ispitanika sa terapijskim modalitetima u eksperimentalnim grupama;
- Da se utvrdi uticaj terapijskih modaliteta radijacionih mukozitisa na kvalitet protetske terapije pacijenata sa maksilofacijalnim defektima posle zračne terapije;
- Da se evaluira kvalitet života pacijenata sa maksilofacijalnim defektima posle zračne terapije

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1. Uzorak ispitanika

U ovom istraživanju, će biti uključeno 30 pacijenata sa tumorima orofacijalne regije koji se podvrgavaju hirurškoj terapiji na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju, Univerziteta u Beogradu u periodu od 2011. do 2012. godine. Iz ove studije biće izuzeti pacijenti slabog opšteg zdravlja, iscrpljeni bolesnici usled dugotrajne bolesti, pacijenti sa recidivima malignih tumora i pacijenti sa psihološkim i psihomotornim disfunkcijama. Među pacijentima koji daju pristanak za učestvovanje u ovom istraživanju i oni koji zadovolje zahteve upitnika steći će pravo za dalju procenu.

Svaki od ispitanika se posle hirurške terapije podvrgava protetskoj rehabilitaciji i radioterapiji. Posle izrade obturacione ploče, svim ispitanicima se uzima bris sluzokože, jezika i obturacione ploče i daje uputstvo o održavanju oralne higijene. Pacijenti su podeljeni u tri grupe po deset ispitanika. Nakon početka zračne terapije, metodom slučajnog izbora, jednoj grupi ispitanika se daje standardni protokol u terapiji radijacionih mukozitisa, koja će predstavljati kontrolnu grupu. Drugoj i trećoj grupi ispitanika se pored standardne terapije uključuju preparati „Stomatovis“ i „Gelclair“ i one će predstavljati eksperimentane grupe.

### 4.2. Ispitivani preparati

**Gelclair**, *Helsinn Birex Pharmaceutical Ltd., Dublin, Irska*, je viskozni koncentrovani gel koji stvara zaštitni film koji oblaže sluzokožu usne duplje i ždrelo sprečavajući dalju iritaciju i doprinoseći bržem ublažavanju bola i ozleda nastalih kao posledica radioterapije, hemioterapije, primene lekova, traumatskih ulceracija usled nošenja zubnih proteza i dr. Sastav preparata je sledeći: dejonizovana voda, polivinilpirolidon (PVP), maltodekstrin, propilenglikol, PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje, kalijum-sorbat, natrijum-benzoat, hidroksietilceluloza, benzalkonijum-hlorid, aroma, dinatrijum-edat, saharin-natrijum, natrijum-hijaluronat, glicerinitinična kiselina.

**Stomatovis**, *DMG-Drugs Minerals and Generics, Italija*, je rastvor za ispiranje usta koji se koristi u terapiji gingivitisa i stomatitisa različitog porekla, uključujući i oštećenja koja su posledica hemioterapije i radioterapije. Idealna kombinacija sastojaka ima antibakterijsko, antimflamatorno, anestetičko dejstvo i ubrzava zarastanje rana. Ispoljava i dodatni efekat vlaženja sluznice i održava normalnu fiziološku funkciju usne duplje. Sastav preparata je sledeći: B-glukan, ksilitol, sluz crnog sleza, glicirinska kiselina, hlorbutanol, D-pantenol, ekstrakt Aloe vere, vitamine A i E.

### 4.3. Laboratorijsko ispitivanje

Mikrobiološka obrada uzoraka materijala, kao i identifikacija izolovanih vrsta mikroorganizama, vršeni su u laboratoriji premeta Mikrobiologija i imunologija stomatološkog fakulteta u

Beogradu. Postupak je podrazumevao standardnu mikroskopsku, kulturalnu i biohemijsku identifikaciju.

Brisevi sluzokože usne duplje, jezika i obturacione ploče koji su uzimani toku zračne terapije. Zasejavani su pored pacijenta u epruvete koje su sadržavale 1ml moždano srčanog infuzorijum bujona (Eng. Brain hart infusion broth , skr. BHI bujon- Institut za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd, Srbija ) . Od sadržaja svake epruvete pravljeno je razblaženje  $10^{-3}$  , a zatim je po 0,1ml sadržaja poslednje epruvete (sa najvećim razblaženjem) zasejavan na:

- *Krvni agar* za dobijanje uvida u ukupnu kultivabilnu floru prisutnu na površini sa koje je uzet uzorak materijala;
- *Endo agar* (Institut za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd, Srbija) za razlikovanje pripadnika porodice Enterobacteriaceae na osnovu sposobnosti razlaganja laktoze
- *TYC-SB agar* (Triptikaza Yeast Extract Cystine Sucrose Bacitracin Agar) za izolaciju vrste *Streptococcus mutans*.
- *Sabouraud dekstrozni agar* (Institut za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd, Srbija) za izolacija gljivica roda *Candida*.

Materijal koji je zasejan na krvni, endo i Sabouraud dekstrozni agar inkubovan je u termostatu na  $37^{\circ}\text{C}$  tokom 20 sati u aerobnim uslovima. Materijal koji je zasejan na TYC-SB agar inkubovan je u anaerobnim uslovima tokom 48 sati, na  $37^{\circ}\text{C}$  u termostatu.

Po isteku vremena inkubacije izvršena je identifikacija i kvantifikacija izniklih kolonija. Identifikacija je podrazumevala standardne bakteriološke metode, a kvantifikacija je obavljena brojanjem izniklih kolonija na zasejanim hranljivim podlogama. Pri tome su rezultati izraženi kao ukupan broj CFU (Colony Forming Unit) izniklih kolonija po uzorku materijala.

#### **4.4. Metodologija praćenja pacijenata**

Svi pacijenti biće praćeni 12 meseci, s redovnim kontrolama po predviđenom planu poseta:

1. Poseta: Uključivanje pacijenata u studiju nakon hirurške terapije, uputstvo o održavanju oralne higijene;
2. Poseta: Protetsko zbrinjavanje pacijenata i uzimanje brisa sluzokože, jezika i obturacione ploče;
3. Poseta: 2. nedelja od početka radioterapije, uzimanje brisa sluzokože, jezika i obturacione ploče;
4. Poseta: Kontrola nakon 4 nedelja od početka radioterapije, uzimanje brisa sluzokože, jezika i obturacione ploče;
5. Poseta: Kontrola nakon završene zračne terapije;
6. Poseta: Kontrola nakon šest meseci;

U toku svakog kontrolnog pregleda, biće obavljena klinička merenja i izrada standardizovanih kliničkih fotografija.

Tabela 2. Klasifikacija radijacionih mukozitisa će se obrađivati po tabeli WHO:

Klasifikacija oralnih mukozitisa prema WHO, World Health Organization					
Skala	0	1	2	3	4
WHO Skala oralne toksičnosti	Bez simptoma	Osetljivost i eritem	Eritem, ulcer, pacijent može da proguta čvrstu hranu	Ulcer, ekstenzivan eritem, pacijent ne može da guta čvrstu hranu	Mukozitis je toliko izražen da je uzimanje hrane nemoguće

#### 4.5. Upitnici korišćeni u istraživanju

##### 4.5.1. BMS upitnici

BMS upitnici (0. i kontrolni ) biće korišćeni u vizuelnoj kvalifikaciji simptomatologije pacijenta. Vrlo jednostavan metod kvalifikacije simptomatologije pacijenata koji na jednoj duži od 10 cm sami ucrtavaju jačinu reflektovanog osećaju. BMS 0. upitnik se popunjava pre zračne terapije, a BMS kontrolni nakon završenog zračenja. U okviru ovog upitnika biće meren i nestimulisani protok pljuvačke. Od ispitanika se traži da najmanje dva sata pre testiranja ne konzumiraju hranu, piće i ne peru zube. Pasivno skupljena pljuvačka će se sakupljati u adekvatnoj posudi za određeni vremenski period nakon čega će se vršiti merenje količine izlučene pljuvačke. (Prilog)

Socioekonomski podaci pacijenata obuhvataju starosnu dob pacijenta, pol, bračni status, nivo obrazovanja, zanimanje, konzumiranje alkohola i nikotina, faza tumora i lokalizacija u vreme dijagnoze.

##### 4.5.2. EORTC QLQ-C30

Procena podataka kvaliteta života radi se u upitniku EORTC-QLQ-C30 verzija 3.0 i njegovom dodatku H&N35, na srpskom jeziku. (Prilog)

Ispitanici popunjavaju upitnik u prisustvu stručnog lica u slučajevima nerazumevanja određenih pitanja, bez uticaja na konačan odgovor. Upitnik EORTC-QLQ-C30 se odnosi na maligna oboljenja i terapiju uopšteno i sadrži 30 pitanja. Pitanja su podeljena na sledeće teme : opšte stanje (mobilnost, sposobnost za rad, emocionalni stress, kognitivni stres i socijalni stres ); opšti simptomi i poteškoće (umor, mučnina i povraćanje, bol, oteženo disanje, nedostatak sna, apetita, zatvor, dijareja i finansijsko opterećenje) i generalno nivo zdravlja/kvalitet života. Ocena odgovora na temu “opšte zdravlje i kvalitet života” obuhvata skala od 1-7, gde 1 označava “veoma loše” i 7 “odlično” . Ponuđeni odgovori u ovom upitniku su sledeći : 1(nimalo), 2(malo),



3(prilično) i 4(mnogo). Odgovori na pitanja su prezentovani na skali od 0-100. Visok rezultat na skali označava ozbiljne problem.

#### **4.5.3. EORTC H&N-35**

Upitnik EORTC-H&N-35 je dodatak upitniku QLQ-C30 i sadrži 35 pitanja o kvalitetu života vezano za bolest pacijenta – maligniteti glave i vrata. Sadrži graduisane ponuđene odgovore za bol, gutanje, osetljivost, govor, hranjenje i poteškoće prilikom hranjenja, socijalne kontakte i seksualnu zainteresovanost. Zatim pitanja vezana za lokalizaciju, simptomatologiju i terapiju (problemi sa zubima, otvaranje usta, suva usta, smanjeno lučenje pljuvačke, kašalj, osećaj iscrpljenosti, poteškoće u hranjenju, gastrične smetnje, gubitak ili povećanje težine). Analogno predhodnom upitniku odgovori su predstavljeni na skali od 0-100 i veće vrednosti ukazuju na ozbiljne probleme. Rezultati ovih upitnika se tumače prema EORTC uputstvu.

#### **4.5.4. OHIP-20**

Upitnik OHIP-20 (The Oral Health Impact Profile) se odnosi na kvalitet protetske terapije pacijenata. Upitnik sadrži 20 pitanja, koja se odnose na funkcionalna ograničenja, pojavu bola, nelagodnosti, neudobnosti i dr. Odgovori na pitanja se ubeležavaju na šestostepenoj Likert-ovoj skali (1=nikada; 2=retko; 3=povremeno; 4=često; 5=veoma često i 6=sve vreme). Ukupan rezultat ovog upitnika može biti od 20-120 poena, pri čemu manji broj poena ukazuje na bolji kvalitet. (Prilog)

### **4.6. Statistička obrada podataka**

Statistička analiza dobijenih podataka obrađuje se korišćenjem alata SPSS1 verzija 14,0 (SPSS Inc.). p-vrednost $<0,05$  se označava kao statistički značajna. Deskriptivna statistika se zasniva na korišćenju absolutnih i relativnih vrednosti kvalitativnih varijabli. Distribucija kvantitativnih varijabli je zasnovana na korišćenju srednje vrednosti i standardne devijacije. Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis-ov test je korišćen u komparativnoj analizi različitih grupa kvantitativnih varijabli. Kvalitativne varijable su analizirane korišćenjem  $X^2$  testa ili Fišer-ovog testa.

Svi pacijenti su u potpunosti bili informisani o istraživanju koje se radilo tokom njihovog lečenja. Za učešće u istraživanju svi pacijenti su dali pismenu saglasnost. Istraživanje nije izlazilo iz okvira etičkog lečenja pacijenata sa ovom problematikom.

## 5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

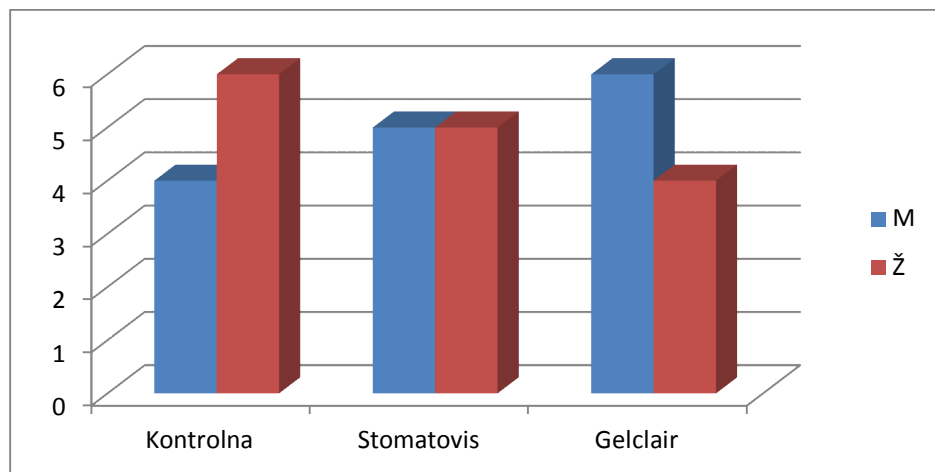
### 5.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE

Tabela 3. Pol i starost

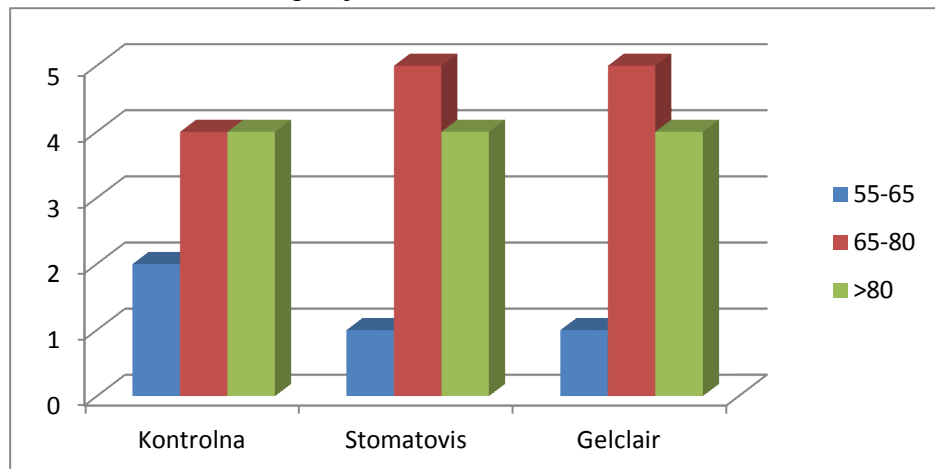
		Grupa			Značajnost
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	$\chi^2$ test
Pol	M	4 (40%)	5 (50%)	6 (60%)	p=0.670
	Ž	6 (60%)	5 (50%)	4 (40%)	
Starost	55-65god	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.958
	65-80god	4 (40%)	5 (50%)	5 (50%)	
	>80 god	4 (40%)	4 (40%)	4 (40%)	

Nema statistički značajne razlike u broju ispitanika muškog i ženskog pola, kao ni statistički značajne razlike u starosnoj dobi ispitanika koji su učestvovali u istraživanju.

Grafikon 1a. Pol pacijenta



Grafikon 1b. Starost pacijenta .



## 5.2. ANALIZA REZULTATA KORIŠĆENIH UPITNIKA

### 5.2.1. WHO klasifikacija radijacionih mukozitisa

Tabela 4. Upitnik WHO

Faza	WHO-simptom	Grupa ispitanika			$\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	Bez simptoma	5(50%)	3(30%)	4(40%)	p=0.659
	Osetljivost&eritem	5(50%)	7(70%)	6(60%)	
II	Eritem,ulcer,čvrsta hrana +	0(0%)	0(0%)	6(60%)	p*=0.001
	Eritem,ulcer,čvrsta hrana -	10(100%)	10(100%)	4(40%)	
III	Eritem,ulcer,čvrsta hrana +	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Const. p=0
	Eritem,ulcer,čvrsta hrana -	10(100%)	10(100%)	10(100%)	

Postoji statistički značajna razlika u simptomatologiji pacijenata ( podela po WHO ) u 2. fazi ispitivanja. Grupa ispitanika - Gelclair je za razliku od kontrolne i stomatovis grupe mogla da guta i čvršću hranu.

Grafikon 2. Upitnik WHO sve tri grupe ispitanika u sve tri faze

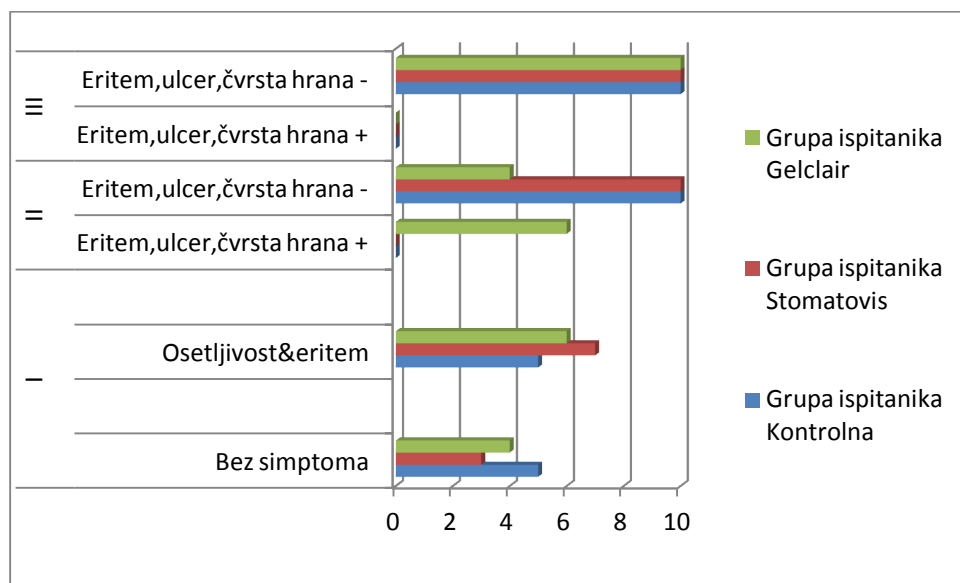


Tabela 5. WHO - razlika između faza ispitivanja u okviru grupa

		Test Statistics <sup>c</sup>		
Grupa ispitanika		WHO2 - WHO1	WHO3 - WHO1	WHO3 - WHO2
kontrolna	Z	-2.879 <sup>a</sup>	-2.879 <sup>a</sup>	.000 <sup>b</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.004	.004	1.000
stomatovid	Z	-2.919 <sup>a</sup>	-2.919 <sup>a</sup>	.000 <sup>b</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.004	.004	1.000
gelclair	Z	-2.842 <sup>a</sup>	-2.889 <sup>a</sup>	-2.449 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.004	.004	.014

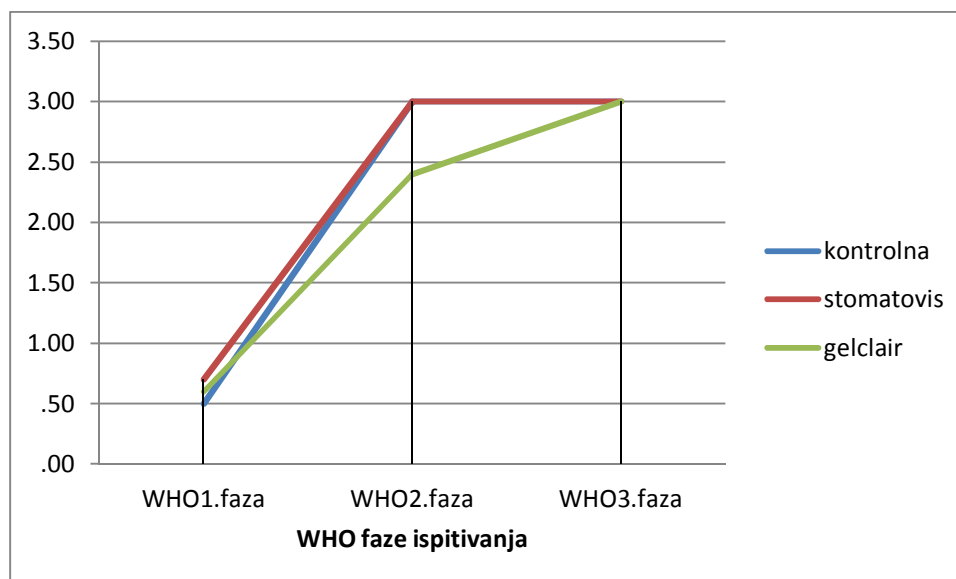
a. Based on negative ranks.

b. The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Simptomatologija pacijenata (po WHO) se kroz faze ispitivanja povećavala, tj. pogoršavala. *Kontrolna i Stomatovis grupa*: Postoji statistički značajna razlika između 1. i 2. faze; 1. i 3. faze, ali ne i između 2. i 3. faze ispitivanja. ; *Gelclair grupa*: Postoji statistički značajna razlika između svih faza ispitivanja.

Grafikon 3. WHO - razlika između faza ispitivanja u okviru grupa



## 5.2.2. BMS upitnik

Tabela 6. BMS1 (0.-ti upitnik)

		Grupa ispitanika			$\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
Kserostomija	0	0(0%)	0(0%)	1(10%)	p=0.184
	1	3(30%)	1(10%)	2(20%)	
	2	0(0%)	2(20%)	1(10%)	
	3	0(0%)	2(20%)	4(40%)	
	4	5(50%)	4(40%)	0(0%)	
	5	1(10%)	1(10%)	2(20%)	
	6	1(10%)	0(0%)	0(0%)	
Salivarni protok	2	2(20%)	1(10%)	0(0%)	p=0.204
	3	2(20%)	7(70%)	3(30%)	
	4	4(40%)	1(10%)	5(50%)	
	5	2(20%)	1(10%)	2(20%)	
Poremećaj ukusa	0	2(20%)	0(0%)	2(20%)	p*=0.026
	1	0(0%)	1(10%)	3(30%)	
	2	2(20%)	1(10%)	2(20%)	
	3	4(40%)	1(10%)	2(20%)	
	4	0(0%)	6(60%)	0(0%)	
	5	2(20%)	1(10%)	1(10%)	
Bol	0	3(30%)	1(10%)	2(20%)	p=0.532
	1	2(20%)	2(20%)	4(40%)	
	2	2(20%)	2(20%)	4(40%)	
	3	2(20%)	2(20%)	0(0%)	
	4	1(10%)	2(20%)	0(0%)	
	5	0(0%)	1(10%)	0(0%)	

Postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika BMS 0.ti upitnik - jedino u poremećaju ukusa.

Grafikon 4. BMS1 (0.-ti upitnik) sve tri grupe ispitanika - kserostomija, salivarni protok, poremećaj ukusa, bol

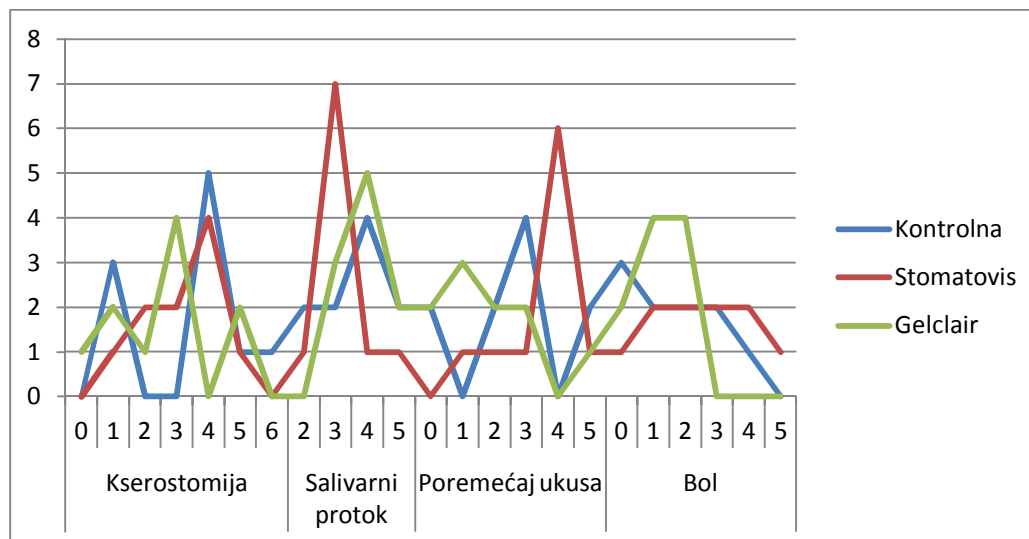


Tabela 7. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) BMS1 (0.-ti upitnik)

BMS(0.ti)	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
Kserostomija	17.60	16.10	12.80	p=0.443
Saliv.protok	16.10	11.70	18.70	p=0.164
Poremeć.ukusa	15.20	20.40	10.90	p*=0.049
Bol	14.55	19.65	12.30	p=0.146

Postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika BMS 0.ti upitnik - jedino u poremećaju ukusa.

Grafikon 5. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti)

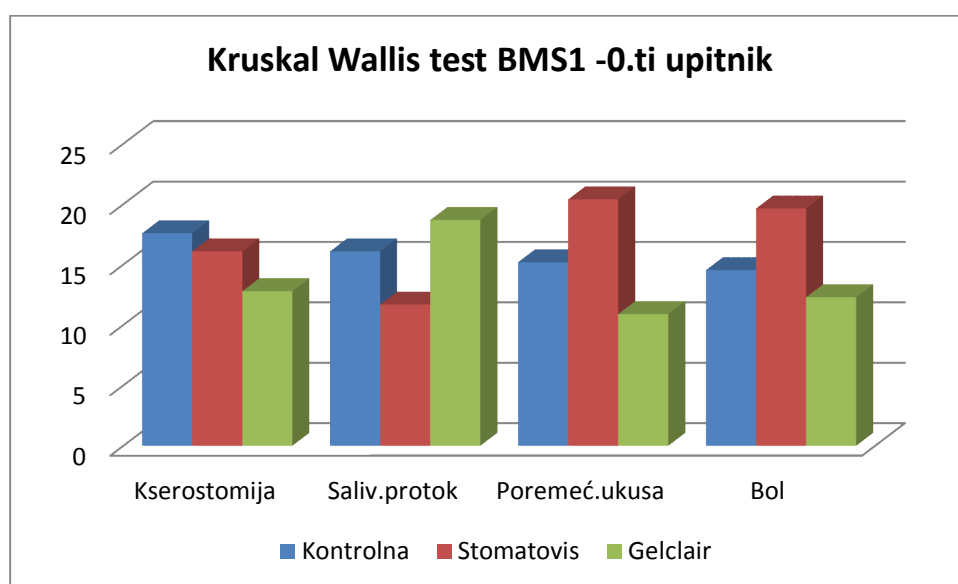


Tabela 8. Mann-Whitney Test (srednje vrednosti) BMS1 (0.-ti upitnik)

BMS(0.ti)	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
1.Poremeć.ukusa	Kontrolna	Stomatovis	p=0.163
	8.70	12.30	
2.Poremeć.ukusa	Kontrolna	Gelclair	p=0.245
	12.00	9.00	
3.Poremeć.ukusa	Stomatovis	Gelclair	p*=0.017
	13.60	7.40	

Postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika Stomatovis i Gelclair u poremećaju ukusa.

Grafikon 6. Poremećaj ukusa između grupe ispitanika Stomatovis i Gelclair - Mann-Whitney Test

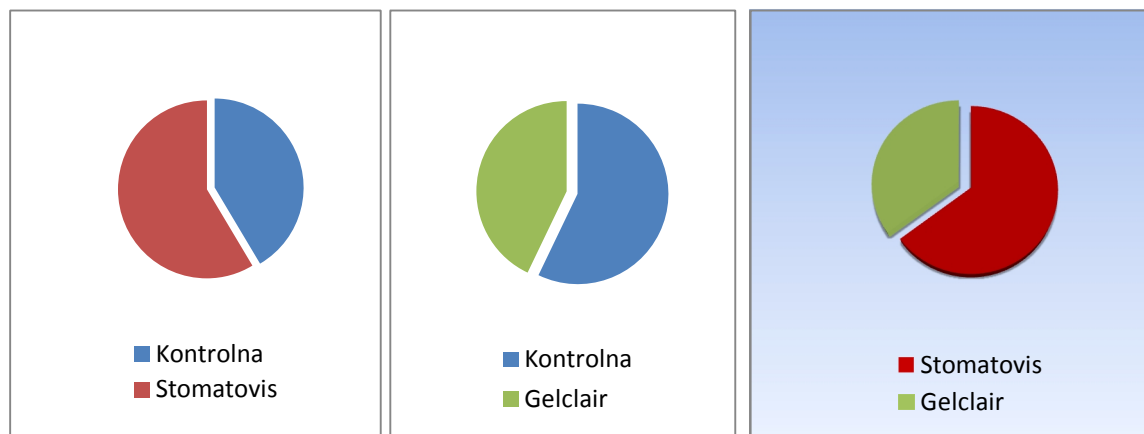


Tabela 9. BMS1(0.ti - upitnik) Medijana i St.devijacija

BMS1(0.ti)		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
1. Kserostomija	Median	4.00	3.50	3.00
	Std.Deviation	1.776	1.229	1.647
2. Salivarni protok	Median	4.00	3.00	4.00
	Std.Deviation	1.075	0.789	0.738
3. Poremećaj ukusa	Median	3.00	4.00	1.50
	Std.Deviation	1.713	1.179	1.549
4. Bol	Median	1.50	2.50	1.00
	Std.Deviation	1.430	1.581	0.789

Tabela 10. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) BMS2 (kontrolni upitnik)

BMS2(kontrolni)	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
Kserostomija	19.00	13.00	14.50	p=0.182
Saliv.protok	15.00	15.00	16.50	p=0.877
Poremeć.ukusa	18.00	13.50	15.00	p=0.399
Bol	20.65	14.60	11.25	p*=0.041

Postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika BMS2 kontrolni upitnik - jedino u kategoriji - bol.

Grafikon 7. Kruskal-Wallis test BMS2 kontrolni upitnik

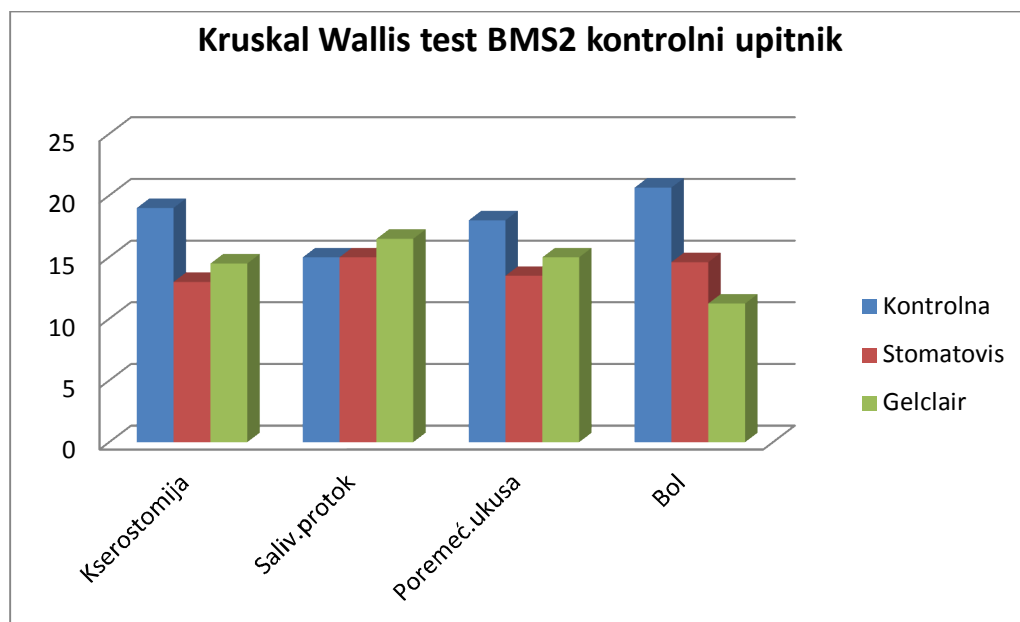


Tabela 11. Mann-Whitney Test (srednje vrednosti) BMS2 (kontrolni upitnik)

BMS2(kontrolni)	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
1. Bol	Kontrolna	Stomatovis	p=0.088
	12.65	8.35	
2. Bol	Kontrolna	Gelclair	p*=0.018
	13.50	7.50	
3. Bol	Stomatovis	Gelclair	p=0.301
	11.75	9.25	

Postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika Kontrolna i Gelclair u percepciji bola.

Grafikon 8. Bol - između grupa ispitanika Mann - Whitney Test

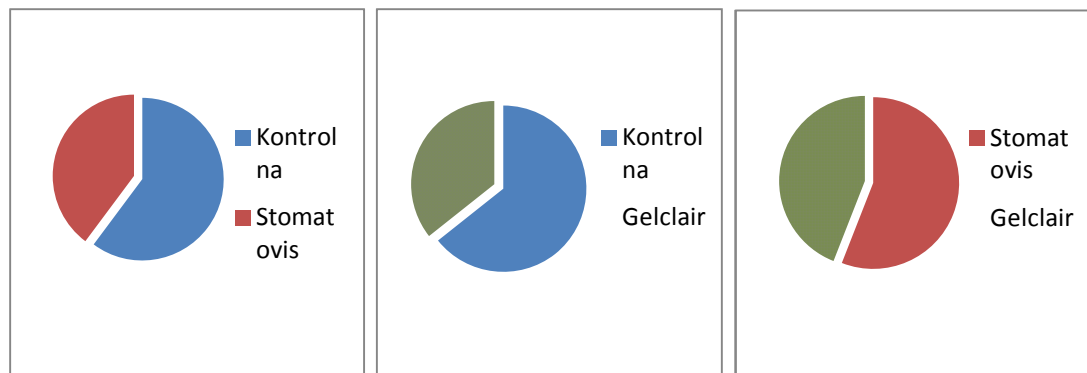




Tabela 12. BMS2(kontrolni - upitnik) Medijana i St.devijacija

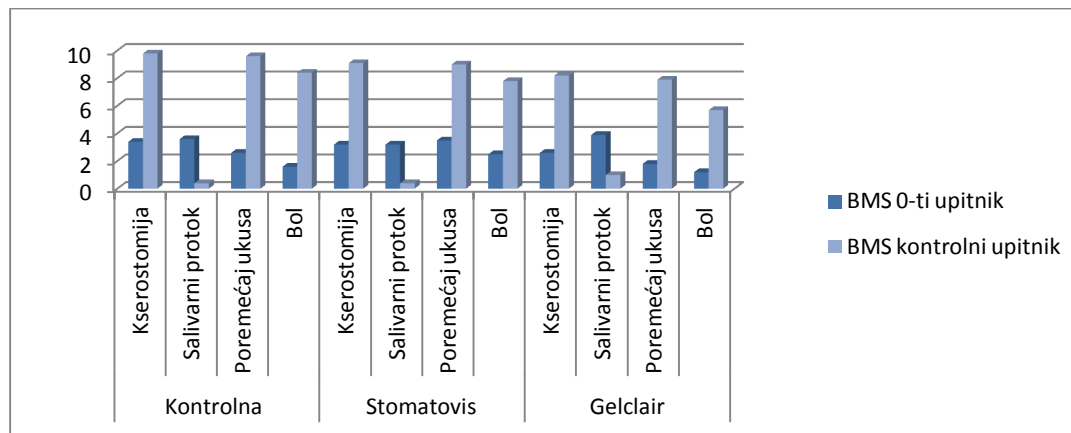
BMS2(kontrolni upitnik)		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
1. Kserostomija	Median	10.00	9.00	9.50
	Std.Deviation	0.422	0.516	0.527
2. Salivarni protok	Median	0.00	0.00	0.50
	Std.Deviation	0.516	0.516	0.527
3. Poremećaj ukusa	Median	10.00	9.00	9.00
	Std.Deviation	0.516	0.483	0.516
4. Bol	Median	9.00	8.00	7.50
	Std.Deviation	1.430	0.919	0.527

Tabela 13. Odnos ispitivanih kategorija BMS upitnika na početku i kraju zračne terapije

Grupe ispitanika	Ispitivane kategorije	BMS 0-ti upitnik (mean)	BMS kontrolni upitnik (mean)	T -test
Kontrolna	Kserostomija	3.4	9.8	p=*0.000
	Salivarni protok	3.6	0.4	p=*0.000
	Poremećaj ukusa	2.6	9.6	p=*0.000
	Bol	1.6	8.4	p=*0.000
Stomatovis	Kserostomija	3.2	9.1	p=*0.000
	Salivarni protok	3.2	0.4	p=*0.000
	Poremećaj ukusa	3.5	9	p=*0.000
	Bol	2.5	7.8	p=*0.000
Gelclair	Kserostomija	2.6	8.2	p=*0.000
	Salivarni protok	3.9	1	p=*0.000
	Poremećaj ukusa	1.8	7.9	p=*0.000
	Bol	1.2	5.7	p=*0.000

Postoji statistički značajna razlika u ispitivanim kategorijama između BMS 0-tog i BMS - kontrolnog upitnika kod svih grupa ispitanika.

Grafikon 9. Odnos ispitivanih kategorija BMS upitnika na početku i kraju zračne terapije



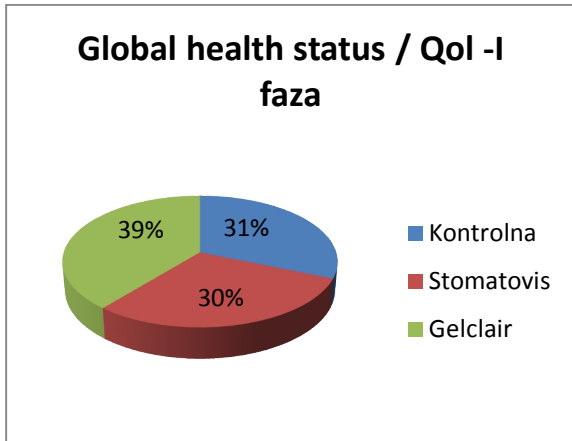
### 5.2.3. QLQ-C30 upitnik

Tabela 14. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 1.faza

QLQC30 1.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
Global health status / Qol	14.55	13.80	18.15	p=0.406
PF/Physical functioning	18.25	13.20	15.05	p=0.423
RF/Role functioning	16.10	16.50	13.90	p=0.763
EF/Emotional functioning	16.00	18.20	12.30	p=0.300
CF/Cognitive functioning	13.20	15.20	18.10	p=0.436
SF/Social functioning	18.85	15.90	11.75	p=0.174
FA/Fatigue	16.75	17.00	12.75	p=0.415
NV/Nausea and vomiting	16.50	15.00	15.00	p=0.835
PA/Pain	16.30	17.05	13.15	p=0.470
DY/Dyspnea	16.50	15.00	15.00	p=0.757
SL/Insomnia	14.00	16.80	15.70	p=0.687
AP/Appetite loss	16.50	13.50	16.50	p=0.517
CO/Constipation	13.50	13.50	19.50	p=0.098
DI/ Diarrhoea	18.50	15.50	12.50	p=0.089
Fi/Financial difficulties	15.00	15.00	16.50	p=0.757

Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odgovorima upitnika QLQ C30 u 1. fazi istraživanja.

Grafikon 10. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 1.faza za Global health status/QoI



Grafikon 11. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 1.faza

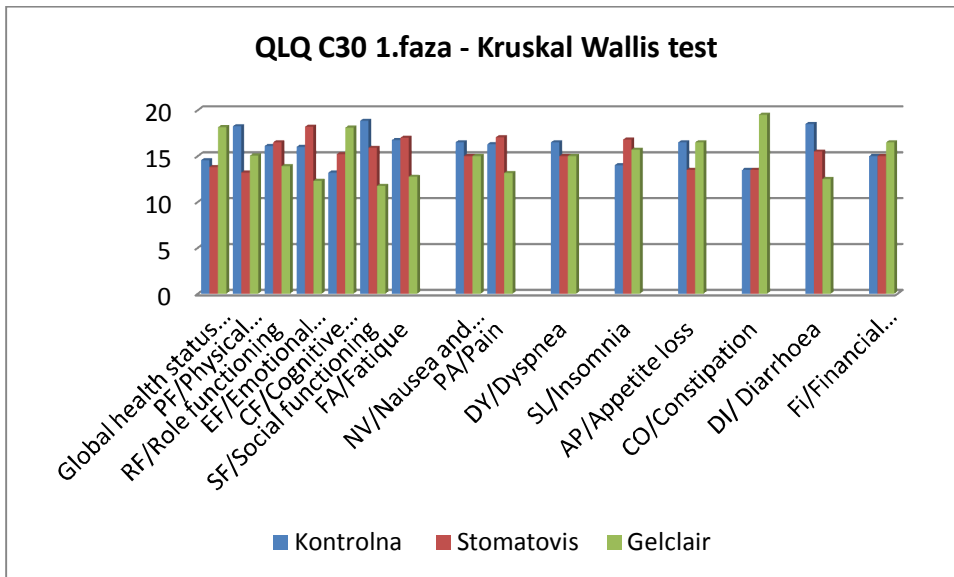


Tabela 15. QLQ C30 1.faza upitnik - Mean, Medijana, St. devijacija

QLQ C30 1. faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
QL/ Global health status	Mean	58.33	56.66	61.66
	St.Deviation	11.78	8.60	8.05
	Median	50.00	50.00	66.67
PF/ Physical functioning	Mean	52.66	42.00	45.33
	St.Deviation	19.23	16.64	17.99
	Median	53.33	46.67	43.33
RF/Role functioning	Mean	46.66	46.66	40.00
	St.Deviation	25.81	20.48	17.91
	Median	33.33	50.00	33.33
EF/Emotional functioning	Mean	59.99	60.00	51.66
	St.Deviation	22.84	14.05	8.60
	Median	58.33	62.50	50.00
CF/Cognitive functioning	Mean	25.00	30.00	36.66
	St.Deviation	27.49	25.82	20.48
	Median	16.67	16.67	33.33
SF/Social functioning	Mean	78.33	71.66	61.66
	St.Deviation	19.32	19.32	17.65
	Median	83.33	66.67	58.33
FA/Fatigue	Mean	16.66	15.55	6.66
	St.Deviation	17.56	15.88	10.73
	Median	16.66	11.11	0.00
NV/Nausea and vomiting	Mean	5.00	3.33	3.33
	St.Deviation	8.05	7.02	7.02
	Median	0.00	0.00	0.00
PA/Pain	Mean	10.00	10.00	5.00
	St.Deviation	14.05	11.65	11.24
	Median	0.00	8.33	0.00
DY/Dyspnea	Mean	3.33	1.66	1.66
	St.Deviation	7.02	5.27	5.27
	Median	0.00	0.00	0.00
SL/Insomnia	Mean	23.33	29.99	26.66
	St.Deviation	22.49	18.92	14.05
	Median	33.33	33.33	33.33
AP/Appetite loss	Mean	26.66	19.99	26.66
	St.Deviation	14.05	17.21	14.05
	Median	33.33	33.33	33.33
CO/Constipation	Mean	6.66	6.66	19.99
	St.Deviation	14.05	14.05	17.21
	Median	0.00	0.00	33.33
DI/ Diarrhoea	Mean	13.33	6.66	0.00
	St.Deviation	17.21	14.05	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
Fi/Financial difficulties	Mean	3.33	3.33	6.66
	St.Deviation	10.53	10.53	14.05
	Median	0.00	0.00	0.00

Grafikon 12. QLQ C30 1.faza - rezultat upitnika (Mean)

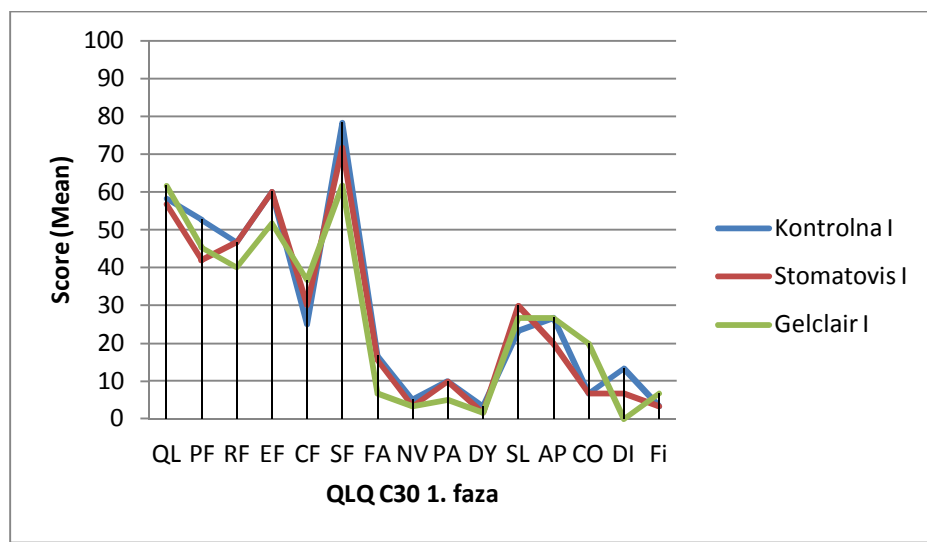
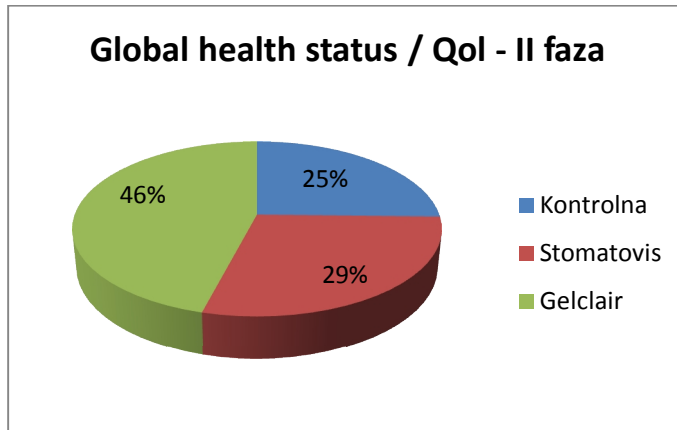


Tabela 16. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 2.faza

QLQC30 2.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
Global health status / Qol	11.80	13.35	21.35	p*=0.022
PF/Physical functioning	18.35	15.15	13.00	p=0.368
RF/Role functioning	19.15	17.10	10.25	p*=0.041
EF/Emotional functioning	18.80	17.50	10.20	p*=0.047
CF/Cognitive functioning	13.90	15.50	17.10	p=0.691
SF/Social functioning	21.10	13.70	11.70	p*=0.029
FA/Fatigue	15.70	15.90	14.90	p=0.961
NV/Nausea and vomiting	15.30	14.50	16.70	p=0.765
PA/Pain	19.25	17.75	9.50	p*=0.016
DY/Dyspnea	15.95	17.75	12.80	p=0.368
SL/Insomnia	17.00	18.50	11.00	p=0.067
AP/Appetite loss	18.00	16.50	12.00	p=0.182
CO/Constipation	15.50	14.00	17.00	p=0.668
DI/ Diarrhoea	17.00	15.50	14.00	p=0.631
Fi/Financial difficulties	14.90	17.70	13.90	p=0.512

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu : celokupnog zdravstvenog stanja - Global health status / QoI, obavljanja svakodnevnih aktivnosti - Role functioning i emocionalnog stanja - Emotional functioning, socijalizacije - Social functioning i bola - Pain.

Grafikon 13. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 2.faza za Global health status/QoI



Grafikon 14. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 2.faza

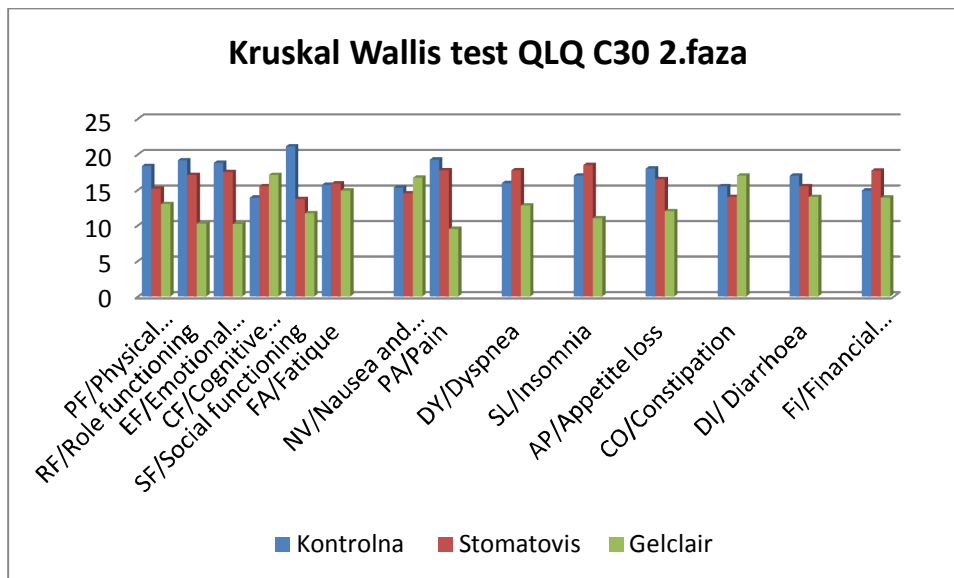


Tabela 17. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney test

QLQC30 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
Global health status / Qol	9.70	11.30	p=0.505
RF/Role functioning	11.25	9.75	p=0.538
EF/Emotional functioning	10.80	10.20	p=0.811
SF/Social function	13.00	8.00	p*=0.046
PA/Pain	11.00	10.00	p=0.676

Postoji statistički značajna razlika između kontrolne i stomatovis grupe ispitanika u 2. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika o kvalitetu života u pogledu socijalizacije.

Grafikon 15. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney test

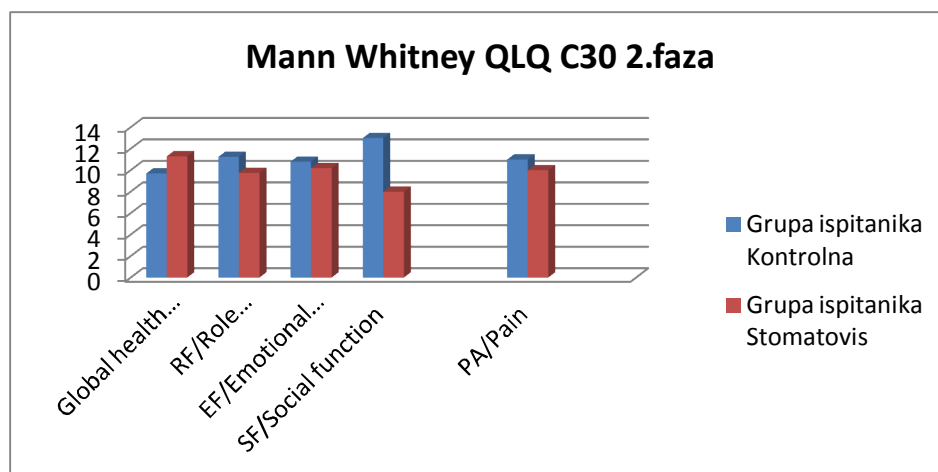


Tabela 18.: Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney test

QLQC30 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
Global health status / Qol	7.60	13.40	p*=0.021
RF/Role functioning	13.50	7.60	p*=0.020
EF/Emotional functioning	13.50	7.50	p*=0.017
SF/Social function	13.60	7.40	p*=0.014
PA/Pain	13.75	7.25	p*=0.008

Postoji statistički značajna razlika između kontrolne i gelclair grupe ispitanika u 2. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika o kvalitetu života u pogledu celokupnog zdravstvenog stanja -

Global health status / Qol, obavljanja svakodnevnih aktivnosti - Role functioning i emocionalnog stanja - Emotional functioning, socijalizacije - Social functioning i bola - Pain.

Grafikon 16. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney test

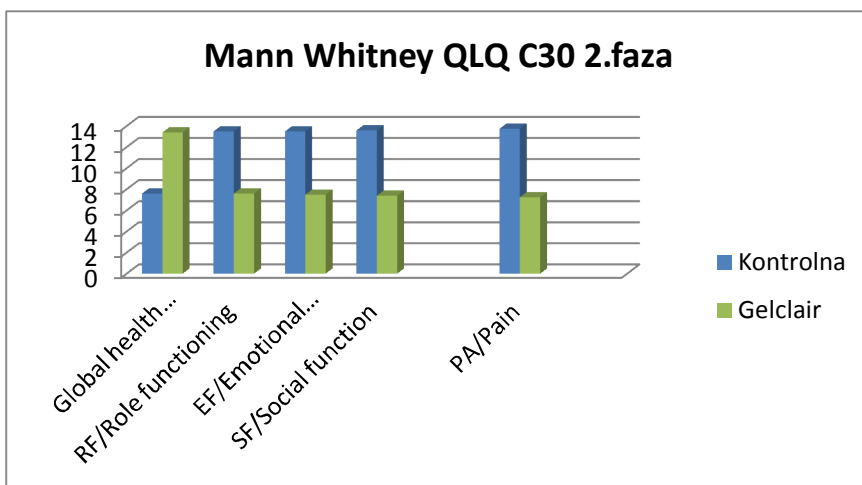


Tabela 19. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney test

QLQC30 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
Global health status / Qol	7.55	13.45	p*=0.013
RF/Role functioning	12.85	8.15	p=0.058
EF/Emotional functioning	12.80	8.20	p=0.071
SF/Social function	11.20	9.80	p=0.562
PA/Pain	13.25	7.75	p*=0.024

Postoji statistički značajna razlika između stomatovis i gelclair grupe ispitanika u 2. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika o kvalitetu života u pogledu celokupnog zdravstvenog stanja - Global health status / Qol, i bola - Pain.



Grafikon 17. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 2.faza , Mann-Whitney test

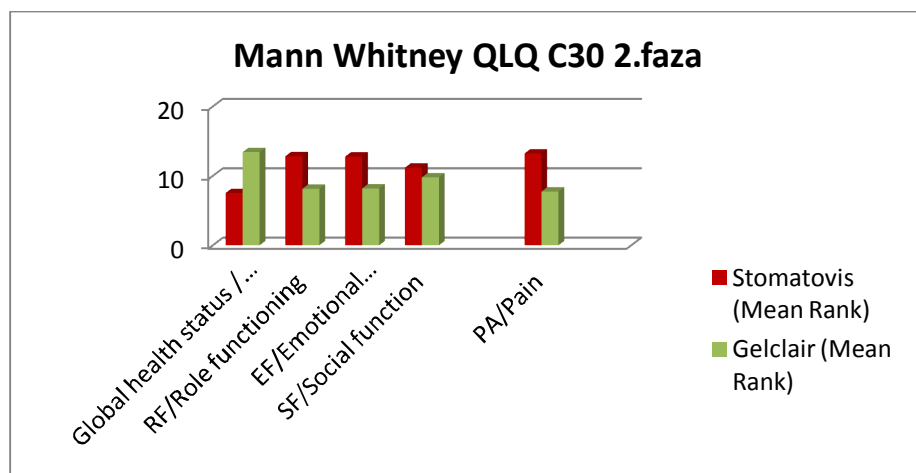


Tabela 20. QLQ C30 2.faza upitnik - Mean, Medijana, St. devijacija

QLQ C30 2. faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
QL/ Global health status	Mean	18.33	19.16	25.83
	St.Deviation	8.60	5.62	4.72
	Median	16.67	16.67	25.00
PF/ Physical functioning	Mean	65.33	60.66	58.00
	St.Deviation	15.33	11.08	14.42
	Median	6.67	53.33	53.33
RF/Role functioning	Mean	68.33	65.00	51.66
	St.Deviation	12.29	12.29	14.59
	Median	66.67	66.67	50.00
EF/Emotional functioning	Mean	68.33	66.66	56.66
	St.Deviation	7.65	12.42	10.24
	Median	66.67	66.67	58.33
CF/Cognitive functioning	Mean	38.33	41.66	43.33
	St.Deviation	19.32	16.19	8.60
	Median	33.33	33.33	50.00
SF/Social functioning	Mean	90.00	76.66	73.33
	St.Deviation	14.05	14.05	11.65
	Median	100.00	83.33	75.00
FA/Fatigue	Mean	36.66	36.66	35.55
	St.Deviation	9.14	11.77	11.47
	Median	33.33	38.88	33.33
NV/Nausea and vomiting	Mean	44.99	41.66	46.66
	St.Deviation	8.05	14.16	7.02
	Median	50.00	50.00	50.00
PA/Pain	Mean	56.66	53.33	41.66
	St.Deviation	11.65	15.31	8.78
	Median	58.33	50.00	41.66
DY/Dyspnea	Mean	23.33	29.99	16.66
	St.Deviation	16.09	24.59	23.57
	Median	33.33	33.33	0.00

SL/Insomnia	Mean	53.33	56.66	39.99
	St.Deviation	17.21	16.10	14.05
	Median	66.67	66.67	33.33
AP/Appetite loss	Mean	53.33	50.00	39.99
	St.Deviation	17.21	17.57	14.05
	Median	66.67	50.00	33.33
CO/Constipation	Mean	13.33	9.99	16.66
	St.Deviation	17.21	16.09	17.56
	Median	0.00	0.00	16.66
DI/ Diarrhoea	Mean	13.33	9.99	6.66
	St.Deviation	17.21	16.09	14.05
	Median	0.00	0.00	0.00
Fi/Financial difficulties	Mean	56.66	63.33	53.33
	St.Deviation	22.50	18.92	17.21
	Median	66.67	66.67	66.67

Grafikon 18. QLQ C30 2.faza - rezultat upitnika (Mean)

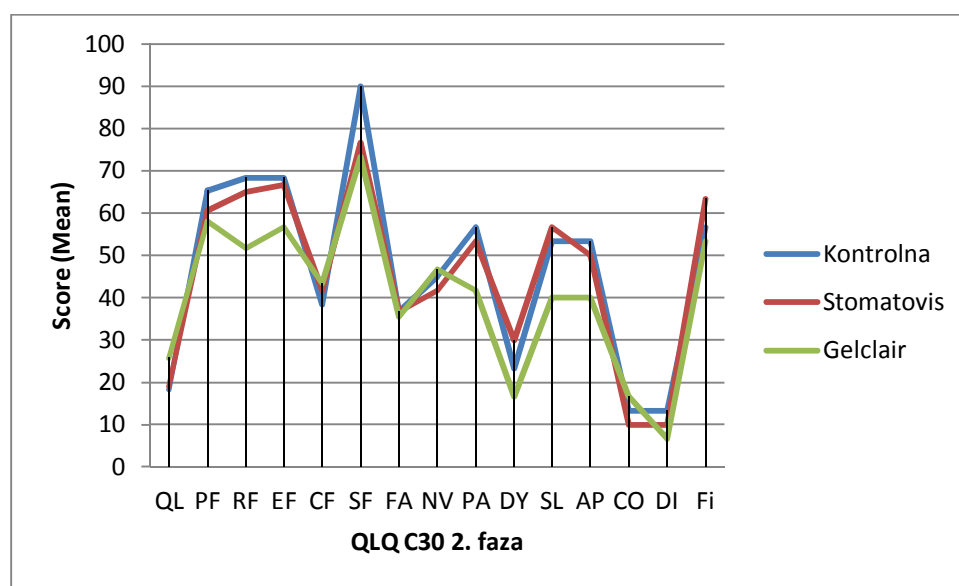
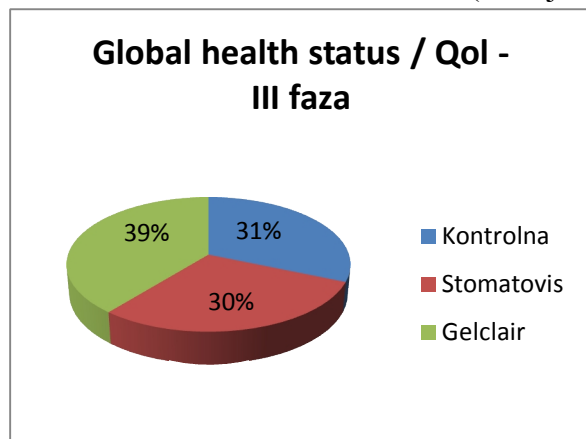


Tabela 21. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 3.faza

QLQC30 3.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
Global health status / Qol	14.60	13.70	18.20	p=0.444
PF/Physical functioning	12.35	17.55	16.60	p=0.334
RF/Role functioning	13.25	14.95	18.30	p=0.367
EF/Emotional functioning	18.25	18.20	10.05	p*=0.039
CF/Cognitive functioning	13.00	16.00	17.50	p=0.142
SF/Social functioning	15.50	13.70	17.30	p=0.617
FA/Fatigue	18.05	18.15	10.30	p=0.063
NV/Nausea and vomiting	13.00	16.50	17.00	p=0.485
PA/Pain	19.90	17.00	9.60	p*=0.022
DY/Dyspnea	15.50	18.50	12.50	p=0.200
SL/Insomnia	16.10	15.20	15.20	p=0.960
AP/Appetite loss	15.10	18.30	13.10	p=0.365
CO/Constipation	13.85	16.75	15.90	p=0.677
DI/ Diarrhoea	17.00	17.00	12.50	p=0.299
Fi/Financial difficulties	14.30	18.70	13.50	p=0.306

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu : emocionalnog stanja - Emotional functioning, i bola - Pain.

Grafikon 19.: Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 3.faza za Global health status



Grafikon 20. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) QLQC30 3.faza

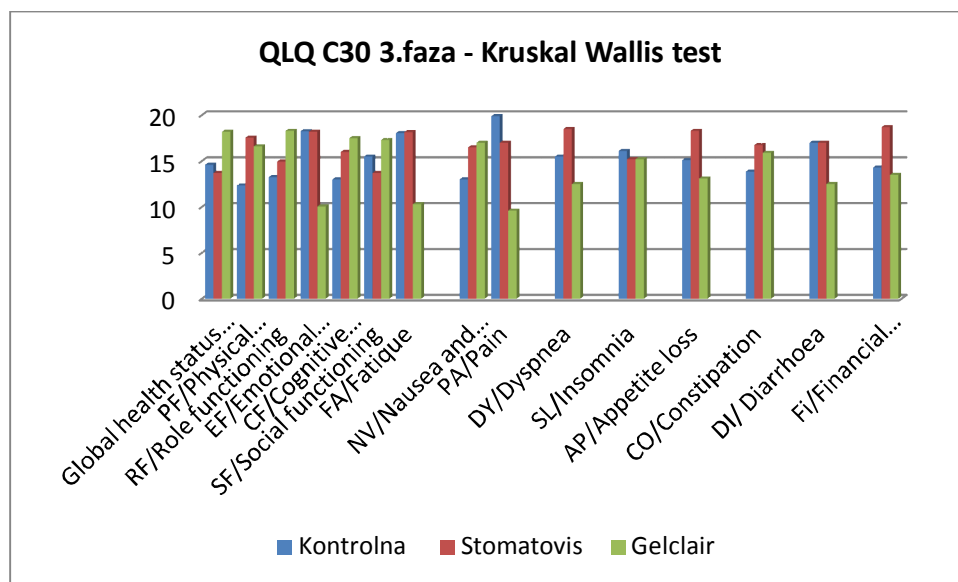


Tabela 22. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney test

QLQC30 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
EF/Emotional functioning	10.45	10.55	p=0.968
PA/Pain	11.60	9.40	p=0.393

Ne postoji statistički značajna razlika između kontrolne i stomatovis grupe ispitanika u 3. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika u pogledu emocionalnog statusa i bola.

Grafikon 21. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney test

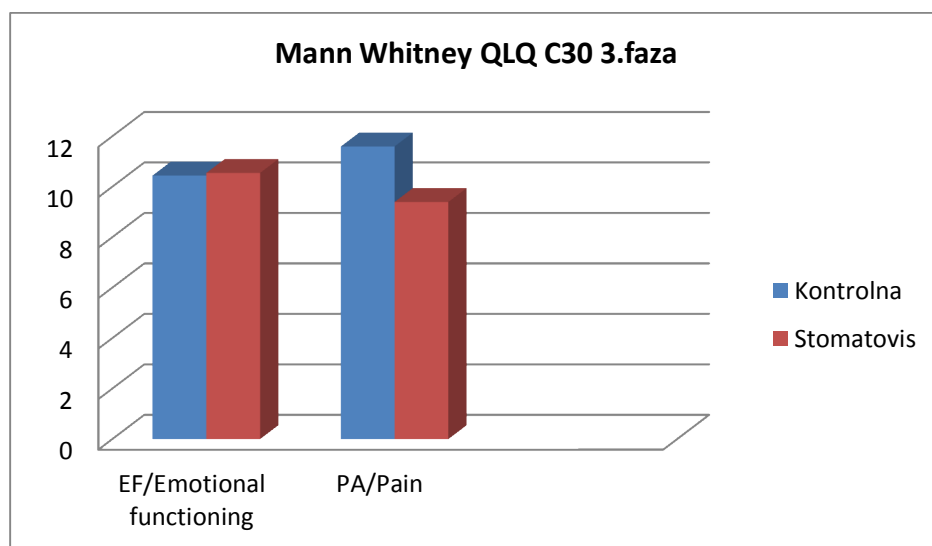


Tabela 23. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney test

QLQC30 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
EF/Emotional functioning	13.30	7.70	p*=0.024
PA/Pain	13.80	7.20	p*=0.011

Postoji statistički značajna razlika između kontrolne i gelclair grupe ispitanika u 3. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika u pogledu emocionalnog statusa i bola.

Grafikon 22. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney test

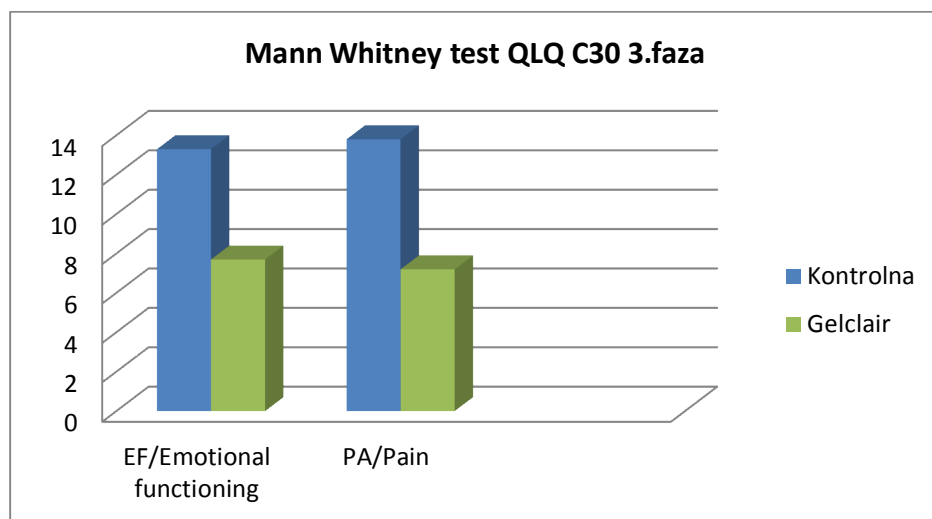


Tabela 24. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney test

QLQC30 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
EF/Emotional functioning	13.15	7.85	p*=0.033
PA/Pain	13.10	7.90	p*=0.042

Postoji statistički značajna razlika između stomatovis i gelclair grupe ispitanika u 3. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika u pogledu emocionalnog statusa i bola.

Grafikon 23. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe QLQC30 3.faza , Mann-Whitney test

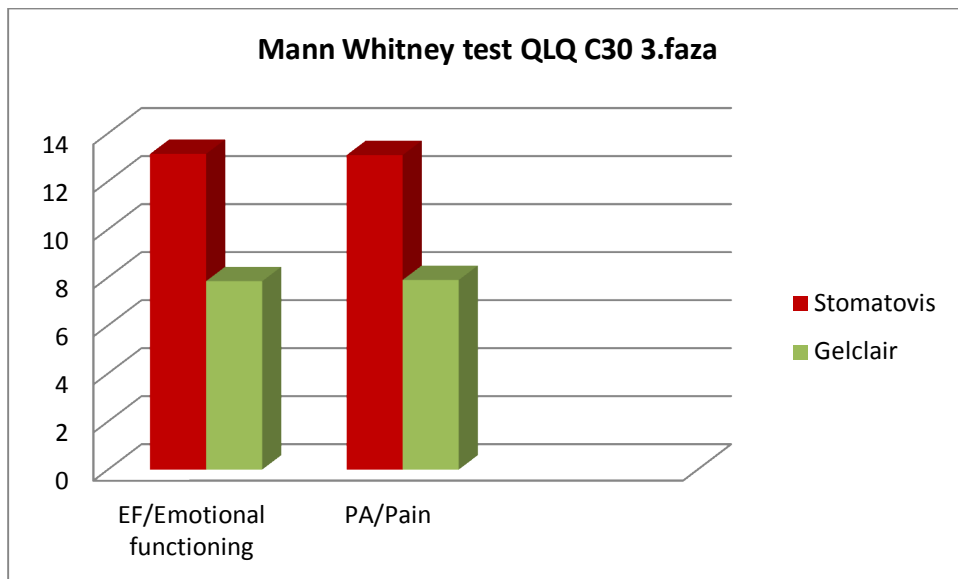
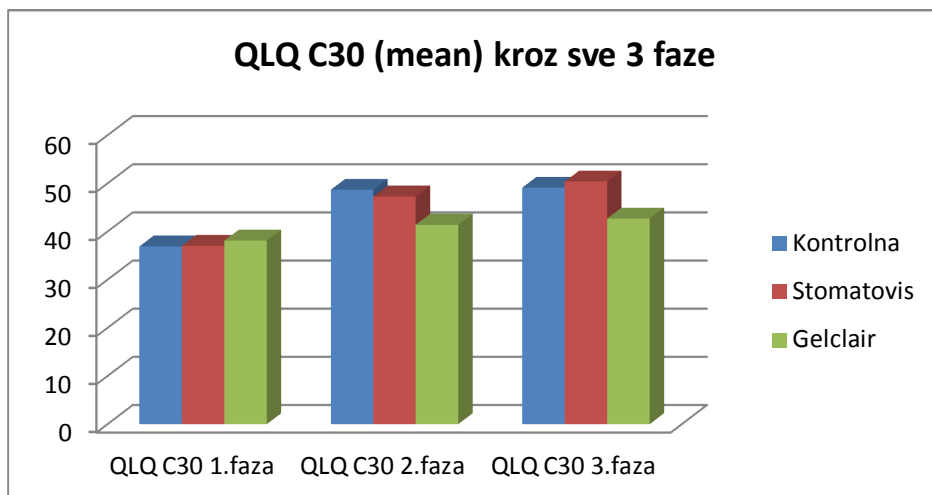


Tabela 25. Ukupan rezultat (mean) QLQ C30 upitnika u sve 3 faze

	Grupa ispitanika		
	Kontrolna (Mean)	Stomatovis (Mean)	Gelclair (Mean)
QLQ C30 1.faza	36.94	37.05	38.16
QLQ C30 2.faza	48.71	47.30	41.43
QLQ C30 3.faza	49.15	50.41	42.73

Grafikon 24. QLQ C30 (mean) kroz sve tri faze



Grafikon 25. Wilcoxon test - razlika između faza u okviru grupa ispitanika

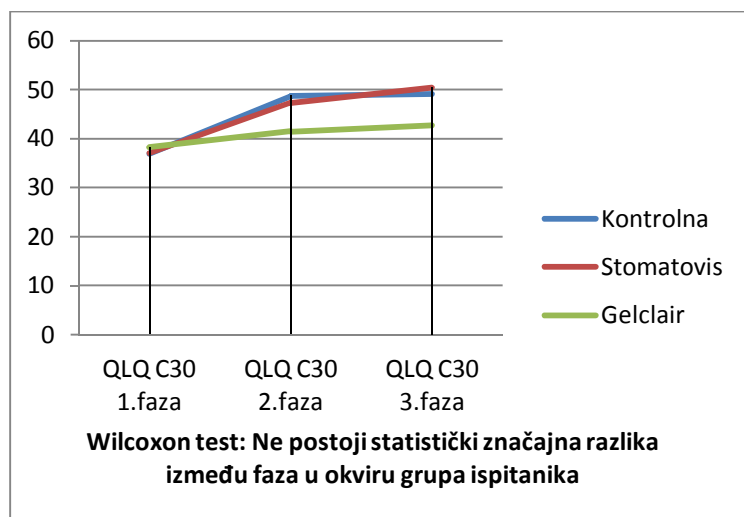


Tabela 26. Wilcoxon Signed Ranks Test

Grupe ispitanika		QLQ 2.faza - QLQ 1.faza	QLQ 3.faza - QLQ 1.faza	QLQ 3.faza - QLQ 2.faza
Kontrolna	Z	-1.608 <sup>a</sup>	-1.224 <sup>a</sup>	-.094 <sup>b</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.108	.221	.925
Stomatovis	Z	-1.162 <sup>a</sup>	-1.099 <sup>a</sup>	-.911 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.245	.272	.362
Gelclair	Z	-.408 <sup>a</sup>	-.534 <sup>a</sup>	-.311 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.683	.594	.756

a. Based on negative ranks.

b. Based on positive ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tabela 27. Rezultat (mean) QLQ C30 / Global health status/QoL

		Grupa		
Faze		kontrolna	stomatovis	gelclair
QoL1	Mean	58.3340	56.6680	61.6690
	Std. Deviation	11.78511	8.60835	8.05238
QoL2	Mean	18.3340	19.1680	25.8330
	Std. Deviation	8.60577	5.62446	4.72849
QoL3	Mean	21.6660	20.8340	25.0000
	Std. Deviation	10.53952	5.89256	5.55333

Grafikon 26. Razlika u subjektivnom osećaju stanja zdravlja i kvaliteta života Qol/Global health kroz sve tri faze

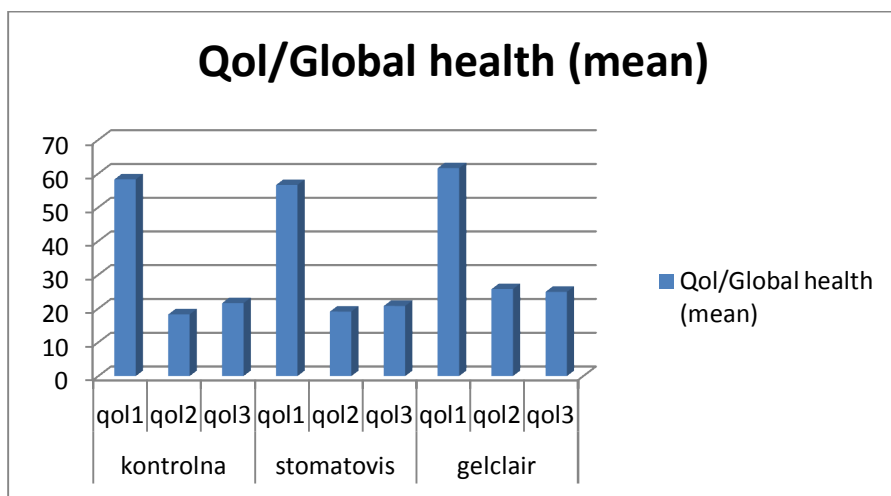


Tabela 28. Wilcoxon test - razlika između faza u okviru grupa ispitanika za Global health status/Qol

Grupa		qol2 - qol1	qol3 - qol1	qol3 - qol2
kontrolna	Z	-2.814 <sup>a</sup>	-2.814 <sup>a</sup>	-1.069 <sup>b</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.005	.285
stomatovis	Z	-2.879 <sup>a</sup>	-2.831 <sup>a</sup>	-.412 <sup>b</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.004	.005	.680
gelclair	Z	-2.831 <sup>a</sup>	-2.821 <sup>a</sup>	-.577 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.005	.564

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

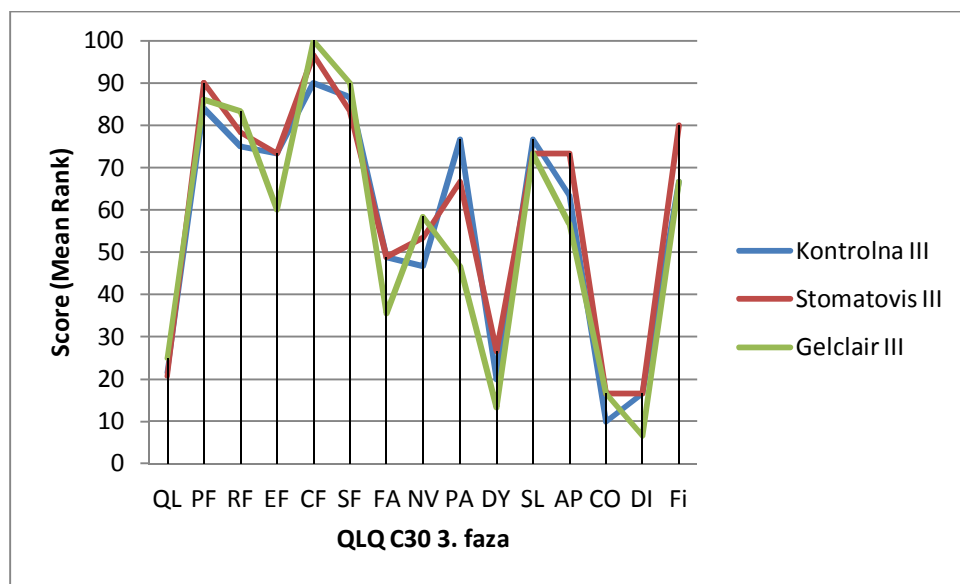
Postoji statistički značajna razlika u subjektivnom osećaju stanja zdravlja i kvaliteta života (Qol/Global health) između 1. i 2., 1. i 3. faze, ali ne i između 2. i 3. faze ispitivanja.



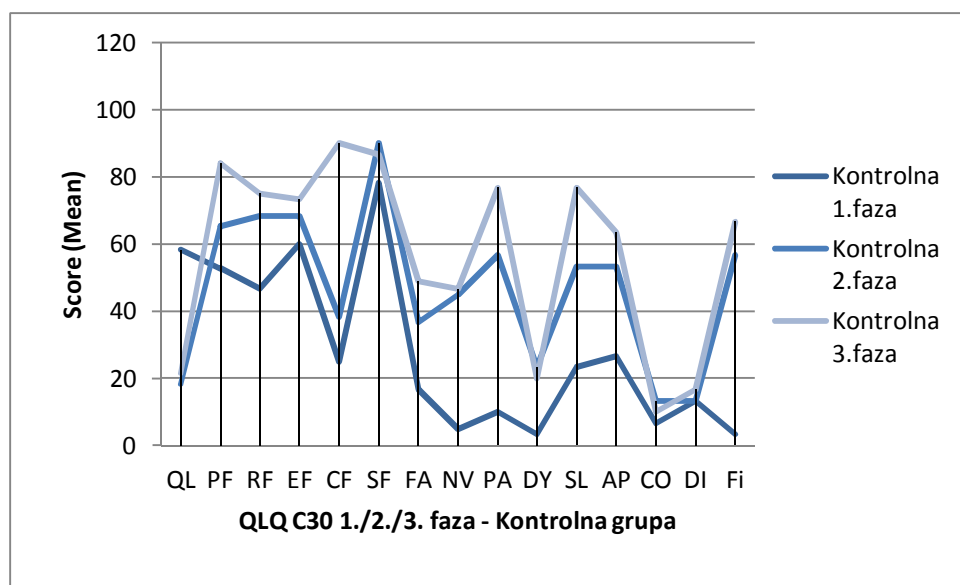
Tabela 29. QLQ C30 3.faza upitnik - Mean, Medijana, St. devijacija

QLQ C30 3. faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
QL/ Global health status	Mean	21.66	20.83	25.00
	St.Deviation	10.53	5.89	5.55
	Median	16.67	25.00	25.00
PF/ Physical functioning	Mean	84.00	89.99	85.99
	St.Deviation	10.03	7.85	14.55
	Median	86.67	93.33	93.33
RF/Role functioning	Mean	75.00	78.33	83.33
	St.Deviation	8.78	13.71	13.60
	Median	75.00	75.00	83.33
EF/Emotional functioning	Mean	73.33	73.33	60.00
	St.Deviation	11.65	13.49	11.65
	Median	75.00	66.67	58.33
CF/Cognitive functioning	Mean	90.00	96.66	100.00
	St.Deviation	16.09	10.53	0.00
	Median	100.00	100.00	100.00
SF/Social functioning	Mean	86.66	83.33	89.99
	St.Deviation	13.14	15.71	8.60
	Median	83.33	83.33	83.33
FA/Fatigue	Mean	48.88	48.88	35.55
	St.Deviation	10.73	14.05	13.66
	Median	50.00	50.00	33.33
NV/Nausea and vomiting	Mean	46.66	53.33	58.33
	St.Deviation	20.48	20.48	8.78
	Median	50.00	66.67	58.33
PA/Pain	Mean	76.66	66.66	46.66
	St.Deviation	25.09	24.84	15.31
	Median	83.33	66.67	41.66
DY/Dyspnea	Mean	19.99	26.66	13.33
	St.Deviation	17.21	14.05	17.21
	Median	33.33	33.33	0.00
SL/Insomnia	Mean	76.66	73.33	73.33
	St.Deviation	22.49	26.29	26.29
	Median	66.67	66.67	66.67
AP/Appetite loss	Mean	63.33	73.33	56.66
	St.Deviation	29.18	26.29	22.50
	Median	66.67	66.67	66.67
CO/Constipation	Mean	9.99	16.66	16.66
	St.Deviation	16.09	17.56	23.57
	Median	0.00	16.66	0.00
DI/ Diarrhoea	Mean	16.66	16.66	6.66
	St.Deviation	17.56	17.56	14.05
	Median	16.66	16.66	0.00
Fi/Financial difficulties	Mean	66.66	80.00	66.67
	St.Deviation	31.42	28.11	0.00
	Median	66.67	100.00	66.67

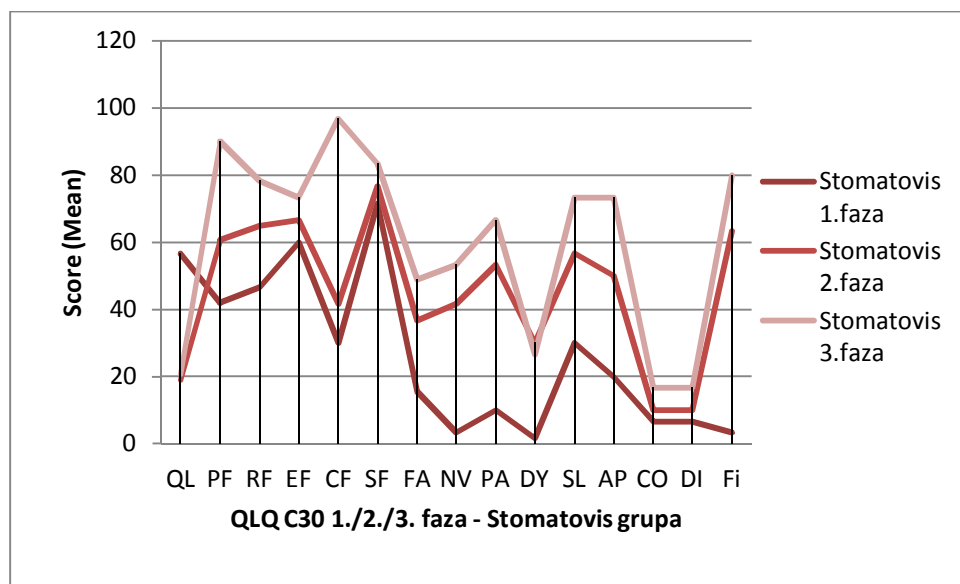
Grafikon 27. QLQ C30 3.faza - rezultat upitnika (Mean)



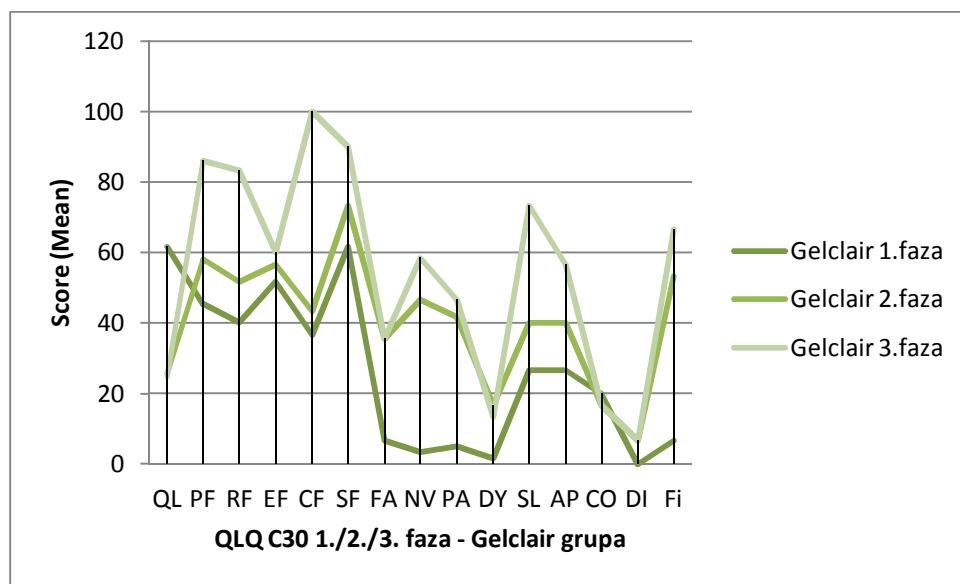
Grafikon 28. Rezultat upitnika (Mean) - kontrolna grupa u sve 3 faze ispitivanja



Grafikon 29. Rezultat upitnika (Mean) - stomatovis grupa u sve 3 faze ispitivanja



Grafikon 30. Rezultat upitnika (Mean) - gelclair grupa u sve 3 faze ispitivanja



#### 5.2.4. QLQ H&N-35 upitnik

Tabela 30. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 1.faza

H&N35 1.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	15.85	18.25	12.40	p=0.283
SW/Swallowing	19.50	17.50	9.50	p*=0.020
SE/Senses problem	15.90	18.10	12.50	p=0.121
SP/Speech problems	17.90	15.90	12.70	p=0.319
SO/Trouble with social eating	18.00	17.00	11.50	p=0.168
SC/ Trouble with social contact	15.35	16.95	14.20	p=0.757
SX/Less sexuality	12.50	15.70	18.30	p=0.204
TE/Teeth	15.50	15.50	15.50	p=1.000
OM/Opening mouth	14.50	17.30	14.70	p=0.674
DR/Dry mouth	15.15	17.65	13.70	p=0.467
SS/Sticky saliva	15.15	17.65	13.70	p=0.467
CO/Caughing	16.30	16.70	13.50	p=0.325
FI/Felt ill	14.00	20.00	12.50	p=0.060
PK/Pain killers	15.50	15.50	15.50	p=1.000
NU/Nutritional supplements	14.00	14.00	18.50	p=0.163
FE/Feeding tube	15.50	15.50	15.50	p=1.000
WL/Weight loss	15.50	15.50	15.50	p=1.000
WG/Weight gain	14.50	17.50	14.50	p=0.126

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 1.fazi ispitivanja H&N35 upitnika u pogledu gutanja.

Grafikon 31. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 1.faza

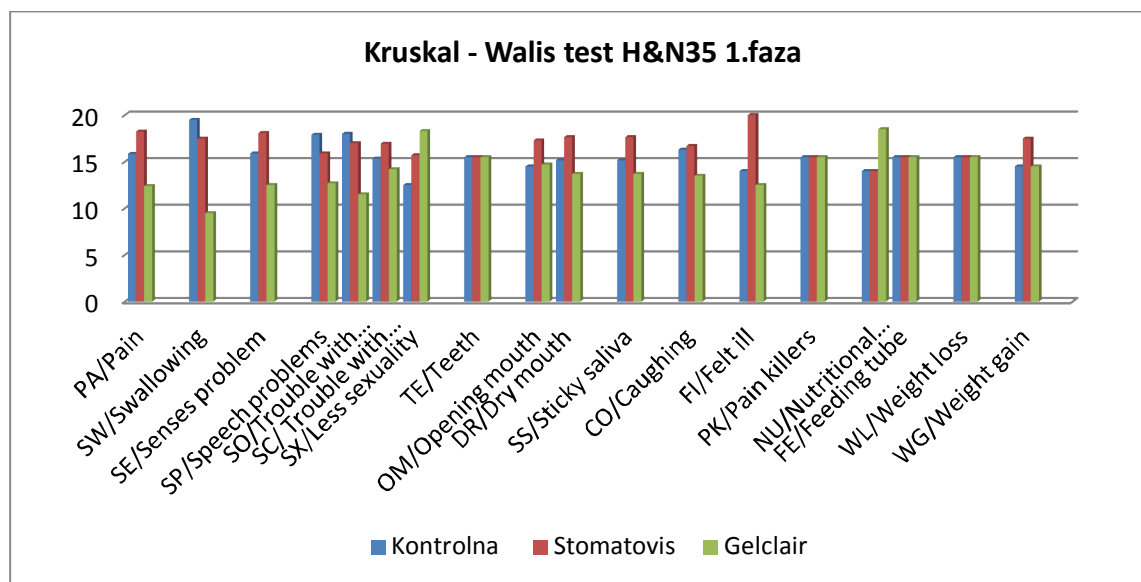


Tabela 31. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney test

H&N35 1.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
SW/Swallowing	11.30	9.70	p=0.532

Ne postoji statistički značajna razlika između kontrolne i stomatovis grupe ispitanika u 1. fazi ispitivanja H&N35 upitnika o kvalitetu života u pogledu gutanja.

Grafikon 32. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney test

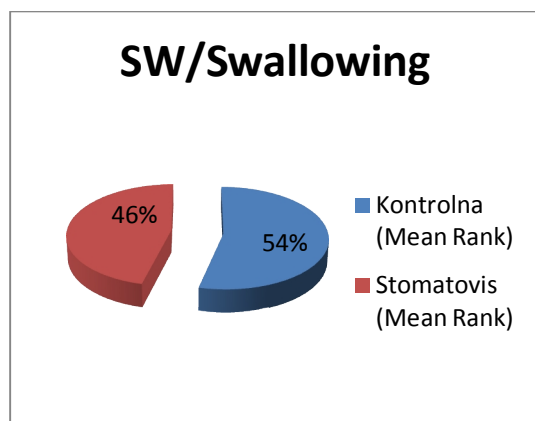


Tabela 32. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney test

H&N35 1.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
SW/Swallowing	13.70	7.30	p*=0.011

Postoji statistički značajna razlika između kontrolne i gelclair grupe ispitanika u 1. fazi ispitivanja H&N35 upitnika o kvalitetu života u pogledu gutanja. Ispitanici Gelclair grupe su lakše gutali hranu i vodu od ispitanika kontrolne grupe.

Grafikon 33. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney test

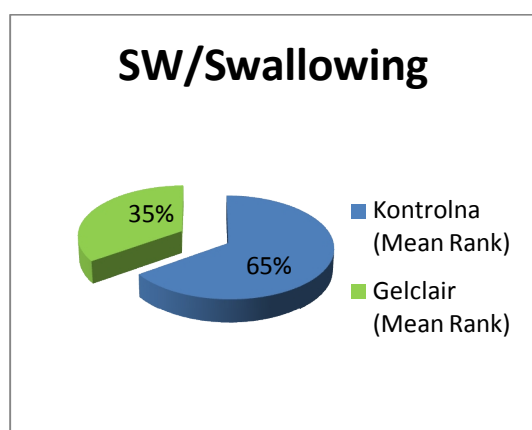
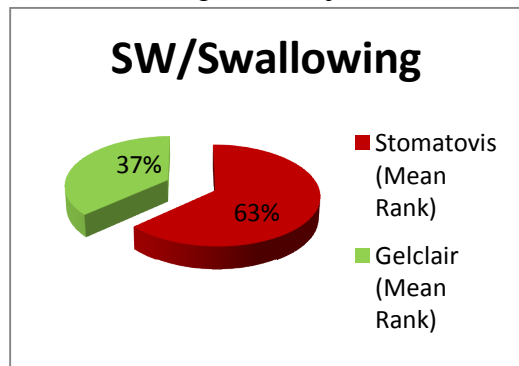


Tabela 33. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney test

H&N35 1.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
SW/Swallowing	13.30	7.70	p*=0.023

Postoji statistički značajna razlika između stomatovis i gelclair grupe ispitanika u 1. fazi ispitivanja H&N35 upitnika o kvalitetu života u pogledu gutanja. Ispitanici Gelclair grupe su lakše gutali hranu i vodu od ispitanika stomatovis grupe.

Grafikon 34. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 1.faza, Mann-Whitney test



Rezultati ukazuju da su u 1. fazi ispitivanja kvaliteta života H&N35 upitnika, ispitanici gelclair grupe su lakše gutali hranu u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu ispitanika. Postoji statistički značajna razlika između gelclair i kontrolne kao i gelclair i stomatovis grupe, dok takvih razlika nema između kontrolne i stomatovis grupe.

Tabela 34. QLQ H&N35 1.faza - Mean, Median, St.Deviation za sve 3 grupe ispitanika

QLQ H&N35 1. faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
PA/Pain	Mean	11.66	15.83	5.83
	St.Deviation	13.14	15.44	7.90
	Median	8.33	12.50	0.00
SW/Swallowing	Mean	25.00	21.66	11.66
	St.Deviation	12.42	10.53	4.30
	Median	25.00	16.67	8.33
SE/Senses problem	Mean	6.66	6.66	0.00
	St.Deviation	14.05	8.60	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
SP/Speech problems	Mean	22.22	19.99	15.55
	St.Deviation	13.85	12.61	9.36
	Median	22.22	22.22	22.22
SO/Trouble with social eating	Mean	31.66	31.66	23.33
	St.Deviation	12.29	13.49	3.51
	Median	33.33	25.00	25.00
SC/ Trouble with social contact	Mean	22.00	23.33	19.33
	St.Deviation	15.40	16.09	11.08
	Median	26.67	26.67	26.67
SX/Less sexuality	Mean	83.33	90.00	96.66
	St.Deviation	17.56	16.09	7.02
	Median	83.33	100.00	100.00
TE/Teeth	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
OM/Opening mouth	Mean	16.66	23.33	20.00
	St.Deviation	17.56	16.09	28.11
	Median	16.66	33.33	0.00
DR/Dry mouth	Mean	23.33	29.99	19.99
	St.Deviation	16.09	18.92	17.21
	Median	33.33	33.33	33.33
SS/Sticky saliva	Mean	23.33	29.99	19.99
	St.Deviation	16.09	18.92	17.21
	Median	33.33	33.33	33.33
CO/Caughing	Mean	6.66	20.00	0.00
	St.Deviation	14.05	42.16	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
FI/Felt ill	Mean	9.99	23.33	6.66
	St.Deviation	16.09	16.09	14.05
	Median	0.00	33.33	0.00
PK/Pain killers	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
NU/Nutritional supplements	Mean	10.00	10.00	40.00
	St.Deviation	31.62	31.62	51.63

	Median	0.00	0.00	0.00
FE/Feeding tube	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
WL/Weight loss	Mean	20.00	20.00	20.00
	St.Deviation	42.16	42.16	42.16
	Median	0.00	0.00	0.00
WG/Weight gain	Mean	0.00	20.00	0.00
	St.Deviation	0.00	42.16	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00

Grafikon 35. QLQ H&N35 upitnik 1.faza - (Mean Score) za sve 3 grupe ispitanika

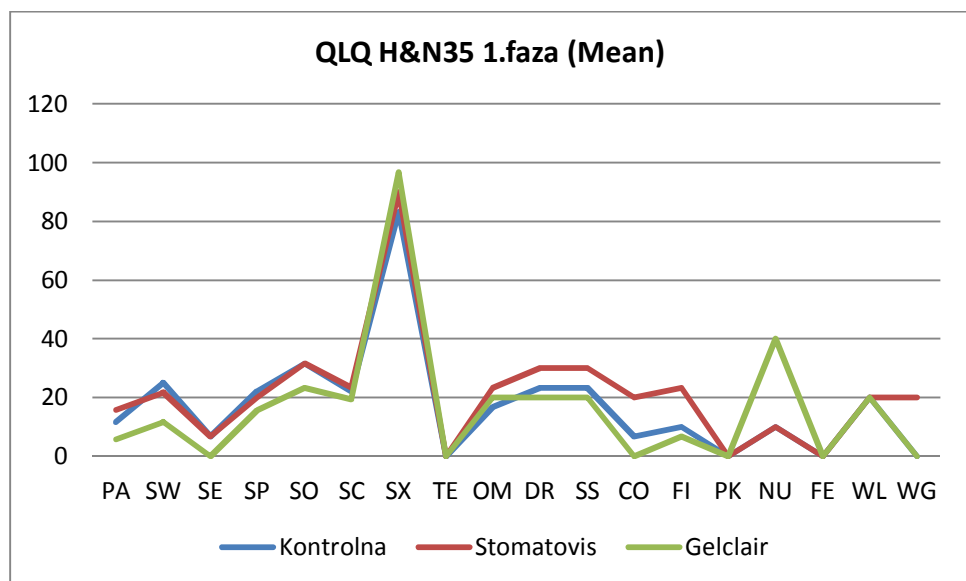


Tabela 35. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 2.faza

H&N35 2.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	19.35	18.45	8.70	p*=0.007
SW/Swallowing	20.15	17.95	8.40	p*=0.003
SE/Senses problem	16.20	17.40	12.90	p=0.429
SP/Speech problems	18.25	15.55	12.70	p=0.349
SO/Trouble with social eating	17.75	18.80	9.95	p*=0.039
SC/ Trouble with social contact	14.50	20.50	11.50	p=0.058
SX/Less sexuality	13.50	16.50	16.50	p=0.126



TE/Teeth	16.00	16.00	14.50	p=0.596
OM/Opening mouth	16.00	16.00	14.50	p=0.596
DR/Dry mouth	16.00	17.50	13.00	p=0.399
SS/Sticky saliva	15.00	18.00	13.50	p=0.362
CO/Caughing	19.50	13.50	13.50	p=0.123
FI/Felt ill	15.50	17.00	14.00	p=0.679
PK/Pain killers	15.00	15.00	16.50	p=0.879
NU/Nutritional supplements	16.50	16.50	13.50	p=0.328
FE/Feeding tube	15.50	15.50	15.50	p=1.000
WL/Weight loss	15.50	15.50	15.50	p=1.000
WG/Weight gain	15.50	15.50	15.50	p=1.000

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 2.fazi ispitivanja H&N35 upitnika u pogledu bola, gutanja i socijalizacije.

Grafikon 36. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 2.faza

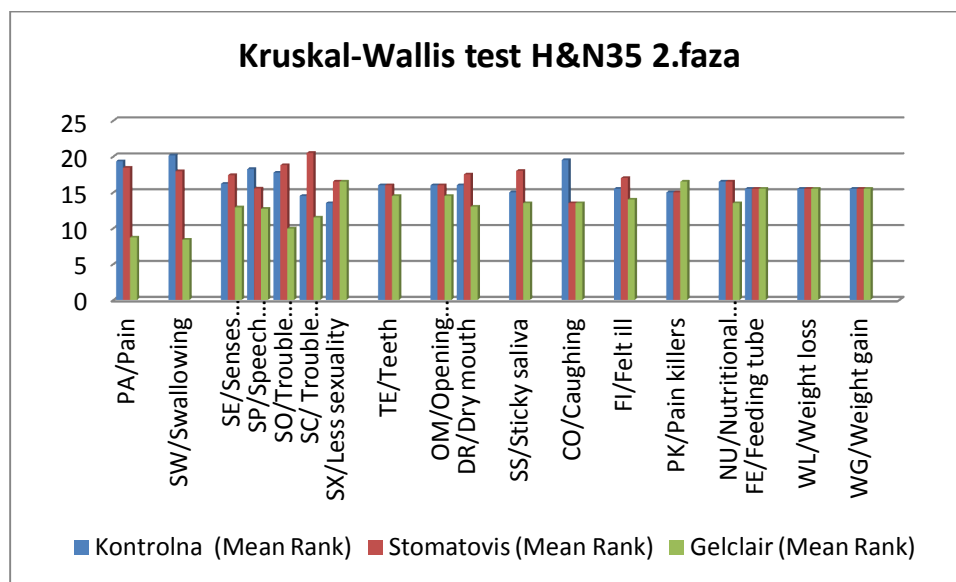


Tabela 36. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney test

H&N35 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
PA/Pain	10.75	10.25	p=0.838
SW/Swallowing	11.40	9.60	p=0.450
SO/Trouble with social eating	10.35	10.65	p=0.905

Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 2.fazi ispitivanja upitnika H&N35 u pogledu bola, gutanja i hranjenja pred drugim ljudima.

Grafikon 37. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney test

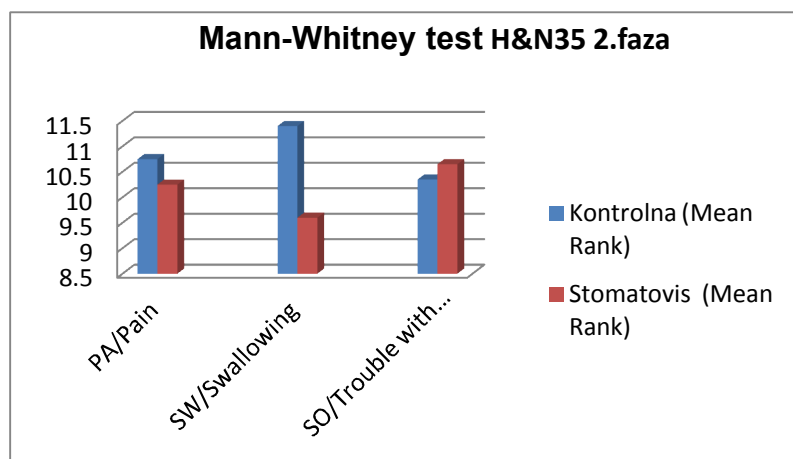


Tabela 37. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney test

H&N35 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	14.10	6.90	p*=0.004
SW/Swallowing	14.25	6.75	p*=0.003
SO/Trouble with social eating	12.90	8.10	p=0.057

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 2.fazi ispitivanja upitnika H&N35 u pogledu bola i gutanja.

Grafikon 38. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney test

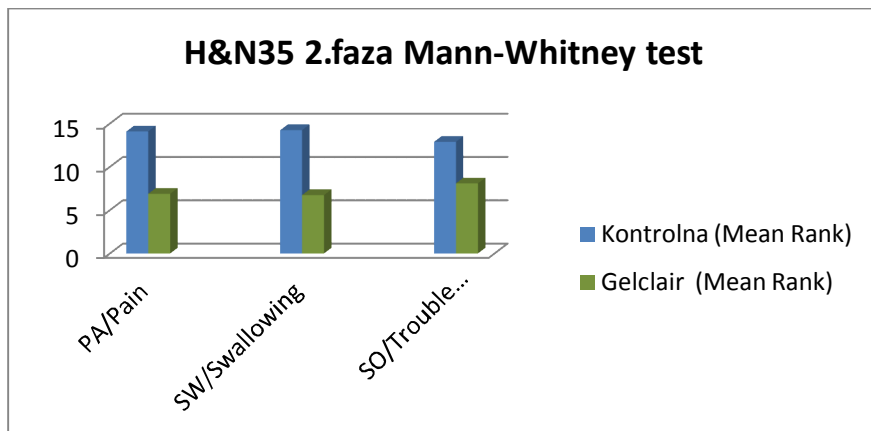
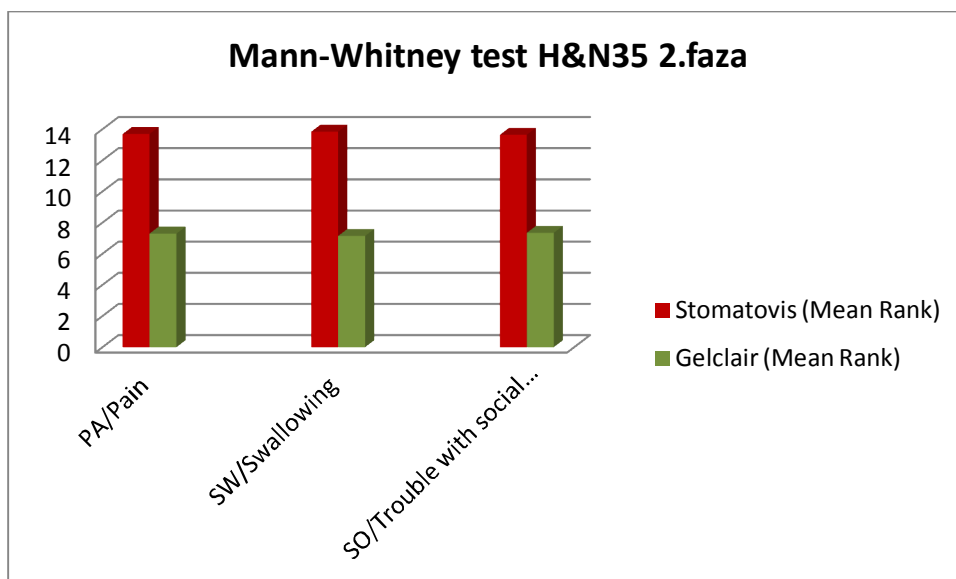


Tabela 38. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney test

H&N35 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	13.70	7.30	p*=0.011
SW/Swallowing	13.85	7.15	p*=0.007
SO/Trouble with social eating	13.65	7.35	p*=0.013

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 2.fazi ispitivanja upitnika H&N35 u pogledu bola, gutanja i hranjenja pred drugim ljudima.

Grafikon 39. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 2.faza, Mann-Whitney test



Rezultati ukazuju da su u 2. fazi ispitivanja kvaliteta života H&N35 upitnika, ispitanici gelclair grupe su imali manje bolova, lakše su gutali hranu, imali manje problema hranjenju pred drugim ljudima u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu ispitanika. Postoji statistički značajna razlika između gelclair i kontrolne kao i gelclair i stomatovis grupe, dok takvih razlika nema između kontrolne i stomatovis grupe.

Tabela 39. QLQ H&N35 2.faza - Mean, Median, St.Deviation za sve 3 grupe ispitanika

QLQ H&N35 2. faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
PA/Pain	Mean	41.66	40.00	30.00
	St.Deviation	7.85	7.65	7.02
	Median	41.66	41.67	25.00
SW/Swallowing	Mean	61.66	60.00	47.50
	St.Deviation	8.05	7.65	9.66
	Median	66.67	58.33	41.67
SE/Senses problem	Mean	51.66	53.33	44.99
	St.Deviation	16.57	15.31	8.05
	Median	50.00	50.00	50.00
SP/Speech problems	Mean	50.00	45.55	41.11
	St.Deviation	55.56	17.72	11.77
	Median	10.80	44.44	38.88
SO/Trouble with social eating	Mean	61.66	63.33	49.16
	St.Deviation	14.80	12.54	7.29
	Median	66.66	66.67	50.00
SC/ Trouble with social contact	Mean	50.66	63.99	48.00
	St.Deviation	23.13	14.12	11.24
	Median	60.00	70.00	40.00
SX/Less sexuality	Mean	93.33	100.00	100.00
	St.Deviation	14.05	0.00	0.00
	Median	100.00	100.00	100.00
TE/Teeth	Mean	3.33	3.33	0.00
	St.Deviation	10.53	10.53	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
OM/Opening mouth	Mean	70.00	70.00	66.67
	St.Deviation	10.53	10.53	0.00
	Median	66.67	66.67	66.67
DR/Dry mouth	Mean	86.66	90.00	80.00
	St.Deviation	17.21	16.09	17.21
	Median	100.00	100.00	66.67
SS/Sticky saliva	Mean	76.66	83.33	73.33
	St.Deviation	16.09	17.56	14.05
	Median	66.67	83.33	66.67
CO/Caughing	Mean	56.66	43.33	43.33
	St.Deviation	16.01	16.10	16.10
	Median	66.67	33.33	33.33
FI/Felt ill	Mean	50.00	53.33	46.66
	St.Deviation	17.57	17.21	17.21
	Median	50.00	66.67	33.33
PK/Pain killers	Mean	50.00	50.00	60.00
	St.Deviation	52.70	52.70	51.63
	Median	50.00	50.00	100.00
NU/Nutritional	Mean	20.00	20.00	0.00

supplements	St.Deviation	42.16	42.16	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
FE/Feeding tube	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
WL/Weight loss	Mean	100.00	100.00	100.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	100.00	100.00	100.00
WG/Weight gain	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00

Grafikon 40. QLQ H&N35 upitnik 2.faza - (Mean Score) za sve 3 grupe ispitanika

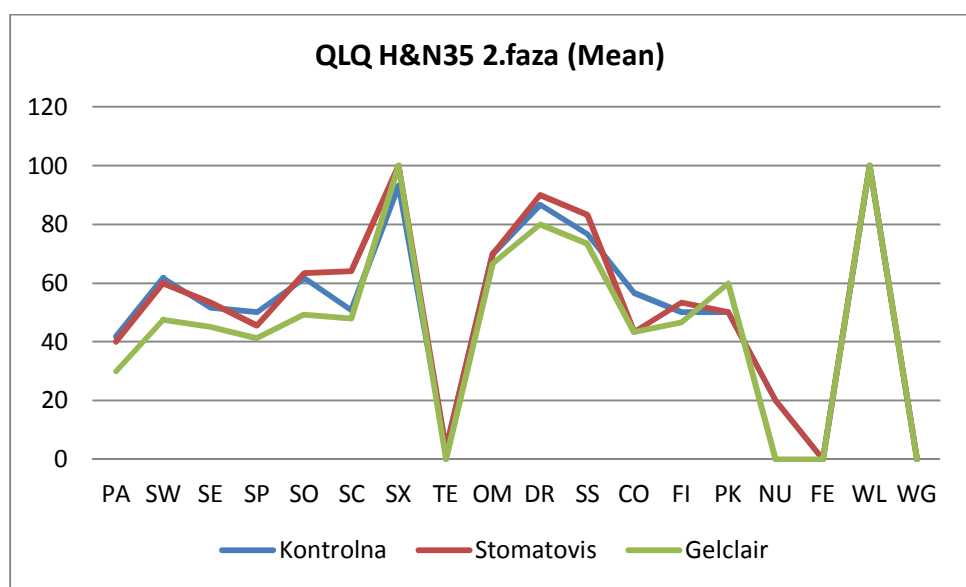


Tabela 40. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 3.faza

H&N35 3.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	19.55	17.20	9.75	p*=0.030
SW/Swallowing	18.85	18.15	9.50	p*=0.022
SE/Senses problem	15.35	17.75	13.40	p=0.517
SP/Speech problems	18.30	17.50	10.70	p=0.094
SO/Trouble with social eating	15.85	20.05	10.60	p=0.052
SC/ Trouble with social contact	14.60	19.55	12.35	p=0.167
SX/Less sexuality	13.50	16.50	16.50	p=0.126
TE/Teeth	18.00	15.00	13.50	p=0.362

OM/Opening mouth	16.00	19.00	11.50	p=0.083
DR/Dry mouth	15.50	18.50	12.50	p=0.089
SS/Sticky saliva	18.50	15.50	12.50	p=0.200
CO/Caughing	15.90	18.70	11.90	p=0.133
FI/Felt ill	18.65	17.60	10.25	p*=0.047
PK/Pain killers	17.50	14.50	14.50	p=0.517
NU/Nutritional supplements	16.50	16.50	13.50	p=0.328
FE/Feeding tube	15.50	15.50	15.50	p=1.000
WL/Weight loss	15.50	15.50	15.50	p=1.000
WG/Weight gain	15.50	15.50	15.50	p=1.000

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja H&N35 upitnika u pogledu bola, gutanja i ličnog osećanja stanja bolesti.

Grafikon 41. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) H&N35 3.faza

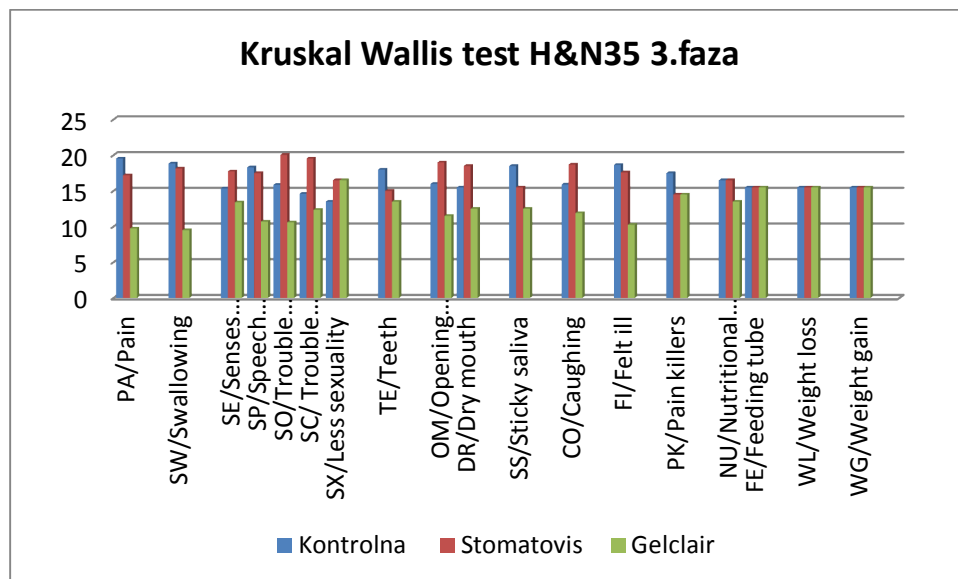


Tabela 41. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney test

H&N35 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
PA/Pain	11.50	9.50	p=0.440
SW/Swallowing	10.90	10.10	p=0.744
FI/Felt ill	10.90	10.10	p=0.744

Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja upitnika H&N35 u pogledu bola, gutanja i ličnog osećanja stanja bolesti.

Grafikon 42. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney test

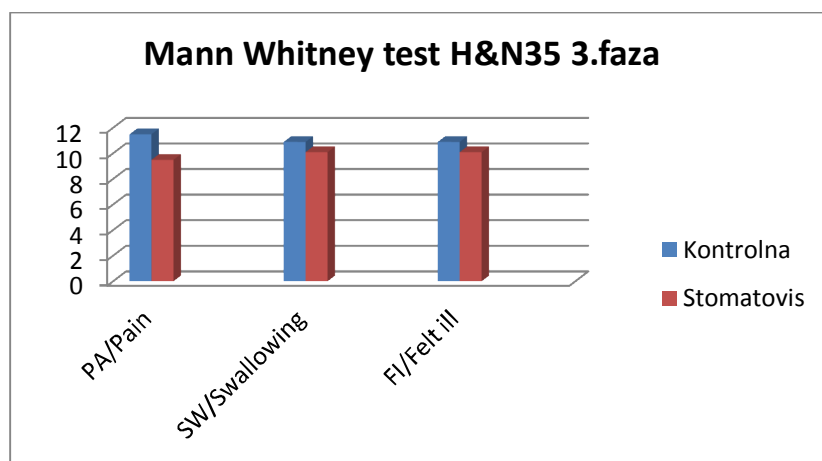


Tabela 42. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney test

H&N35 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	13.55	7.45	p*=0.020
SW/Swallowing	13.45	7.55	p*=0.020
FI/Felt ill	13.25	7.75	p*=0.027

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja upitnika H&N35 u pogledu bola, gutanja i ličnog osećanja stanja bolesti.

Grafikon 43. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney test

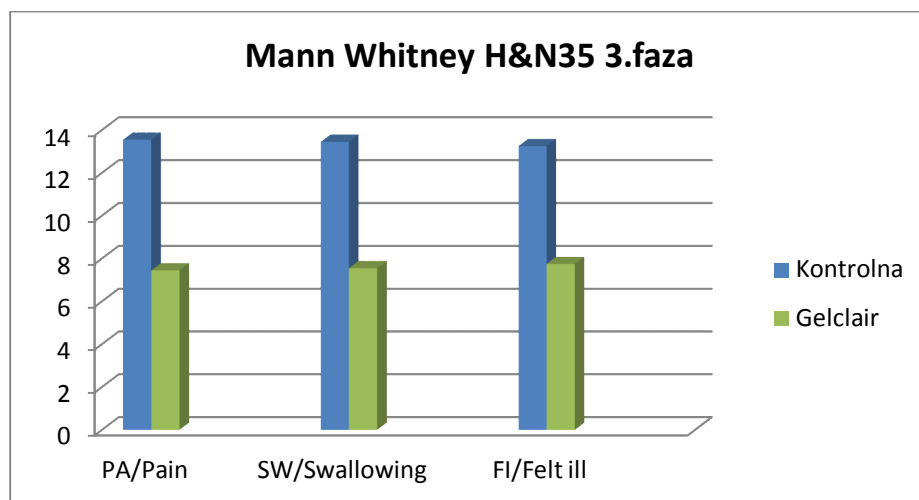


Tabela 43. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney test

H&N35 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
PA/Pain	13.20	7.80	p*=0.033
SW/Swallowing	13.55	7.45	p*=0.017
FI/Felt ill	13.00	8.00	p*=0.042

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja upitnika H&N35 u pogledu bola, gutanja i ličnog osećanja stanja bolesti.

Grafikon 44. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe H&N35 3.faza, Mann-Whitney test

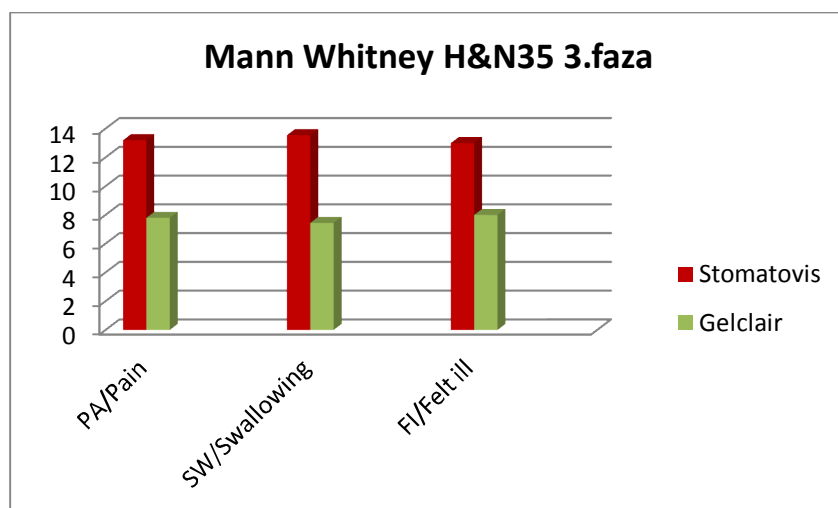
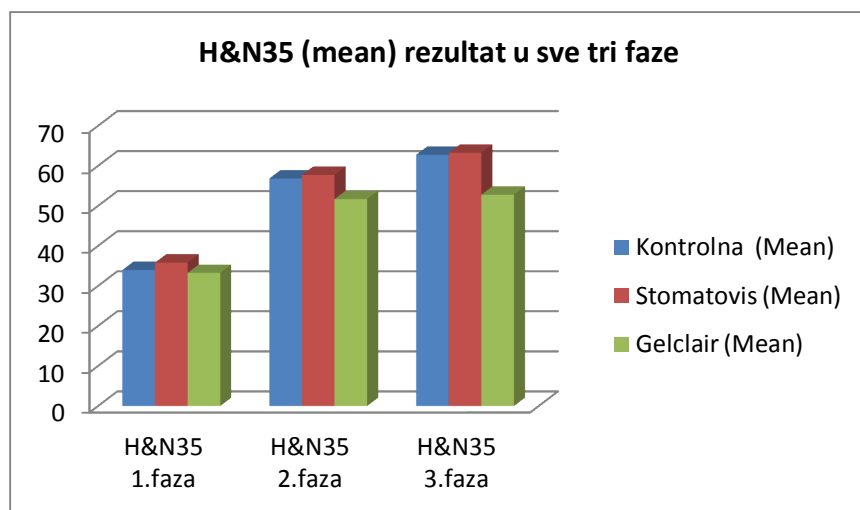




Tabela 44. Odnos vrednosti H&N35 upitnika između faza

	Grupa ispitanika		
	Kontrolna (Mean)	Stomatovis (Mean)	Gelclair (Mean)
H&N35 1.faza	34.03	35.87	33.28
H&N35 2.faza	56.88	57.75	51.71
H&N35 3.faza	62.79	63.30	52.82

Grafikon 45. H&N35 (mean) rezultat u sve tri faze



Grafikon 46. Razlika između faza H&N35 u okviru grupa

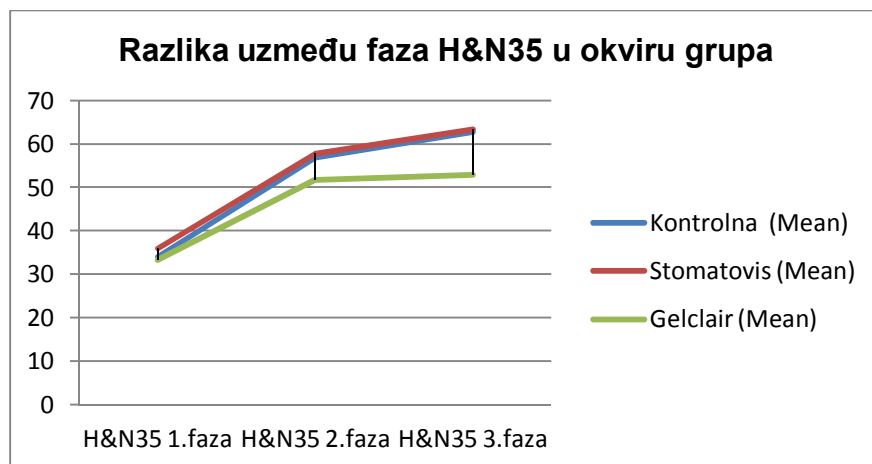


Tabela 45. Wilcoxon-test razlika između faza upitnika H&N35 u okviru grupa

Test Statistics <sup>b</sup>				
Grupa ispitanika		H&N35 2.faza - H&N35 1.faza	H&N35 3.faza - H&N35 1.faza	H&N35 3.faza - H&N35 2.faza
Kontrolna	Z	-7.310 <sup>a</sup>	-7.152 <sup>a</sup>	-4.302 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000
Stomatovis	Z	-6.729 <sup>a</sup>	-6.330 <sup>a</sup>	-4.924 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000
Gel-clair	Z	-6.407 <sup>a</sup>	-5.572 <sup>a</sup>	-1.460 <sup>a</sup>
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.144

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

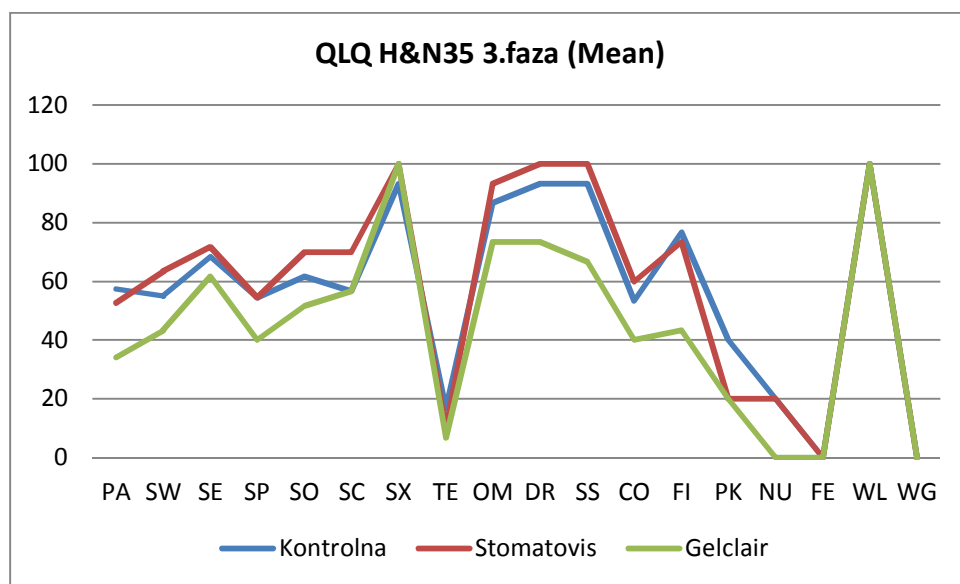
Wilcoxon-ovim testom utvrđena je statistički značajna razlika između faza upitnika H&N35 u okviru Kontrolne i Stomatovis grupe, i razlika između 1. i 2., 1. i 3.faze ali ne i između 2. i 3. faze ispitivanja u Gelclair grupi.

Tabela 46. QLQ H&N35 3.faza - Mean, Median, St.Deviation za sve 3 grupe ispitanika

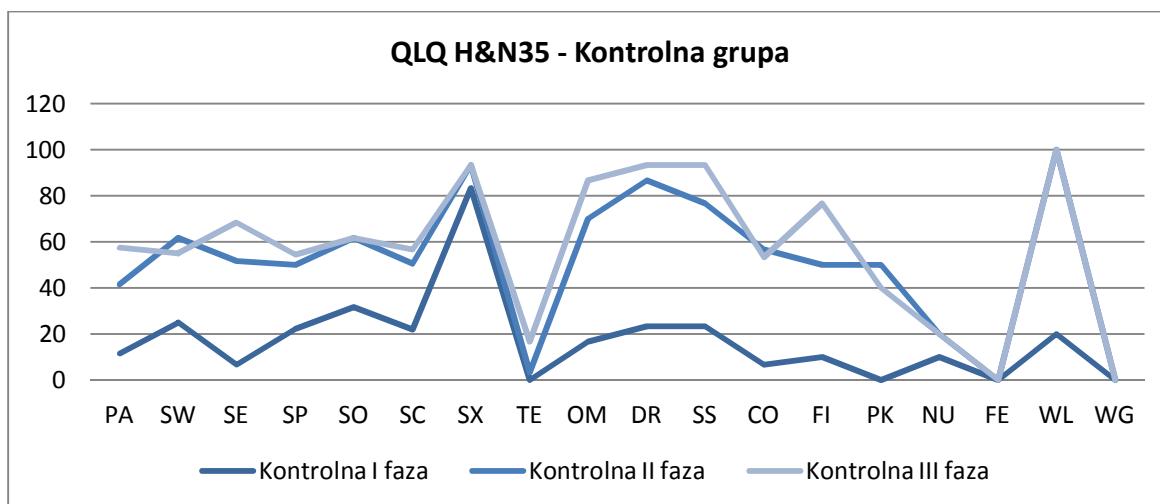
QLQ H&N35 3. faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
PA/Pain	Mean	57.50	53.33	40.83
	St.Deviation	16.40	11.91	9.17
	Median	62.50	50.00	41.67
SW/Swallowing	Mean	58.33	56.66	40.00
	St.Deviation	18.00	15.61	16.10
	Median	66.67	62.50	41.66
SE/Senses problem	Mean	68.33	71.66	61.66
	St.Deviation	14.59	19.32	20.86
	Median	66.67	75.00	58.33
SP/Speech problems	Mean	54.44	54.44	39.99
	St.Deviation	13.30	19.91	20.42
	Median	44.44	66.67	33.33
SO/Trouble with social eating	Mean	61.66	70.00	51.66
	St.Deviation	19.32	20.10	11.65
	Median	66.66	70.83	50.00
SC/ Trouble with social contact	Mean	56.66	70.00	56.66
	St.Deviation	26.15	18.65	12.27
	Median	66.67	80.00	60.00
SX/Less sexuality	Mean	93.33	100.00	100.00
	St.Deviation	14.05	0.00	0.00
	Median	100.00	100.00	100.00
TE/Teeth	Mean	16.66	9.99	6.66
	St.Deviation	17.56	16.09	14.05
	Median	16.66	0.00	0.00

OM/Opening mouth	Mean	86.66	93.33	76.66
	St.Deviation	17.21	14.05	16.09
	Median	100.00	100.00	66.67
DR/Dry mouth	Mean	93.33	100.00	86.66
	St.Deviation	14.05	0.00	17.21
	Median	100.00	100.00	100.00
SS/Sticky saliva	Mean	93.33	86.66	80.00
	St.Deviation	14.05	17.21	17.21
	Median	100.00	100.00	66.67
CO/Caughing	Mean	53.33	60.00	40.00
	St.Deviation	17.21	14.05	26.29
	Median	66.67	66.67	33.33
FI/Felt ill	Mean	76.66	73.33	50.00
	St.Deviation	27.44	26.29	17.57
	Median	83.33	66.67	50.00
PK/Pain killers	Mean	40.00	20.00	20.00
	St.Deviation	51.63	42.16	42.16
	Median	0.00	0.00	0.00
NU/Nutritional supplements	Mean	20.00	20.00	0.00
	St.Deviation	42.16	42.16	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
FE/Feeding tube	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00
WL/Weight loss	Mean	100.00	100.00	100.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	100.00	100.00	100.00
WG/Weight gain	Mean	0.00	0.00	0.00
	St.Deviation	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00

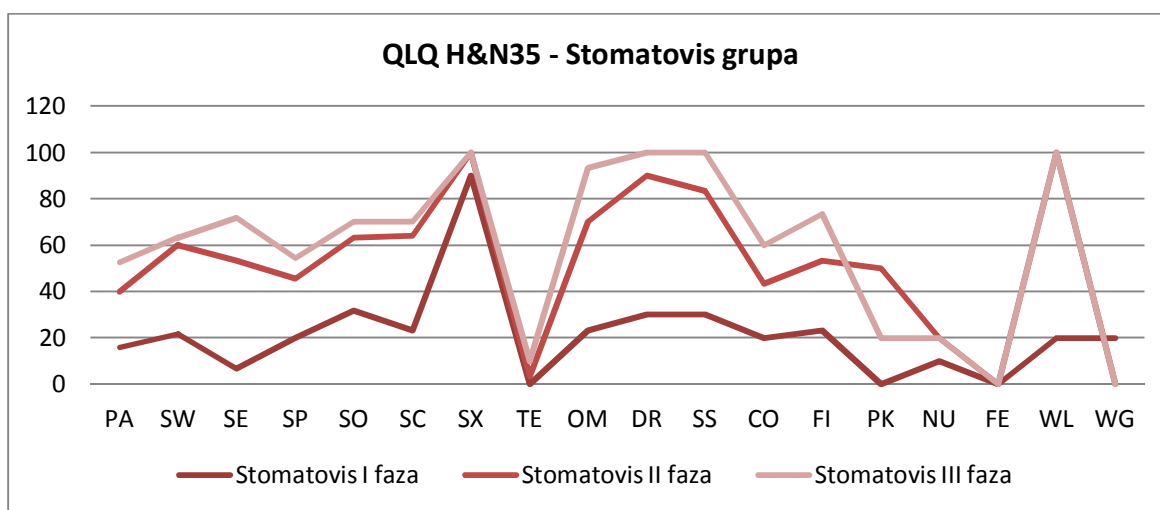
Grafikon 47. QLQ H&N35 upitnik 3.faza - (Mean Score) za sve 3 grupe ispitanika



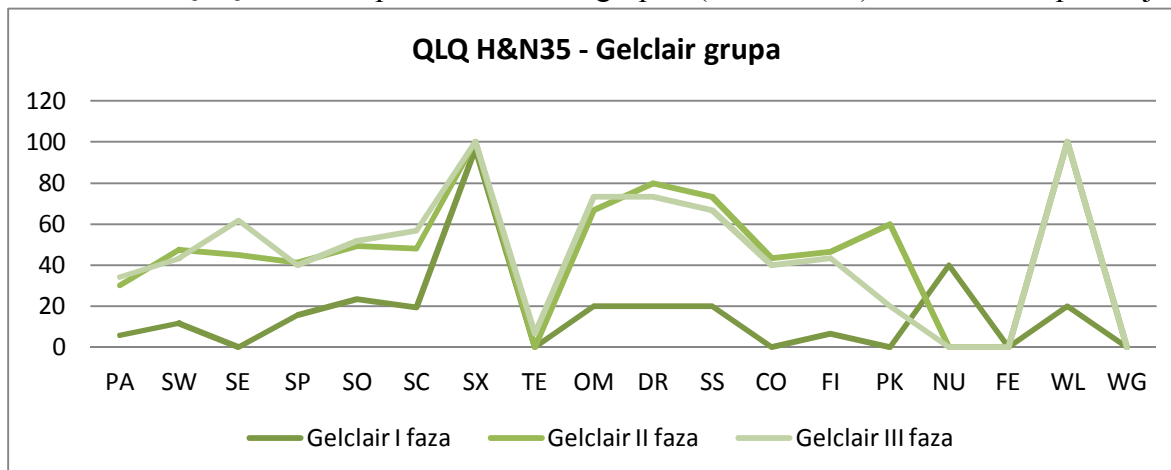
Grafikon 48. QLQ H&N35 upitnik - Kontrolna grupa - (Mean Score)za sve 3 fazeispitivanja



Grafikon 49. QLQ H&N35 upitnik - Stomatovis grupa - (Mean Score)za sve 3 faze ispitivanja



Grafikon 50. QLQ H&N35 upitnik - Gelclair grupa - (Mean Score)za sve 3 fazeispitivanja



### 5.2.5. OHIP upitnik

Tabela 47. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 1.faza

OHIP 1.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
1.pitanje	15.30	15.40	15.80	p=0.990
2.pitanje	13.50	18.50	14.50	p=0.332
3.pitanje	13.50	18.50	14.50	p=0.332
4.pitanje	18.00	16.50	12.00	p=0.182
5.pitanje	18.75	14.05	13.70	p=0.282
6.pitanje	18.00	16.50	12.00	p=0.182
7.pitanje	17.95	14.50	14.05	p=0.472
8.pitanje	16.50	16.40	13.60	p=0.559
9.pitanje	15.80	11.90	18.80	p=0.182
10.pitanje	12.35	19.10	15.05	p=0.162
11.pitanje	15.10	15.10	16.30	p=0.902
12.pitanje	14.55	15.70	16.25	p=0.899
13.pitanje	16.35	14.60	15.55	p=0.901
14.pitanje	16.40	16.95	13.15	p=0.458
15.pitanje	13.40	16.80	16.30	p=0.526
16.pitanje	17.05	17.95	11.50	p=0.157
17.pitanje	16.45	18.65	11.40	p=0.098
18.pitanje	16.80	17.75	11.95	p=0.158
19.pitanje	18.25	16.75	11.50	p=0.151
20.pitanje	19.00	15.60	11.90	p=0.154

Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu odgovora u ovoj fazi ispitivanja OHIP upitnika.

Grafikon 51. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 1.faza

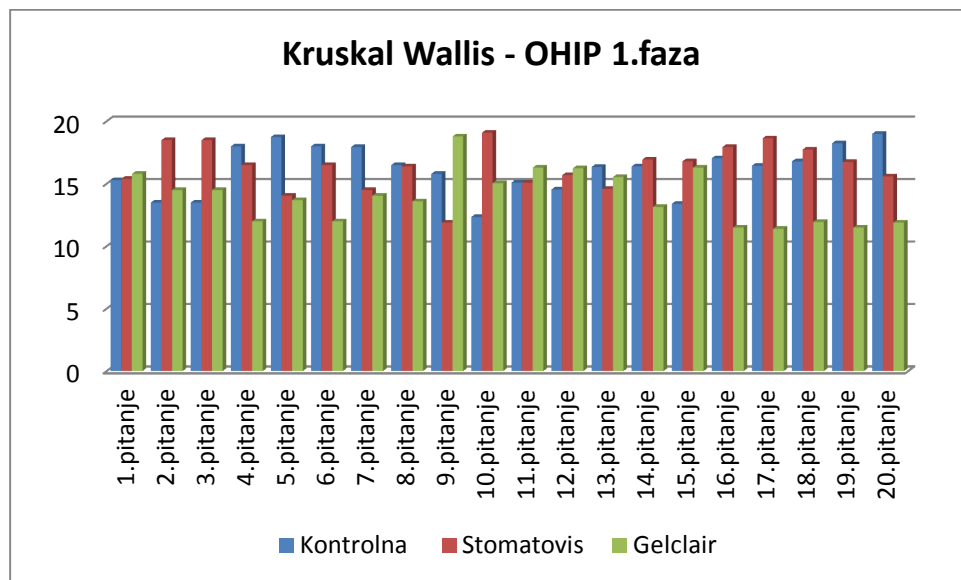


Tabela 48. OHIP 1.faza - Mean, St.Deviation, Median

OHIP 1.faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
1.pitanje	Mean	3.80	3.80	3.90
	St.Deviation	1.03	0.78	0.99
	Median	4.00	4.00	3.50
2.pitanje	Mean	1.70	2.20	1.80
	St.Deviation	0.67	0.78	0.78
	Median	2.00	2.00	2.00
3.pitanje	Mean	1.70	2.20	1.80
	St.Deviation	0.67	0.78	0.78
	Median	2.00	2.00	2.00
4.pitanje	Mean	1.60	1.50	1.20
	St.Deviation	0.51	0.52	0.42
	Median	2.00	1.50	1.00
5.pitanje	Mean	2.70	2.30	2.20
	St.Deviation	0.67	0.48	0.78
	Median	3.00	2.00	2.00
6.pitanje	Mean	1.60	1.50	1.20
	St.Deviation	0.51	0.52	0.42
	Median	2.00	1.50	1.00
7.pitanje	Mean	2.70	2.30	2.30
	St.Deviation	0.82	0.67	0.48
	Median	2.50	2.00	2.00
8.pitanje	Mean	2.00	2.00	1.80
	St.Deviation	0.00	0.47	0.78
	Median	2.00	2.00	2.00
9.pitanje	Mean	3.20	2.70	3.40
	St.Deviation	1.22	0.82	0.51
	Median	3.00	2.50	3.00
10.pitanje	Mean	4.40	4.90	4.60
	St.Deviation	0.69	0.56	0.69
	Median	4.00	5.00	4.50
11.pitanje	Mean	4.10	4.10	4.20
	St.Deviation	0.56	0.56	0.42
	Median	4.00	4.00	4.00
12.pitanje	Mean	3.60	3.70	3.80
	St.Deviation	0.96	0.82	1.13
	Median	3.50	4.00	3.50
13.pitanje	Mean	3.90	3.70	3.80
	St.Deviation	0.99	1.16	1.54
	Median	4.00	3.50	4.00
14.pitanje	Mean	2.30	2.40	2.20
	St.Deviation	0.48	0.84	1.03
	Median	2.00	2.00	2.00
15.pitanje	Mean	1.20	1.50	1.40
	St.Deviation	0.42	0.70	0.51
	Median	1.00	1.00	1.00
16.pitanje	Mean	1.90	2.00	1.40
	St.Deviation	0.73	0.81	0.51
	Median	2.00	2.00	1.00
17.pitanje	Mean	1.70	1.70	1.20
	St.Deviation	0.94	0.48	0.42

	Median	1.50	2.00	1.00
18.pitanje	Mean	1.60	1.50	1.10
	St.Deviation	0.96	0.52	0.31
	Median	1.00	1.50	1.00
19.pitanje	Mean	2.20	2.00	1.50
	St.Deviation	0.91	0.81	0.52
	Median	2.00	2.00	1.50
20.pitanje	Mean	2.90	2.50	2.20
	St.Deviation	0.73	0.97	0.63
	Median	3.00	3.00	2.00

Grafikon 52. OHIP - Score (Mean)

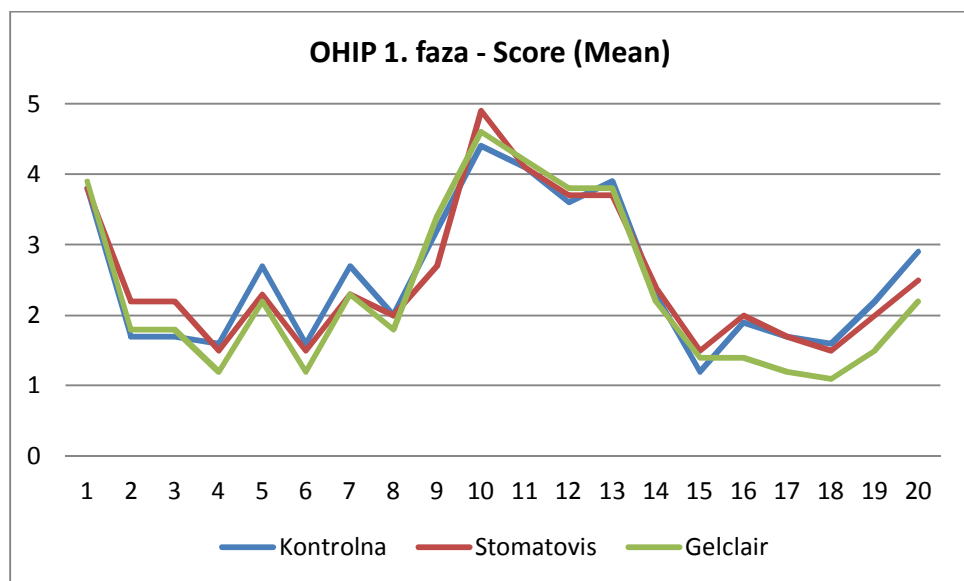


Tabela 49. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 2.faza

OHIP 2.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
1.pitanje	15.35	17.95	13.20	p=0.407
2.pitanje	13.10	19.25	14.15	p=0.158
3.pitanje	13.50	18.50	14.50	p=0.332
4.pitanje	19.55	17.55	9.40	p*=0.007
5.pitanje	19.20	11.85	15.45	p=0.092
6.pitanje	19.40	18.00	9.10	p*=0.005
7.pitanje	18.00	15.00	13.50	p=0.444
8.pitanje	18.45	15.75	12.30	p=0.202
9.pitanje	18.70	17.70	10.10	p*=0.038
10.pitanje	19.80	17.00	9.70	p*=0.012
11.pitanje	19.45	17.30	9.75	p*=0.017
12.pitanje	19.75	17.45	9.30	p*=0.009
13.pitanje	22.30	13.65	10.55	p*=0.005

14.pitanje	19.60	14.20	12.70	p=0.125
15.pitanje	16.60	14.75	15.15	p=0.867
16.pitanje	17.05	17.95	11.50	p=0.157
17.pitanje	16.45	18.65	11.40	p=0.098
18.pitanje	16.80	17.75	11.95	p=0.158
19.pitanje	17.80	15.85	12.85	p=0.405
20.pitanje	18.45	17.10	10.95	p=0.080

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 2.fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora na pitanja koja se odnose na: bolne senzacija u ustima(4.), bolna mesta u ustima(6.), svesnost problema u vezi proteza(9.), izbegavanja uzimanja pojedine hrane zbog problema sa protezama (10.), nezadovoljavajuću ishranu (11.), nemogućnosti hranjenja (12.) i prekidanje obroka u toku hranjenja(13).

Grafikon 53. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 2.faza

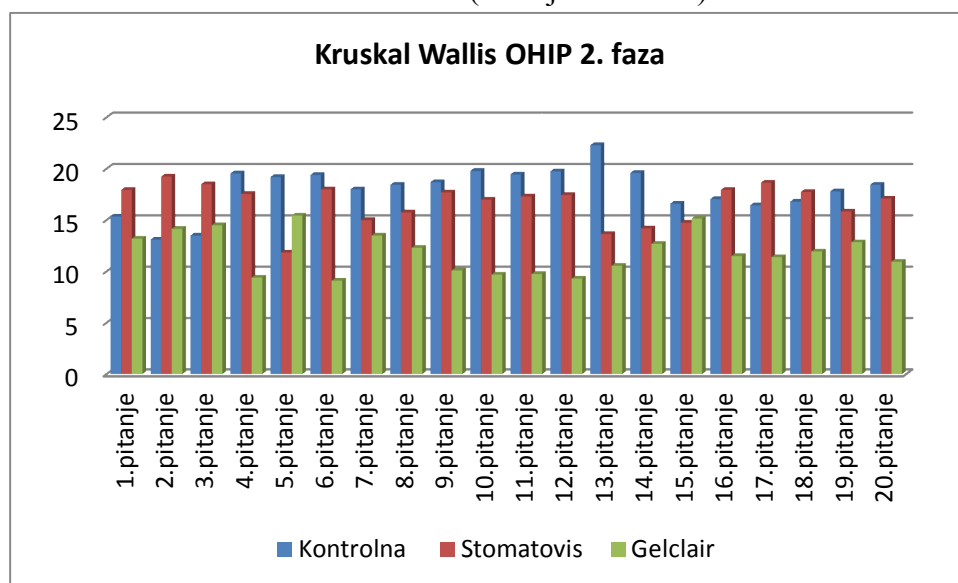


Tabela 50. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney test

OHIP 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
4.pitanje	11.05	9.95	p=0.582
6.pitanje	11.00	10.00	p=0.661
9.pitanje	10.60	10.40	p=0.936
10.pitanje	11.50	9.50	p=0.374
11.pitanje	11.15	9.85	p=0.557
12.pitanje	11.25	9.75	p=0.522
13.pitanje	13.30	7.70	p*=0.023



Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kontrolne i stomatovis u 2.fazi ispitivanja upitnika OHIP u pogledu odgovora na 13. pitanje koje se odnosi na prekidanje obroka zbog problema sa protezama.

Grafikon 54. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney test

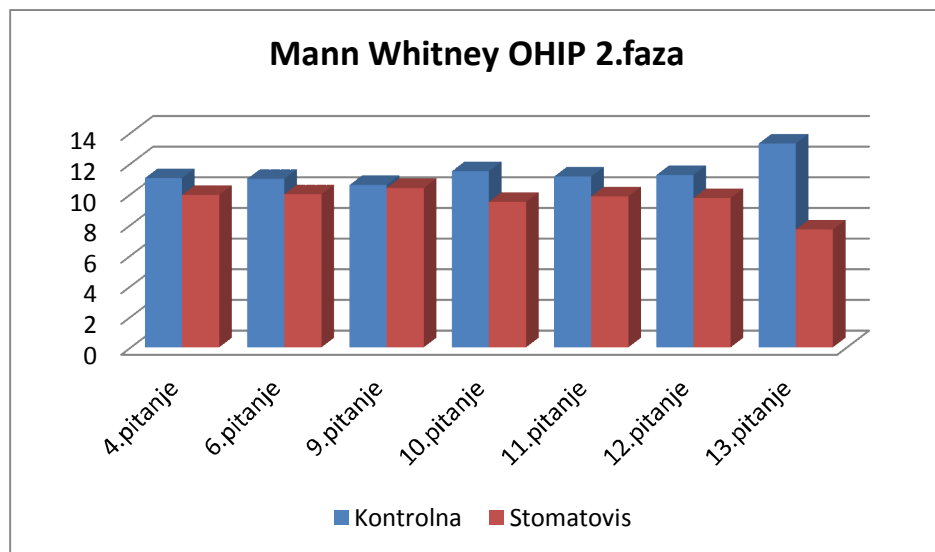


Tabela 51. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney test

OHIP 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
4.pitanje	14.00	7.00	p*=0.002
6.pitanje	13.90	7.10	p*=0.003
9.pitanje	13.60	7.40	p*=0.010
10.pitanje	13.80	7.20	p*=0.006
11.pitanje	13.80	7.20	p*=0.006
12.pitanje	14.00	7.00	p*=0.003
13.pitanje	14.50	6.50	p*=0.001

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kontrolne i gelclair u 2.fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora na pitanja koja se odnose na: bolne senzacija u ustima(4.), bolna mesta u ustima(6.), svesnost problema u vezi proteza(9.), izbegavanja uzimanja pojedine hrane zbog problema sa protezama (10.), nezadovoljavajuću ishranu (11.), nemogućnosti hranjenja (12.) i prekidanje obroka u toku hranjenja(13).

Grafikon 55. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney test

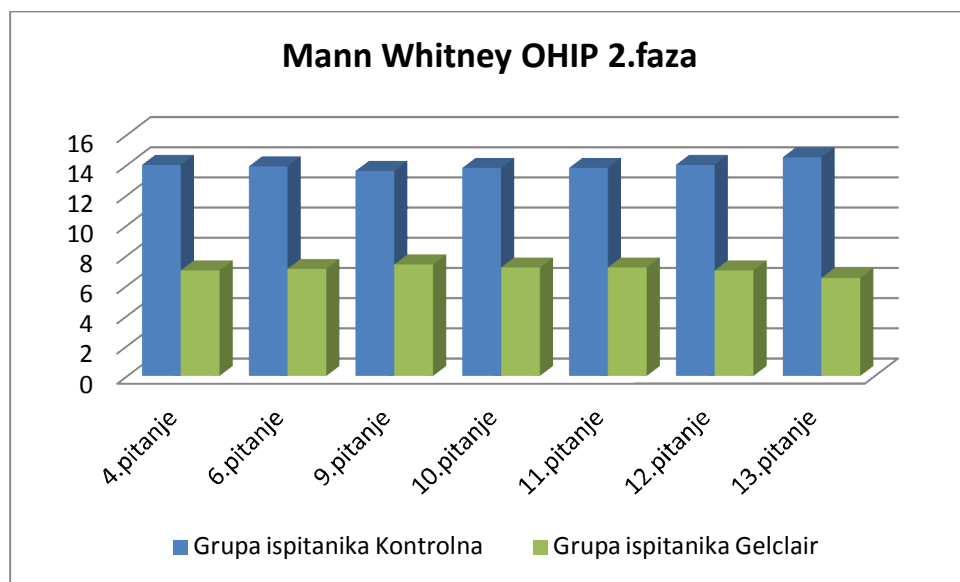


Tabela 52. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney test

OHIP 2.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
4.pitanje	13.10	7.90	p*=0.025
6.pitanje	13.50	7.50	p*=0.007
9.pitanje	12.80	8.20	p=0.062
10.pitanje	13.00	8.00	p*=0.030
11.pitanje	12.95	8.05	p*=0.042
12.pitanje	13.20	7.80	p*=0.024
13.pitanje	11.45	9.55	p=0.440

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa stomatovis i gelclair u 2.fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora na pitanja koja se odnose na: bolne senzacija u ustima(4.), bolna mesta u ustima(6.), svesnost problema u vezi proteza(9.), izbegavanja uzimanja pojedine hrane zbog problema sa protezama (10.), nezadovoljavajuću ishranu (11.), nemogućnosti hranjenja (12.) i prekidanje obroka u toku hranjenja(13).

Grafikon 56. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 2.faza, Mann-Whitney test

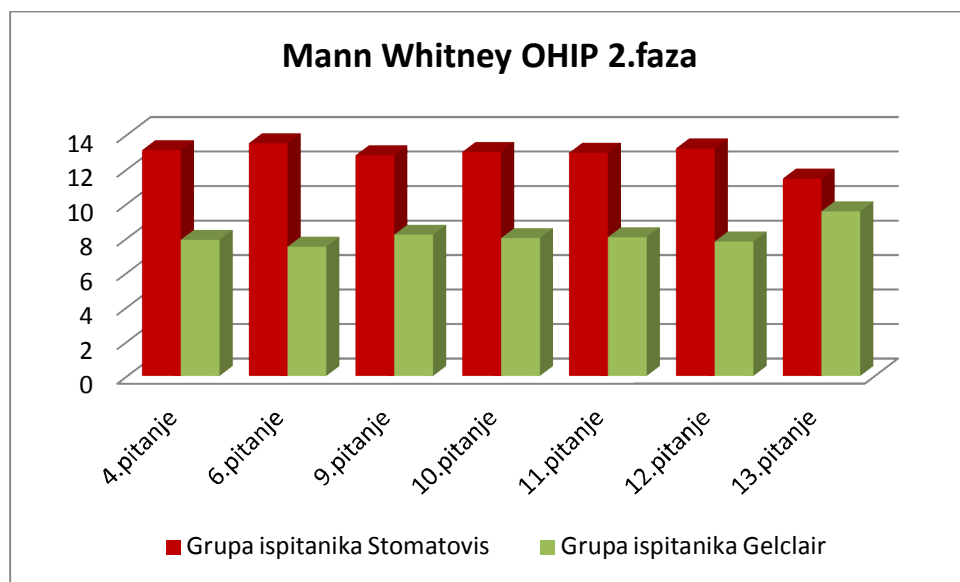


Tabela 53. OHIP 2.faza - Mean, St.Deviation, Median

OHIP 2.faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
1.pitanje	Mean	4.50	4.70	4.30
	St.Deviation	0.85	0.48	0.67
	Median	4.50	5.00	4.00
2.pitanje	Mean	2.60	3.10	2.70
	St.Deviation	0.51	0.56	0.67
	Median	3.00	3.00	3.00
3.pitanje	Mean	1.70	2.20	1.80
	St.Deviation	0.67	0.78	0.78
	Median	2.00	2.00	2.00
4.pitanje	Mean	3.90	3.80	3.20
	St.Deviation	0.31	0.63	0.42
	Median	4.00	4.00	3.00
5.pitanje	Mean	4.40	3.80	4.10
	St.Deviation	0.51	0.63	0.56
	Median	4.00	4.00	4.00
6.pitanje	Mean	4.60	4.50	3.80
	St.Deviation	0.51	0.52	0.42
	Median	5.00	4.50	4.00
7.pitanje	Mean	4.40	4.10	4.00
	St.Deviation	0.51	0.87	0.66
	Median	4.00	4.00	4.00
8.pitanje	Mean	4.30	4.10	3.80
	St.Deviation	0.82	0.31	0.63
	Median	4.50	4.00	4.00
9.pitanje	Mean	4.20	4.20	3.40
	St.Deviation	0.63	1.03	0.51
	Median	4.00	4.00	3.00
10.pitanje	Mean	4.70	4.50	3.90
	St.Deviation	0.48	0.52	0.56

	Median	5.00	4.50	4.00
11.pitanje	Mean	4.70	4.50	3.90
	St.Deviation	0.48	0.70	0.56
	Median	5.00	5.00	4.00
12.pitanje	Mean	3.50	3.30	2.60
	St.Deviation	0.52	0.67	0.51
	Median	3.50	3.00	3.00
13.pitanje	Mean	3.60	2.70	2.40
	St.Deviation	0.51	0.94	0.69
	Median	4.00	3.00	2.50
14.pitanje	Mean	2.90	2.50	2.30
	St.Deviation	0.56	0.70	0.67
	Median	3.00	2.00	2.00
15.pitanje	Mean	2.30	2.20	2.20
	St.Deviation	2.50	0.91	0.63
	Median	0.82	2.00	2.00
16.pitanje	Mean	2.90	3.00	2.40
	St.Deviation	0.73	0.81	0.51
	Median	3.00	3.00	2.00
17.pitanje	Mean	2.70	2.70	2.20
	St.Deviation	0.94	0.48	0.42
	Median	2.50	3.00	2.00
18.pitanje	Mean	2.50	2.50	2.10
	St.Deviation	0.70	0.52	0.31
	Median	2.00	2.50	2.00
19.pitanje	Mean	2.40	2.10	1.80
	St.Deviation	1.07	0.87	0.63
	Median	2.00	2.00	2.00
20.pitanje	Mean	2.70	2.60	2.10
	St.Deviation	0.48	0.84	0.56
	Median	3.00	3.00	2.00

Grafikon 57. OHIP 2.faza - Score (Mean)

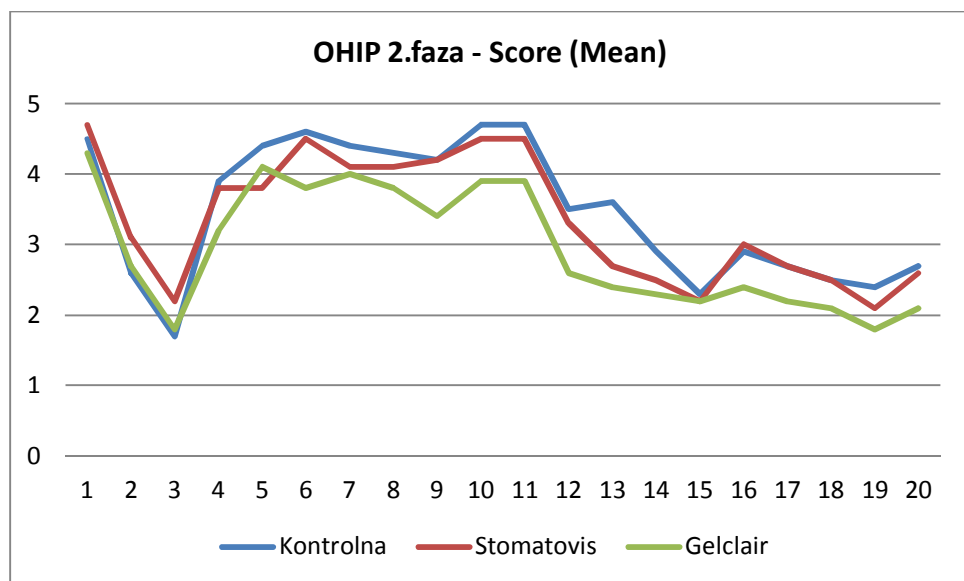


Tabela 54. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 3.faza

OHIP 3.faza	Grupa ispitanika			Kruskal - Wallis Test
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
1.pitanje	19.10	16.40	11.00	p=0.075
2.pitanje	18.70	13.90	13.90	p=0.336
3.pitanje	20.00	13.80	12.70	p=0.097
4.pitanje	21.65	15.95	8.90	p*=0.002
5.pitanje	20.00	13.75	12.75	p=0.114
6.pitanje	19.90	17.65	8.95	p*=0.009
7.pitanje	18.70	14.40	13.40	p=0.330
8.pitanje	20.60	12.20	13.70	p=0.063
9.pitanje	19.90	13.75	12.85	p=0.112
10.pitanje	19.60	13.65	13.25	p=0.165
11.pitanje	19.70	14.40	12.40	p=0.093
12.pitanje	19.35	15.40	11.75	p=0.123
13.pitanje	20.60	14.30	11.60	p*=0.049
14.pitanje	18.45	18.25	9.80	p*=0.032
15.pitanje	19.45	13.75	13.30	p=0.179
16.pitanje	17.55	14.10	14.85	p=0.602
17.pitanje	19.00	17.20	10.30	p*=0.044
18.pitanje	17.40	13.90	15.20	p=0.612
19.pitanje	18.70	14.10	13.70	p=0.325
20.pitanje	21.40	16.65	8.45	p*=0.003

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora na pitanja koja se odnose na: bolne senzacija u ustima(4.), bolna mesta u ustima(6.), prekidanje obroka u toku hranjenja(13), uznemirenosti zbog problema sa protezama(14), toleranciju prema ukućanima(17) i subjektivnog utiska lošijeg života zbog problema sa protezama(20).

Grafikon 58. Kruskal - Wallis Test (srednje vrednosti) OHIP 3.faza

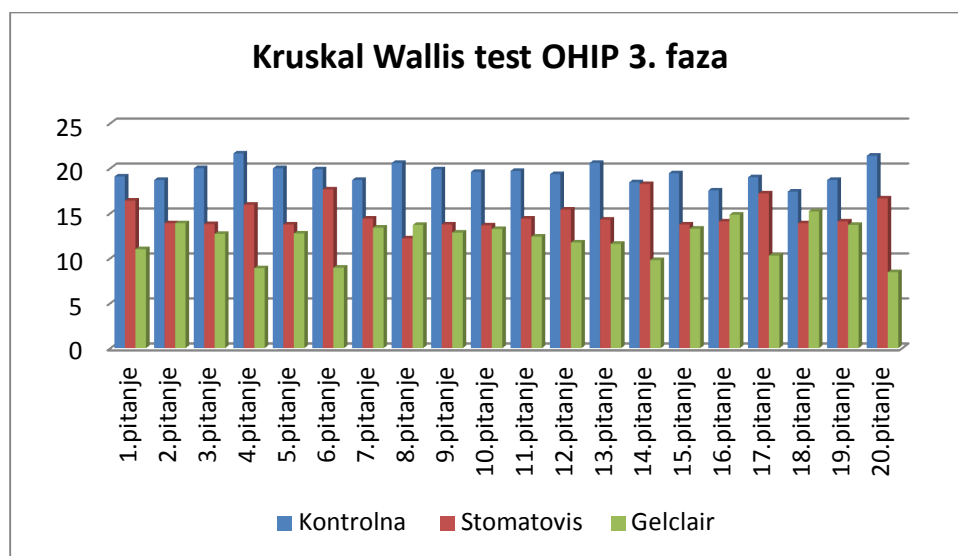


Tabela 55. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test

OHIP 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Stomatovis (Mean Rank)	
4.pitanje	12.80	8.20	p=0.054
6.pitanje	11.00	10.00	p=0.687
13.pitanje	12.70	8.30	p=0.076
14.pitanje	10.70	10.30	p=0.874
17.pitanje	11.25	9.75	p=0.538
20.pitanje	12.00	9.00	p=0.238

Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kontrolne i stomatovis u 3.fazi ispitivanja upitnika OHIP .

Grafikon 59. Upoređivanje Kontrolne i Stomatovis grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test

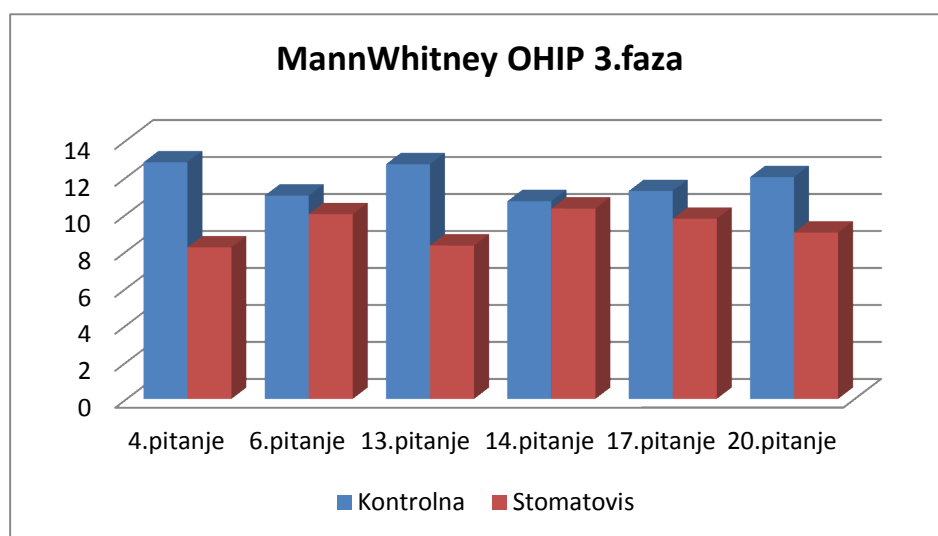


Tabela 56. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test

OHIP 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Kontrolna (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
4.pitanje	14.35	6.65	p*=0.002
6.pitanje	14.40	6.60	p*=0.002
13.pitanje	13.40	7.60	p*=0.020
14.pitanje	13.25	7.75	p*=0.028
17.pitanje	13.25	7.75	p*=0.028
20.pitanje	14.90	6.10	p*=0.001

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora na pitanja koja se odnose na: bolne senzacija u ustima(4.), bolna mesta u ustima(6.), prekidanje obroka u toku hranjenja(13), uznemirenosti zbog problema sa protezama(14), toleranciju prema ukućanima(17) i subjektivnog utiska lošijeg života zbog problema sa protezama(20).

Grafikon 60. Upoređivanje Kontrolne i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test

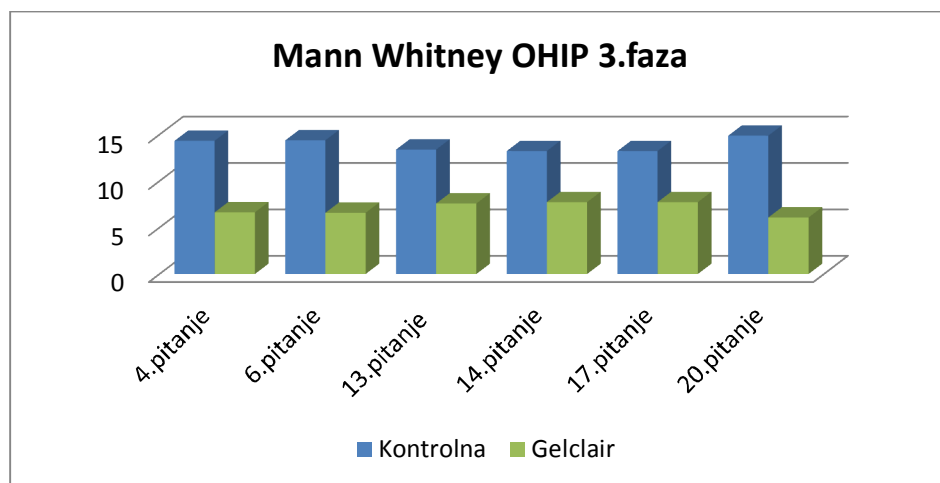


Tabela 57. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test

OHIP 3.faza	Grupa ispitanika		Mann-Whitney U
	Stomatovis (Mean Rank)	Gelclair (Mean Rank)	
4.pitanje	13.25	7.75	p*=0.021
6.pitanje	13.15	7.85	p*=0.034
13.pitanje	11.50	9.50	p=0.405
14.pitanje	13.45	7.55	p*=0.019
17.pitanje	12.95	8.05	p*=0.044
20.pitanje	13.15	7.85	p*=0.035

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u 3.fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora na pitanja koja se odnose na: bolne senzacija u ustima(4.), bolna mesta u ustima(6.), uznemirenosti zbog problema sa protezama(14), toleranciju prema ukućanima(17) i subjektivnog utiska lošijeg života zbog problema sa protezama(20).

Grafikon 61. Upoređivanje Stomatovis i Gelclair grupe OHIP 3.faza, Mann-Whitney test

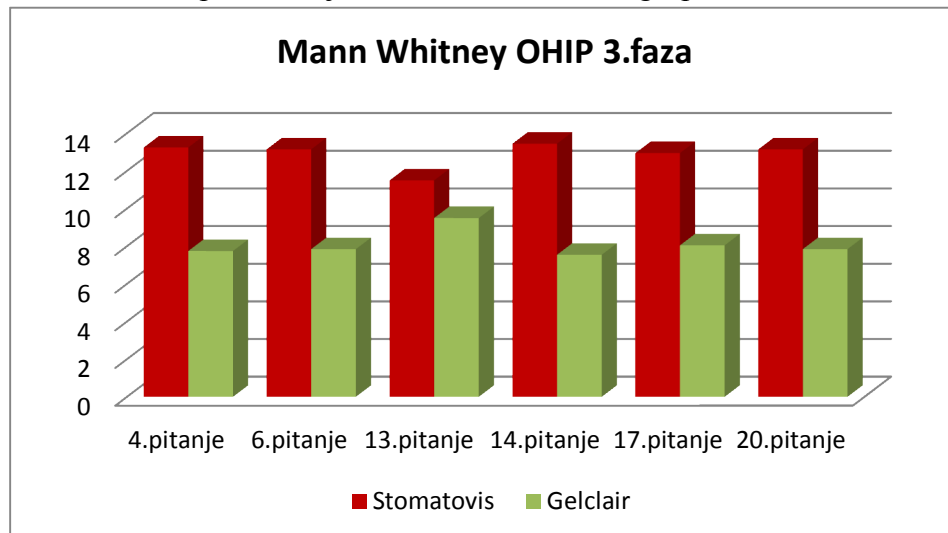


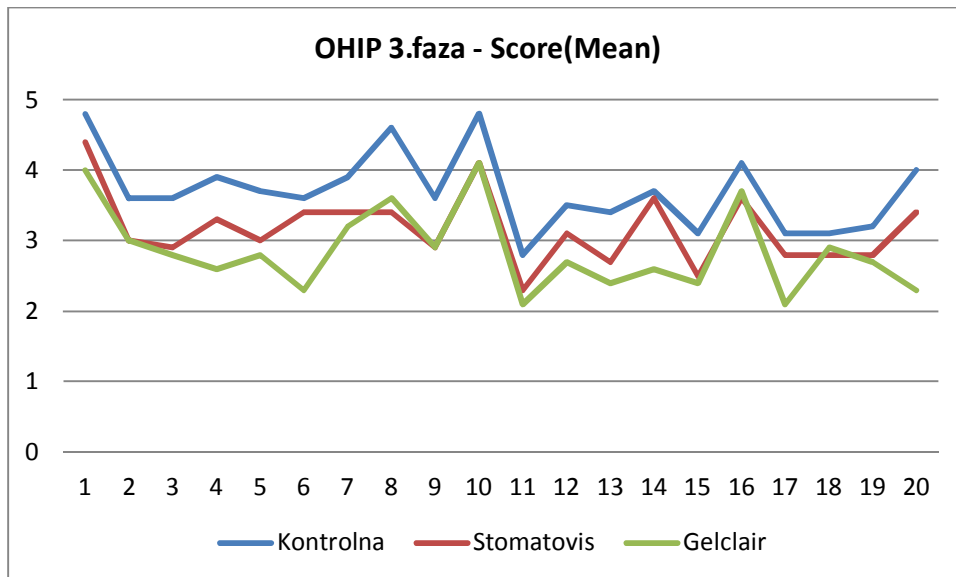
Tabela 58. OHIP 3.faza -Mean, St.Deviation, Median

OHIP 3.faza		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
1.pitanje	Mean	4.80	4.40	4.00
	St.Deviation	1.03	0.84	0.00
	Median	5.00	5.00	4.00
2.pitanje	Mean	3.60	3.00	3.00
	St.Deviation	0.84	0.94	0.94
	Median	3.00	3.00	3.00
3.pitanje	Mean	3.60	2.90	2.80
	St.Deviation	0.84	0.73	0.78
	Median	3.00	3.00	3.00
4.pitanje	Mean	3.90	3.30	2.60
	St.Deviation	0.73	0.48	0.69
	Median	4.00	3.00	2.50
5.pitanje	Mean	3.70	3.00	2.80
	St.Deviation	0.94	1.24	0.91
	Median	3.00	2.50	2.50
6.pitanje	Mean	3.60	3.40	2.30
	St.Deviation	0.51	1.17	0.82
	Median	4.00	3.50	2.00
7.pitanje	Mean	3.90	3.40	3.20
	St.Deviation	1.28	1.43	1.39
	Median	3.00	3.00	3.00
8.pitanje	Mean	4.60	3.40	3.60
	St.Deviation	1.07	1.07	1.17
	Median	5.00	3.00	3.50
9.pitanje	Mean	3.60	2.90	2.90
	St.Deviation	0.84	1.10	0.73
	Median	4.00	3.00	3.00
10.pitanje	Mean	4.80	4.10	4.10
	St.Deviation	1.13	0.87	0.56
	Median	5.00	4.00	4.00
11.pitanje	Mean	2.80	2.30	2.10
	St.Deviation	0.78	0.67	0.87
	Median	3.00	2.00	2.00
12.pitanje	Mean	3.50	3.10	2.70
	St.Deviation	0.85	1.10	0.94
	Median	3.00	3.00	2.50
13.pitanje	Mean	3.40	2.70	2.40
	St.Deviation	0.84	0.94	1.26
	Median	3.00	2.00	2.00
14.pitanje	Mean	3.70	3.60	2.60
	St.Deviation	1.05	0.84	0.84
	Median	3.50	4.00	3.00
15.pitanje	Mean	3.10	2.50	2.40
	St.Deviation	0.87	0.52	0.96
	Median	3.00	2.50	2.50
16.pitanje	Mean	4.10	3.60	3.70
	St.Deviation	0.87	1.17	0.67
	Median	4.00	3.50	4.00
17.pitanje	Mean	3.10	2.80	2.10
	St.Deviation	0.99	0.63	0.73

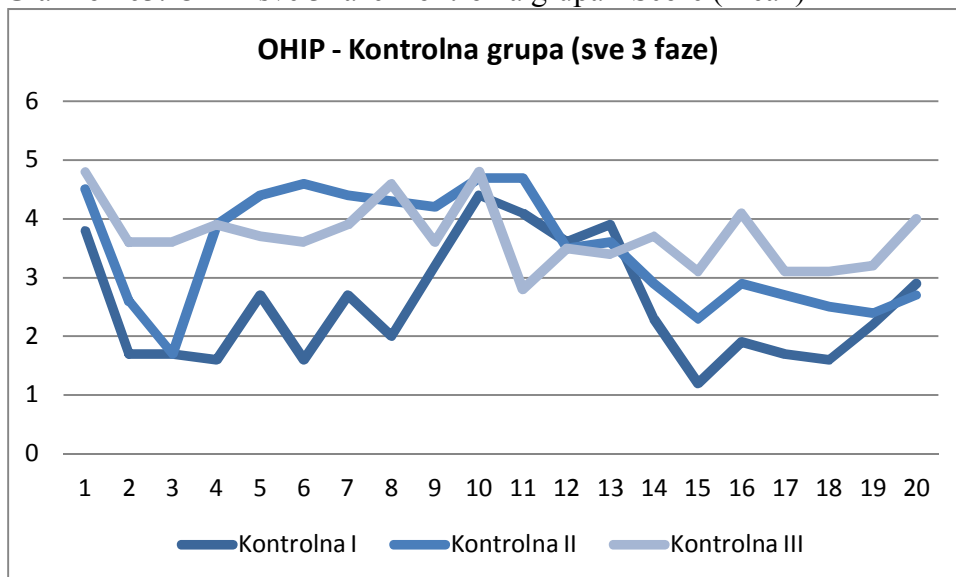


	Median	3.00	3.00	2.00
18.pitanje	Mean	3.10	2.80	2.90
	St.Deviation	0.73	0.78	0.56
	Median	3.00	3.00	3.00
19.pitanje	Mean	3.20	2.80	2.70
	St.Deviation	0.78	1.03	0.82
	Median	3.00	2.50	2.50
20.pitanje	Mean	4.00	3.40	2.30
	St.Deviation	0.81	1.17	0.67
	Median	4.00	3.50	2.00

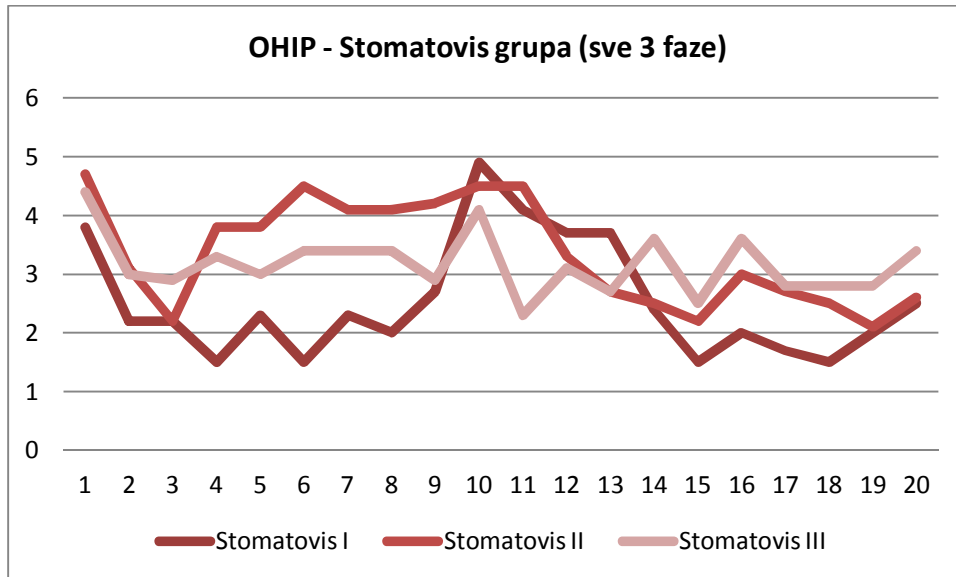
Grafikon 62. OHIP 3.faza -Score (Mean)



Grafikon 63. OHIP sve 3 faze Kontrolna grupa - Score (Mean)



Grafikon 64. OHIP sve 3 faze Stomatovis grupa - Score (Mean)



Grafikon 65. OHIP sve 3 faze Gelclair grupa - Score (Mean)

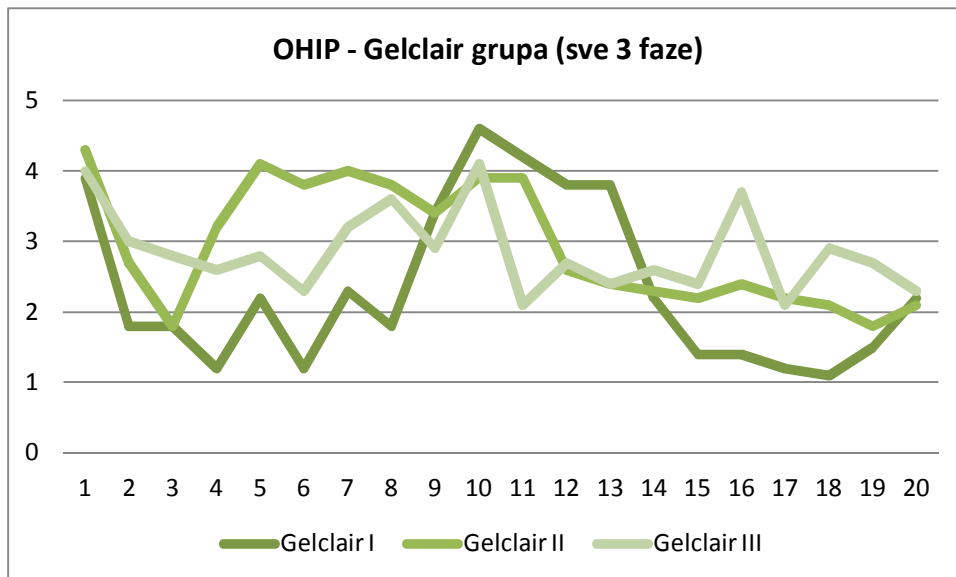


Tabela 59. Wilcoxon Signed Ranks Test

Grupa ispitanika	OHIP 1.faza/ OHIP 2.faza	OHIP 1.faza/ OHIP 3.faza	OHIP 2.faza /OHIP 3.faza
Kontrolna (Mean Rank)	5.50	5.50	6.08
<b>Wilcoxon Test</b>	<b>p*=0.005</b>	<b>p*=0.005</b>	<b>p=0.358</b>
Stomatovis (Mean Rank)	5.50	6.50	6.00
<b>Wilcoxon Test</b>	<b>p*=0.005</b>	<b>p*=0.012</b>	<b>p=0.332</b>
Gelclair (Mean Rank)	5.50	5.25	5.83
<b>Wilcoxon Test</b>	<b>p*=0.005</b>	<b>p*=0.021</b>	<b>p=0.306</b>

Postoji statistički značajna razlika između 1. i 2., 1. i 3. faze ispitivanja OHIP upitnika u okviru Kontrolne grupe ispitanika, dok razlika između 2. i 3. faze nije značajna.

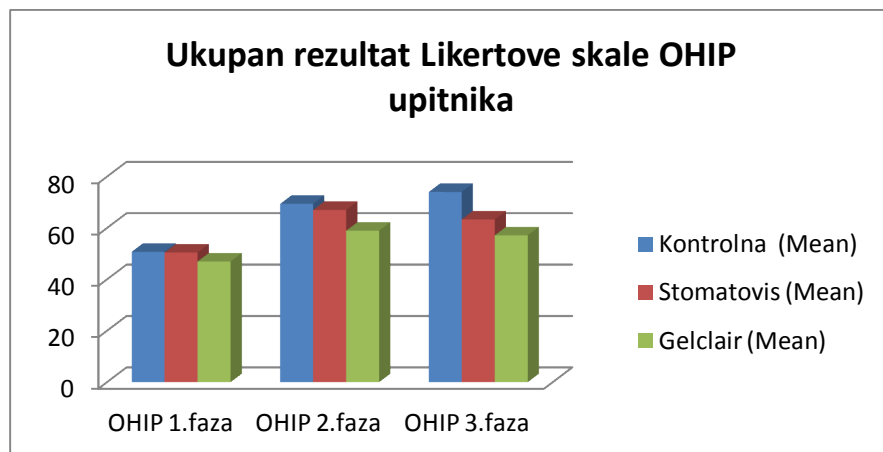
Postoji statistički značajna razlika između 1. i 2., 1. i 3. faze ispitivanja OHIP upitnika u okviru Stomatovis grupe ispitanika, dok razlika između 2. i 3. faze nije značajna.

Postoji statistički značajna razlika između 1. i 2., 1. i 3. faze ispitivanja OHIP upitnika u okviru Gelclair grupe ispitanika, dok razlika između 2. i 3. faze nije značajna.

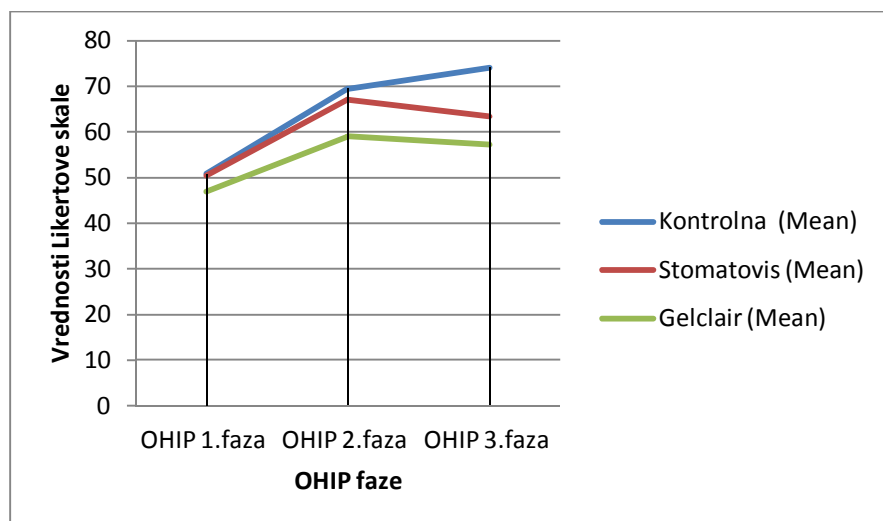
Tabela 60. Ukupan rezultat Likertove skale OHIP upitnika u sve 3 faze

	Grupa ispitanika		
	Kontrolna (Mean)	Stomatovis (Mean)	Gelclair (Mean)
OHIP 1.faza	50.8	50.5	47
OHIP 2.faza	69.5	67.1	59
OHIP 3.faza	74.1	63.4	57.2

Grafikon 66. Ukupan rezultat Likertove skale OHIP upitnika u sve 3 faze po grupama



Grafikon 67. Razlika između faza ispitivanja OHIP upitnika u okviru grupa

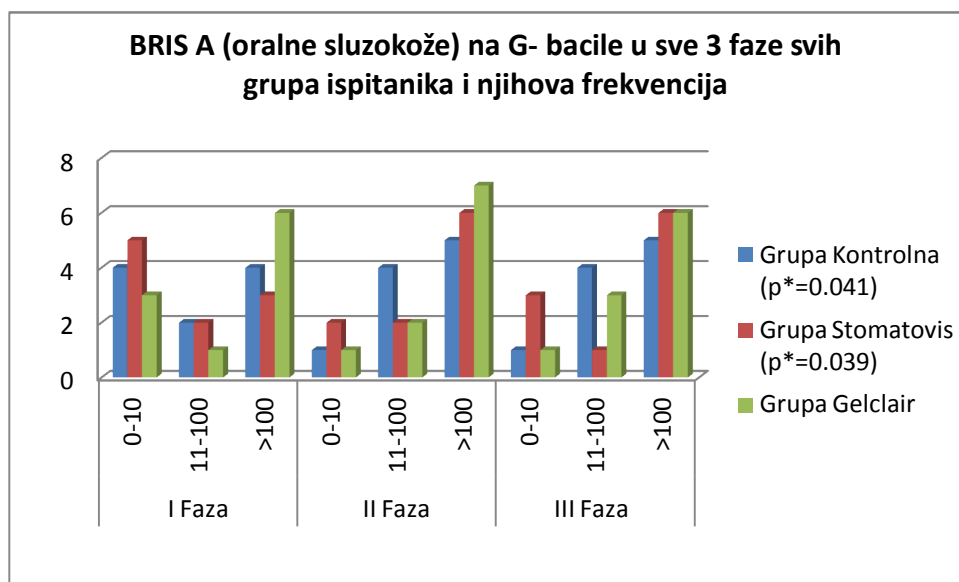


### 5.3. MIKROBIOLOŠKA ANALIZA

Tabela 61. Bris A (oralne sluzokože) za G-bacile u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	4 (40%)	5 (50%)	3 (30%)	p=0.740
	11-100	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	
	>100	4 (40%)	3 (30%)	6 (60%)	
II	0-10	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	p=0.766
	11-100	4 (40%)	2 (20%)	2 (20%)	
	>100	5 (50%)	6 (60%)	7 (70%)	
III	0-10	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)	p=0.483
	11-100	4 (40%)	1 (10%)	3 (30%)	
	>100	5 (50%)	6 (60%)	6 (60%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.041	p*=0.039	p=0.174	

Grafikon 68. Bris A (oralne sluzokože) - G-bacili



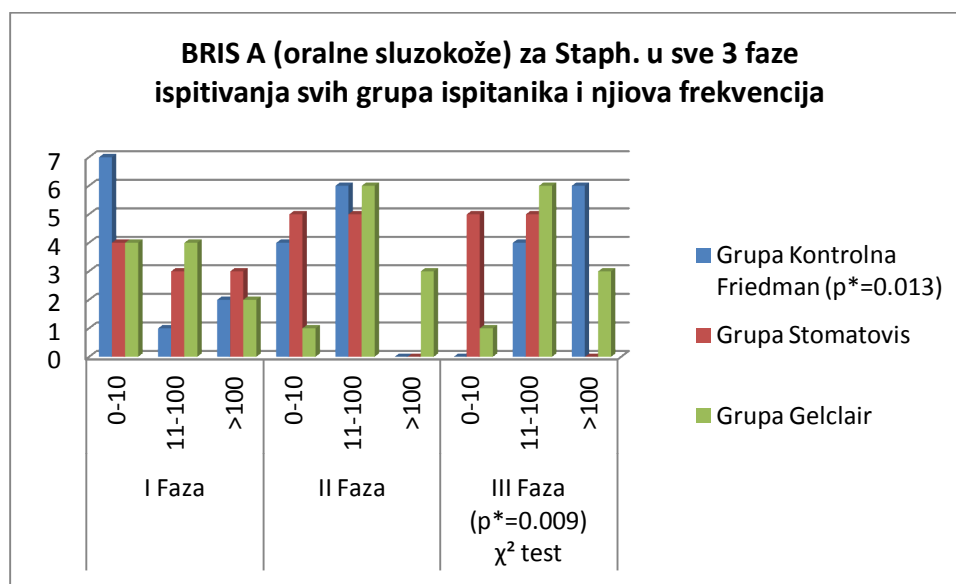
Nalaz briseva oralne sluzokože na gram negativne bakterije u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija gram negativnih bakterija izolovanih iz briseva (A) uzetih sa oralna sluzokože ispitanika *Kontrolne* i *Stomatovis* grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje broja gram negativnih bakterija tokom zračne terapije kod ispitanika *Kontrolne* i *Stomatovis* grupe.

Tabela 62. Bris A (oralne sluzokože) za Staph. u sve 3 faze ispitivanja svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	7 (70%)	4 (40%)	4 (40%)	p=0.519
	11-100	1 (10%)	3 (30%)	4 (40%)	
	>100	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	
II	0-10	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	p=0.069
	11-100	6 (60%)	5 (50%)	6 (60%)	
	>100	0 (0%)	0 (0%)	3 (30%)	
III	0-10	0 (0%)	5 (50%)	1 (10%)	p*=0.009
	11-100	4 (40%)	5 (50%)	6 (60%)	
	>100	6 (60%)	0 (0%)	3 (30%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.013	p=0.143	p=0.368	

Grafikon 69. Bris A (oralne sluzokože) - Staph.



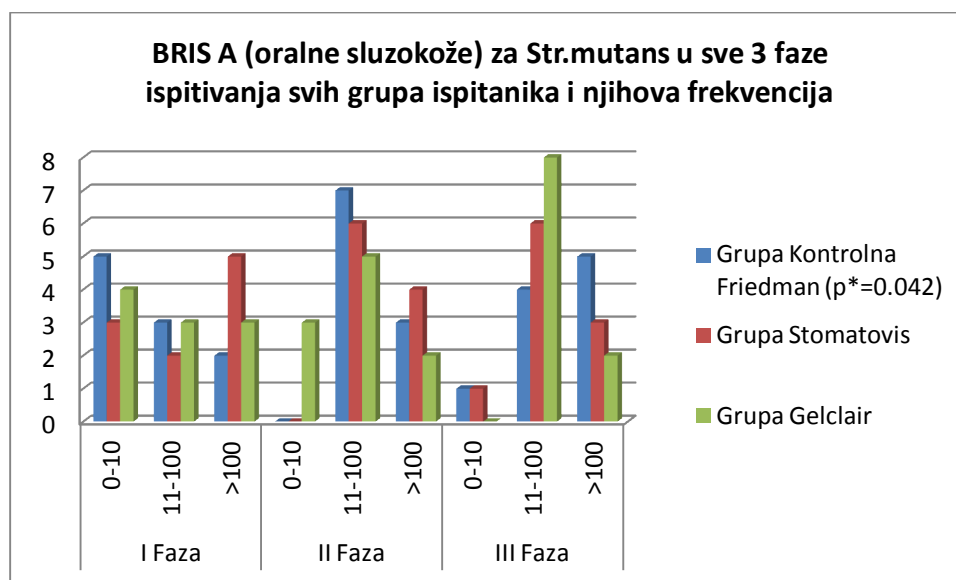
Nalaz briseva oralne sluzokože na stafilokokne bakterije između sve tri grupe ispitanika ukazuje na statistički značajne rezultate u povećanom broju ove vrste bakterija u 3. fazi zračne terapije. Nalazi ukazuju na veći broj ove vrste bakterije kod ispitanika *Kontrolne* grupe.

Frekvencija stafilokokne bakterije izolovane iz briseva (A) uzetih sa oralna sluzokože ispitanika *Kontrolne* grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje stafilokokne bakterije tokom zračne terapije kod ispitanika *Kontrolne* grupe.

Tabela 63. Bris A (oralne sluzokože) za Str.mutans u sve 3 faze ispitivanja svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	5 (50%)	3 (30%)	4 (40%)	p=0.708
	11-100	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	2 (20%)	5 (50%)	3 (30%)	
II	0-10	0 (0%)	0 (0%)	3 (30%)	p=0.136
	11-100	7 (70%)	6 (60%)	5 (50%)	
	>100	3 (30%)	4 (40%)	2 (20%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	p=0.443
	11-100	4 (40%)	6 (60%)	8 (80%)	
	>100	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.042	p=0.717	p=0.368	

Grafikon 70. Bris A (oralne sluzokože) - Str.mutans



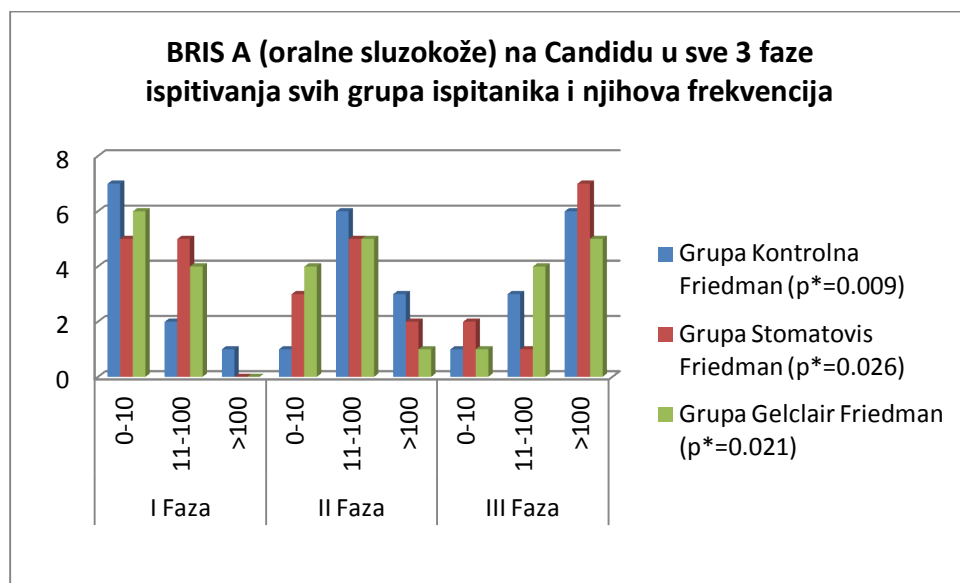
Nalaz briseva oralne sluzokože na Streptococcus mutans u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija bakterije Streptococcus mutans izolovane iz briseva (A) uzetih sa oralna sluzokože ispitanika *Kontrolne* grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje streptokokne bakterije tokom zračne terapije kod ispitanika *Kontrolne* grupe.

Tabela 64. Bris A (oralne sluzokože) za Candida u sve 3 faze ispitivanja svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	7 (70%)	5 (50%)	6 (60%)	p=0.462
	11-100	2 (20%)	5 (50%)	4 (40%)	
	>100	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
II	0-10	1 (10%)	3 (30%)	4 (40%)	p=0.579
	11-100	6 (60%)	5 (50%)	5 (50%)	
	>100	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	
III	0-10	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	p=0.630
	11-100	3 (30%)	1 (10%)	4 (40%)	
	>100	6 (60%)	7 (70%)	5 (50%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.009	p*=0.026	p*=0.021	

Grafikon 71. Bris A (oralne sluzokože) - Candida



Nalaz briseva oralne sluzokože na Candida albicans tokom sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

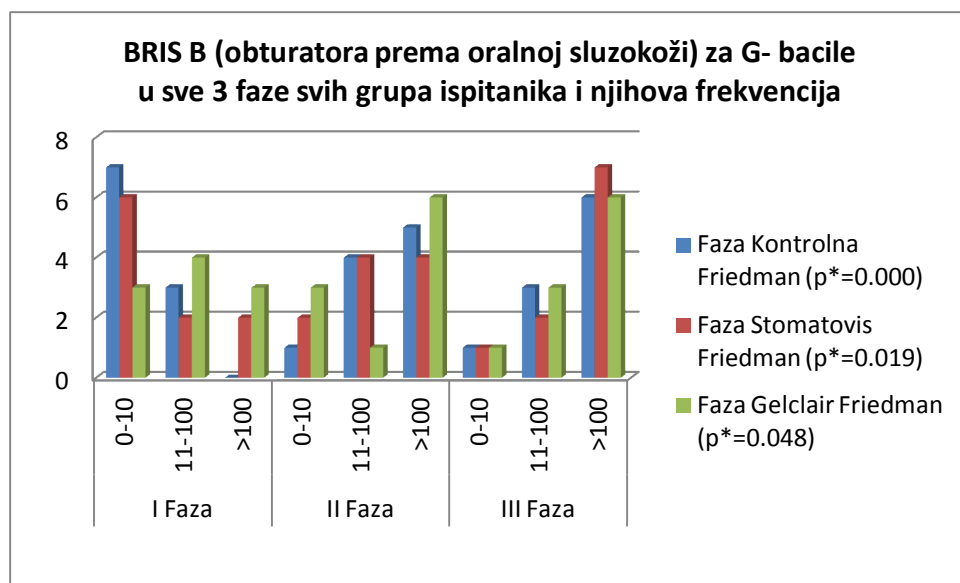
Frekvencija Candide izolovane iz briseva (A) uzetih sa oralna sluzokože ispitanika *Kontrolne*, *Stomatovis* i *Gelclair* grupe tokom sve3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje kolonija Candide tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.



Tabela 65. Bris B (obturator prema oral.sluzoži) za G-bacile u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	7 (70%)	6 (60%)	3 (30%)	p=0.278
	11-100	3 (30%)	2 (20%)	4 (40%)	
	>100	0 (0%)	2 (20%)	3 (30%)	
II	0-10	1 (10%)	2 (20%)	3 (30%)	p=0.493
	11-100	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)	
	>100	5 (50%)	4 (40%)	6 (60%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.986
	11-100	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	6 (60%)	7 (70%)	6 (60%)	
Značajnost-Friedman		p*=0.000	p*=0.019	p*=0.048	

Grafikon 72. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - G-bacili



Nalaz briseva dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, na gram negativne bakterije u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

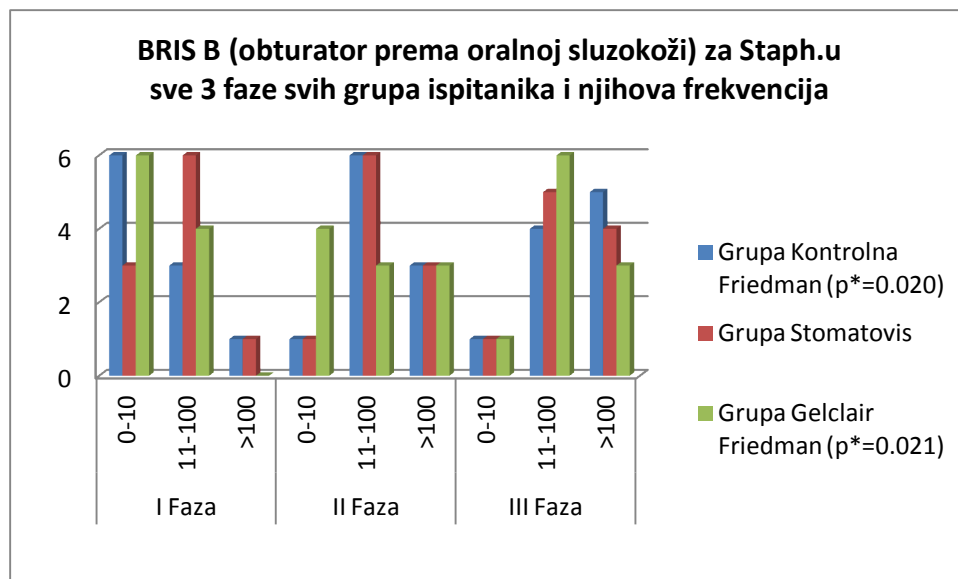
Frekvencija gram negativnih bakterija izolovanih iz briseva (B) uzetih sa dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, ispitanika *Kontrolne*, *Stomatovis* i *Gelclair* grupe tokom sve3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje

kolonija gram negativnih bakterija tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 66. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za Staph. u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	6 (60%)	3 (30%)	6 (60%)	p=0.513
	11-100	3 (30%)	6 (60%)	4 (40%)	
	>100	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	
II	0-10	1 (10%)	1 (10%)	4 (40%)	p=0.380
	11-100	6 (60%)	6 (60%)	3 (30%)	
	>100	3 (30%)	3 (30%)	3 (30%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.925
	11-100	4 (40%)	5 (50%)	6 (60%)	
	>100	5 (50%)	4 (40%)	3 (30%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.020	p=0.247	p*=0.021	

Grafikon 73. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - Staph.



Nalaz briseva dela površine obturacione ploče, koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, na stafilokokne bakterije, u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

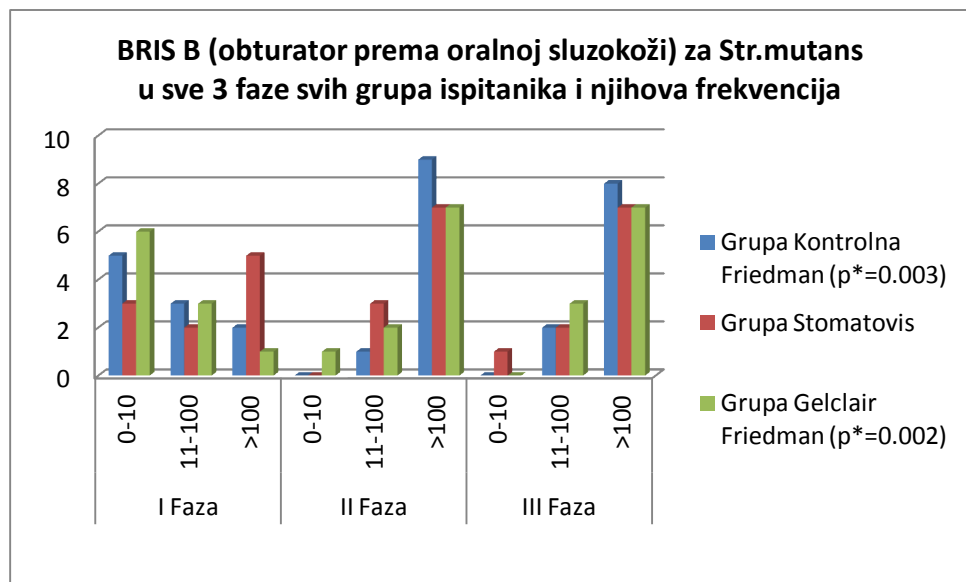
Frekvencija stafilokokne bakterije izolovane iz briseva (B) uzetih sa dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, ispitanika kontrolne i gelclair grupe kroz 3 faze

ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje stafilokokne bakterije tokom zračne terapije kod kontrolne i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 67. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za Str.mutans u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	5 (50%)	3 (30%)	6 (60%)	p=0.343
	11-100	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	2 (20%)	5 (50%)	1 (10%)	
II	0-10	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	p=0.501
	11-100	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	
	>100	9 (90%)	7 (70%)	7 (70%)	
III	0-10	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	p=0.667
	11-100	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	8 (80%)	7 (70%)	7 (70%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.003	p=0.422	p*=0.002	

Grafikon 74. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - Str.mutans



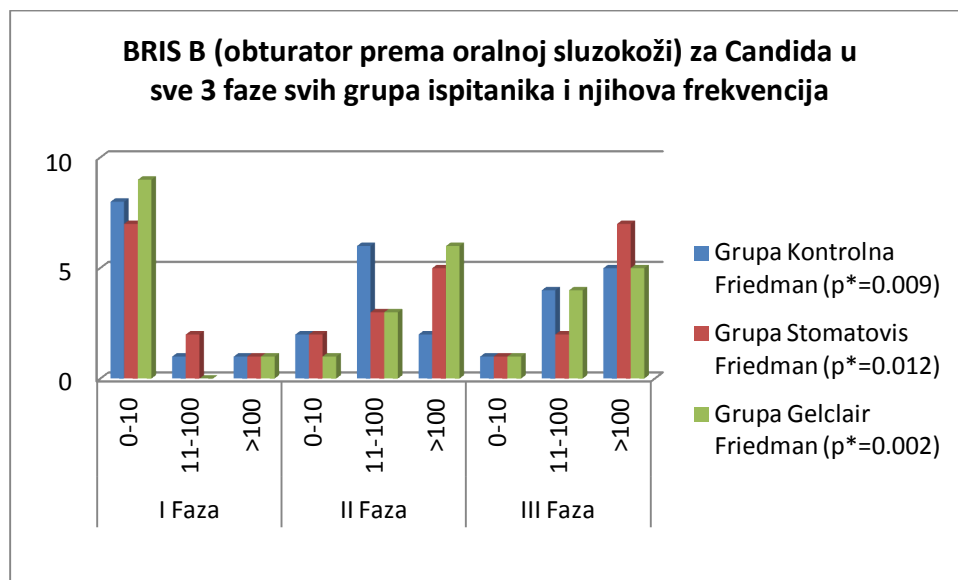
Nalaz briseva dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, na Streptococcus mutans bakterije, u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija *Streptococcus mutans* bakterije izolovane iz briseva (B) uzetih sa dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, ispitanika kontrolne i gelclair grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje *Streptococcus mutans* bakterije tokom zračne terapije kod kontrolne i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 68. Bris B (obturator prema oral.sluzokoži) za *Candida* u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	8 (80%)	7 (70%)	9 (90%)	p=0.690
	11-100	1 (10%)	2 (20%)	0 (0%)	
	>100	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	
II	0-10	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	p=0.420
	11-100	6 (60%)	3 (30%)	3 (30%)	
	>100	2 (20%)	5 (50%)	6 (60%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.866
	11-100	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)	
	>100	5 (50%)	7 (70%)	5 (50%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.009	p*=0.012	p*=0.002	

Grafikon 75. Bris B (obturatora prema oralnoj sluzokoži) - *Candida*



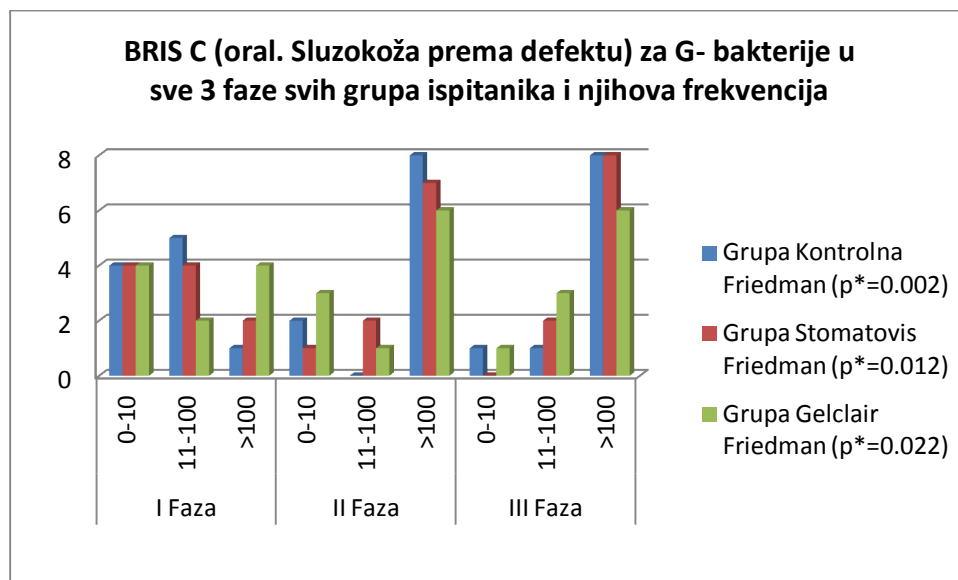
Nalaz briseva dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, na *Candida albicans*, u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija Candide izolovane iz briseva (B) uzetih sa dela površine obturacione ploče koja je okrenuta oralnoj sluzokoži, ispitanika *Kontrolne, Stomatovis i Gelclair* grupe tokom sve3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje kolonija Candide tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 69. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za G-bacili u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	4 (40%)	4 (40%)	4 (40%)	p=0.513
	11-100	5 (50%)	4 (40%)	2 (20%)	
	>100	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)	
II	0-10	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	p=0.511
	11-100	0 (0%)	2 (20%)	1 (10%)	
	>100	8 (80%)	7 (70%)	6 (60%)	
III	0-10	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	p=0.669
	11-100	1 (10%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	8 (80%)	8 (80%)	6 (60%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.002	p*=0.012	p*=0.022	

Grafikon 76. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - G-bacili



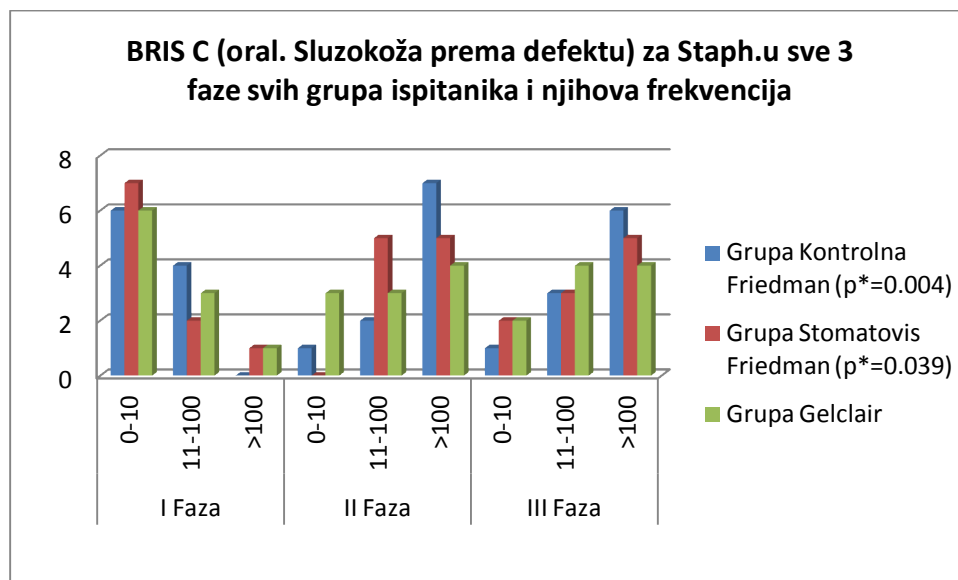
Nalaz briseva površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta, na gram negativne bakterije u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija gram negativnih bakterija izolovanih iz briseva (C) uzetih sa površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta, ispitanika *Kontrolne, Stomatovis i Gelclair* grupe tokom sve3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje kolonija gram negativnih bakterija tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 70. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za Staph. u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	6 (60%)	7 (70%)	6 (60%)	p=0.778
	11-100	4 (40%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	
II	0-10	1 (10%)	0 (0%)	3 (30%)	p=0.217
	11-100	2 (20%)	5 (50%)	3 (30%)	
	>100	7 (70%)	5 (50%)	4 (40%)	
III	0-10	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	p=0.910
	11-100	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	
	>100	6 (60%)	5 (50%)	4 (40%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.004	p*=0.039	p=0.087	

Grafikon 77. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - Staph.



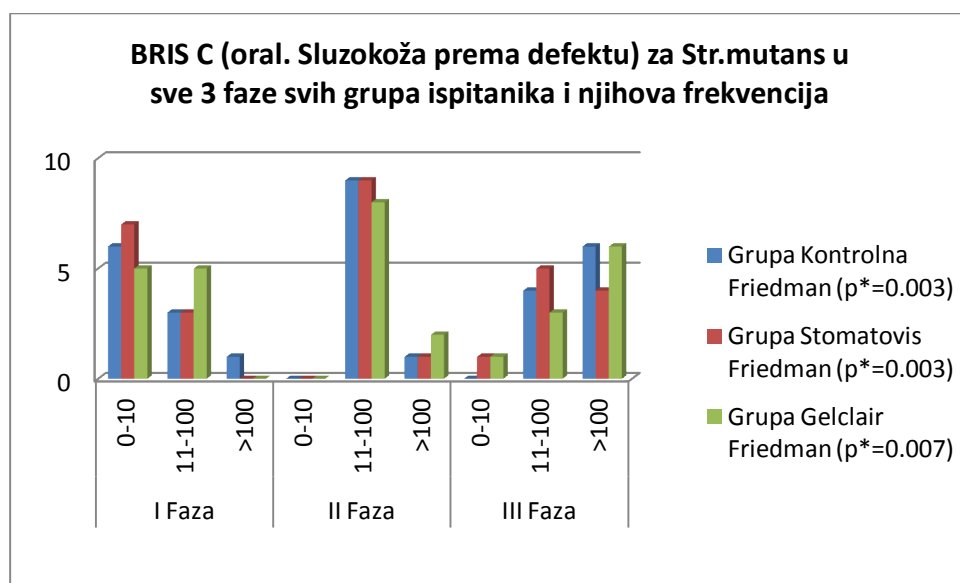
Nalaz briseva površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta na stafilokoke, u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija stafilokokne bakterije izolovane iz briseva (C) uzetih sa površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta, ispitanika kontrolne i stomatovis grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje stafilokokne bakterije tokom zračne terapije kod kontrolne i stomatovis grupe ispitanika.

Tabela 71. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za Str.mutans u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	6 (60%)	7 (70%)	5 (50%)	p=0.548
	11-100	3 (30%)	3 (30%)	5 (50%)	
	>100	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
II	0-10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.749
	11-100	9 (90%)	9 (90%)	8 (80%)	
	>100	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	
III	0-10	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.736
	11-100	4 (40%)	5 (50%)	3 (30%)	
	>100	6 (60%)	4 (40%)	6 (60%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.003	p*=0.003	p*=0.007	

Grafikon 78. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - Str.mutans



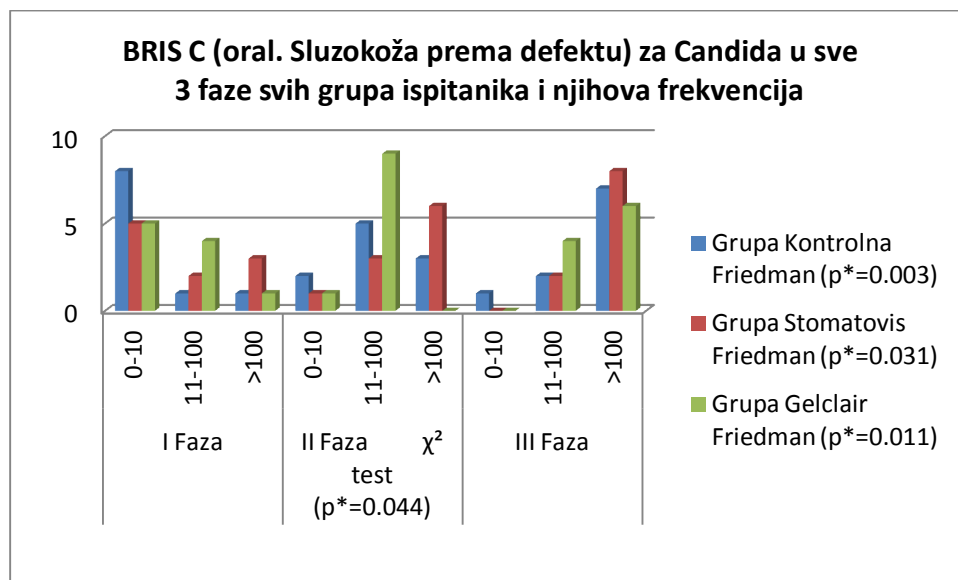
Nalaz briseva površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta na Streptococcus mutans, u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija Streptococcus mutans bakterije izolovane iz briseva (C) uzetih sa površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta, ispitanika sve tri grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje Streptococcus mutans bakterije tokom zračne terapije kod ispitanika kontrolne, stomatovis i gelclair grupe.

Tabela 72. Bris C (oral.sluzokoža prema defektu) za Candida u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	8 (80%)	5 (50%)	5 (50%)	p=0.331
	11-100	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)	
	>100	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)	
II	0-10	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	p*=0.044
	11-100	5 (50%)	3 (30%)	9 (90%)	
	>100	3 (30%)	6 (60%)	0 (0%)	
III	0-10	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.511
	11-100	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	
	>100	7 (70%)	8 (80%)	6 (60%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.003	p*=0.031	p*=0.011	

Grafikon 79. Bris C (oralna sluzokoža prema defektu) - Candida



Nalaz briseva površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta, na Candida albicans u 2.fazi zračne terapije ukazuje da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika. Najveći broj kolonija Candide u brisevima imala je Stomatovis grupa ispitanika.

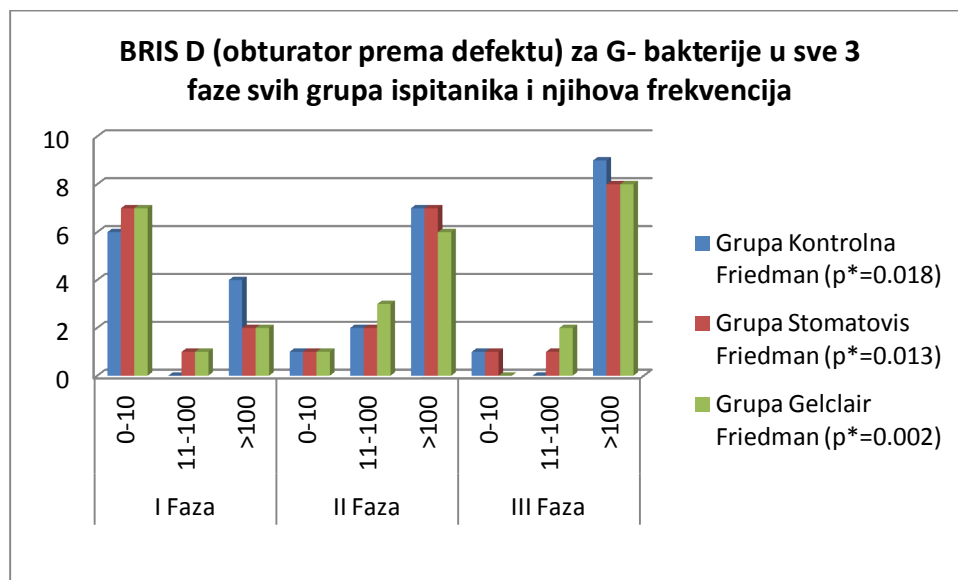


Frekvencija Candide izolovane iz briseva (C) uzetih sa površine oralne sluzokože koja se nalazi u okolini defekta, kod ispitanika sve tri grupe, tokom sve 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje kolonija Candide tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 73. Bris D (obturator prema defektu) za G-bacili u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	6 (60%)	7 (70%)	7 (70%)	p=0.717
	11-100	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	
	>100	4 (40%)	2 (20%)	2 (20%)	
II	0-10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.984
	11-100	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	7 (70%)	7 (70%)	6 (60%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	p=0.545
	11-100	0 (0%)	1 (10%)	2 (20%)	
	>100	9 (90%)	8 (80%)	8 (80%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.018	p*=0.013	p*=0.002	

Grafikon 80. Bris D (obturator prema defektu) - G-bacili



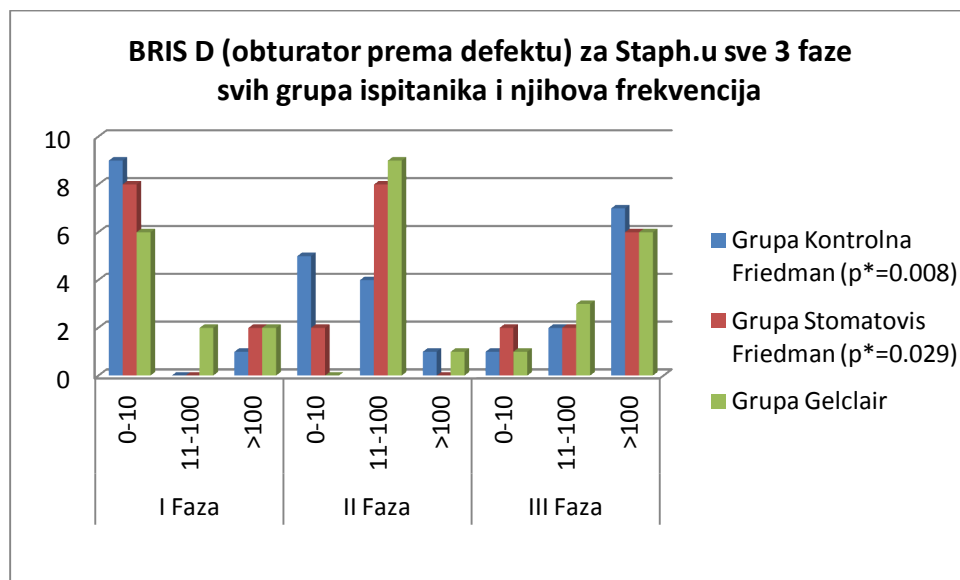
Nalaz briseva površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, na gram negativne bakterije u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija gram negativnih bakterija izolovanih iz briseva (D) uzetih sa površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, ispitanika sve tri grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje gram negativnih bakterija tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 74. Bris D (obturator prema defektu) za Staph. u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	9 (90%)	8 (80%)	6 (60%)	p=0.286
	11-100	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	
	>100	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	
II	0-10	5 (50%)	2 (20%)	0 (0%)	p=0.077
	11-100	4 (40%)	8 (80%)	9 (90%)	
	>100	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	
III	0-10	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	p=0.926
	11-100	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	7 (70%)	6 (60%)	6 (60%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.008	p*=0.029	p=0.067	

Grafikon 81. Bris D (obturator prema defektu) - Staph.



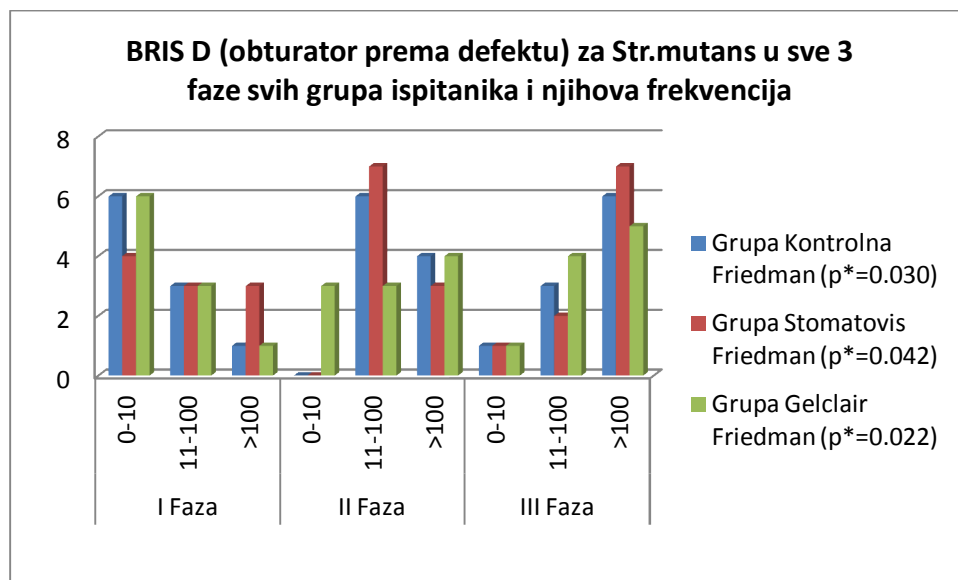
Nalaz briseva površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, na stafilokokne bakterije u sve tri faze zračne terapije, nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika

Frekvencija stafilokokne bakterije izolovane iz briseva (D) uzetih sa površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, ispitanika kontrolne i stomatovis grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje stafilokokne bakterije tokom zračne terapije kod kontrolne i stomatovis grupe ispitanika.

Tabela 75. Bris D (obturator prema defektu) za Str.mutans u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	6 (60%)	4 (40%)	6 (60%)	p=0.717
	11-100	3 (30%)	3 (30%)	3 (30%)	
	>100	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)	
II	0-10	0 (0%)	0 (0%)	3 (30%)	p=0.099
	11-100	6 (60%)	7 (70%)	3 (30%)	
	>100	4 (40%)	3 (30%)	4 (40%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.910
	11-100	3 (30%)	2 (20%)	4 (40%)	
	>100	6 (60%)	7 (70%)	5 (50%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.030	p*=0.042	p*=0.022	

Grafikon 82. Bris D (obturator prema defektu) - Str.mutans



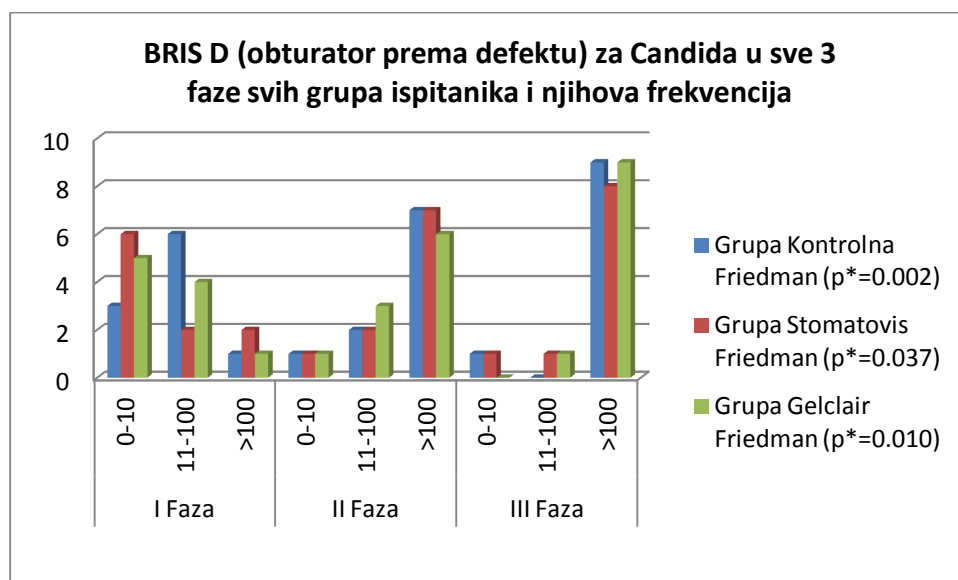
Nalaz briseva površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, na Streptococcus mutans bakterije u sve tri faze zračne terapije, ukazuje da nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija *Streptococcus mutans* bakterije izolovane iz briseva (D) uzetih sa površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, ispitanika sve tri grupe kroz 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje *Streptococcus mutans* bakterije tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 76. Bris D (obturator prema defektu) za *Candida* u sve 3 faze svih grupa ispitanika i njihova frekvencija

Faza	Broj kolonija	Grupa			Značajnost $\chi^2$ test
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair	
I	0-10	3 (30%)	6 (60%)	5 (50%)	p=0.478
	11-100	6 (60%)	2 (20%)	4 (40%)	
	>100	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	
II	0-10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	p=0.984
	11-100	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	
	>100	7 (70%)	7 (70%)	6 (60%)	
III	0-10	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	p=0.722
	11-100	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	
	>100	9 (90%)	8 (80%)	9 (90%)	
Značajnost - Friedman		p*=0.002	p*=0.037	p*=0.010	

Grafikon 83. Bris D (obturator prema defektu) - *Candida*



Nalaz briseva površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, na *Candida albicans*, u sve tri faze zračne terapije ukazuje da nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika.

Frekvencija Candide izolovane iz briseva (D) uzetih sa površine obturacione ploče koja je okrenuta prema defektu, kod ispitanika sve 3 grupe, tokom sve 3 faze ispitivanja je statistički značajna. Nalazi ukazuju na povećanje kolonija Candide tokom zračne terapije kod kontrolne, stomatovis i gelclair grupe ispitanika.

Tabela 77. Razlika u frekvenciji bakterija u okviru ispitaničkih grupa tokom faza zračne terapije:

Faza	Brisevi (A,B,C,D)	Grupa		
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
I / II / III	A	↑G- ↑Staph. ↑Str.mutans ↑Candida	↑G- ↑Candida	↑Candida
	B	↑G- ↑ Staph. ↑Str.mutans ↑Candida	↑G- ↑Candida	↑G- ↑ Staph. ↑Str.mutans ↑Candida
	C	↑G- ↑ Staph. ↑Str.mutans ↑Candida	↑G- ↑ Staph. ↑Str.mutans ↑Candida	↑G- ↑Str.mutans ↑Candida
	D	↑G- ↑ Staph. ↑Str.mutans ↑Candida	↑G- ↑ Staph. ↑Str.mutans ↑Candida	↑G- ↑Str.mutans ↑Candida

- U okviru ispitivanih grupa tokom faza zračne terapije primećen je porast Gram negativnih bakterija, Stafilokoka, Streptokoka i Candide.
- Porast broja kolonija Gram negativnih bakterija, Stafilokoka, Streptokoka i Candide tokom zračne terapije je nađen u kontrolnoj grupi iz briseva uzetih sa svih ispitivanih površina: A-oralna sluzokoža; B-površine obturatora prema oralnoj sluzokoži, C-oralne sluzokože u okolini defekta i D- površine obturatora prema defektu.
- Porast broja kolonija Gram negativnih bakterija i Candide tokom zračne terapije je nađen u stomatovis grupi iz briseva koji su uzeti sa oralne sluzokože i površine obturatora prema oralnoj sluzokoži, a primećen je i porast Gram negativnih bakterija, Stafilokoka, Streptokoka i Candide u toku zračne terapije u brisevima uzetih sa površine oralne sluzokože u okolini defekta i površine obturatora prema defektu.
- Porast broja kolonija Candide tokom zračne terapije je nađen u Gelclair grupi iz briseva uzetih sa površine oralne sluzokože, a primećen je i porast Gram negativnih bakterija, Stafilokoka, Streptokoka i Candide u toku zračne terapije u brisevima uzetih sa površine obturatora prema oralnoj sluzokoži.

- Porast broja kolonija Gram negativnih bakterija, Streptokoka i Candide tokom zračne terapije je nađen u *Gelclair grupi* iz briseva uzetih sa površina oralne sluzokože u okolini defekta i površine obturatora prema defektu.

Tabela 78. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

Faze	Kontrolna grupa: G-bakterije (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.85	1.95	2.45	2.75	p=0.106
II Faza	2.30	2.30	2.70	2.70	p=0.536
III Faza	2.20	2.30	2.65	2.85	p=0.194

Ne postoji statistički značajna razlika kod Kontrolne grupe u broju kolonija Gram negativnih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u sve 3 faze ispitivanja.

Grafikon 84. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

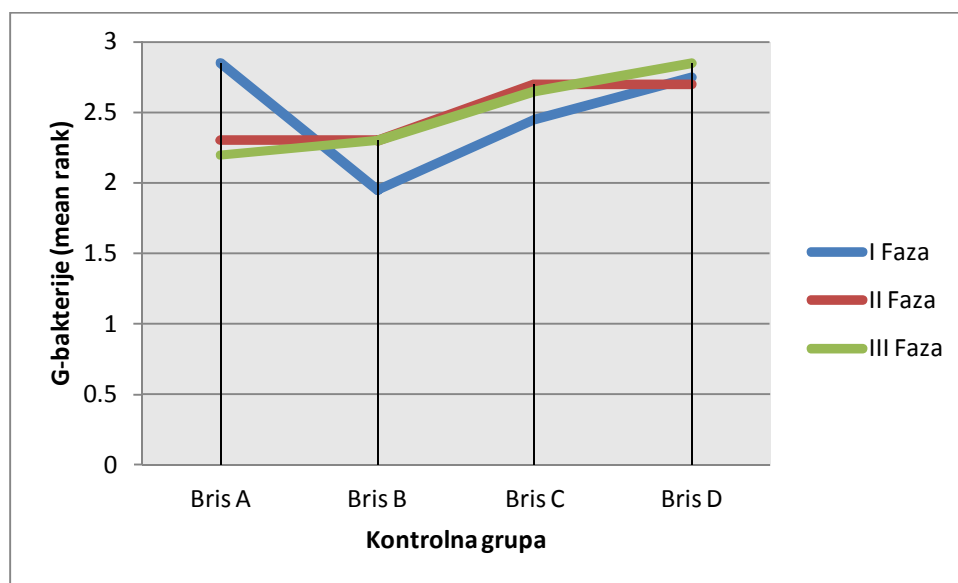


Tabela 79. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

Faze	Stomatovis grupa: G-bakterije (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.55	2.30	2.80	2.35	p=0.708
II Faza	2.35	2.15	2.75	2.75	p=0.234
III Faza	2.10	2.50	2.70	2.70	p=0.112

Ne postoji statistički značajna razlika kod Stomatovis grupe u broju kolonija Gram negativnih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora

prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u sve 3 faze ispitivanja.

Grafikon 85. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

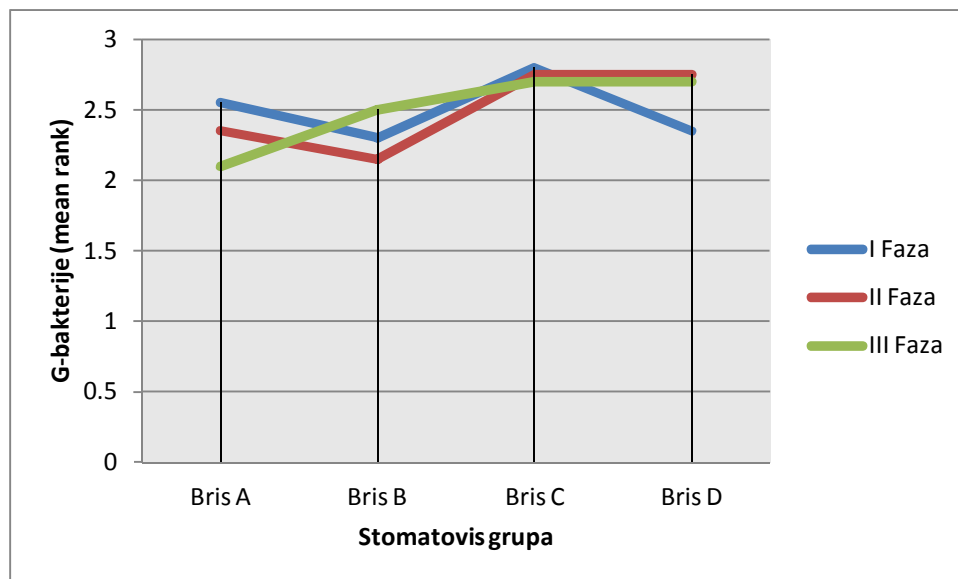


Tabela 80. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

Faze	Gelclair grupa: G-bakterije (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.90	2.40	2.55	2.15	p=0.368
II Faza	2.75	2.30	2.30	2.65	p=0.332
III Faza	2.35	2.35	2.40	2.90	p=0.189

Ne postoji statistički značajna razlika kod Gelclair grupe u broju kolonija Gram negativnih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u sve 3 faze ispitivanja.

Grafikon 86. Razlika u kolonizaciji G negativnih bakterija u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

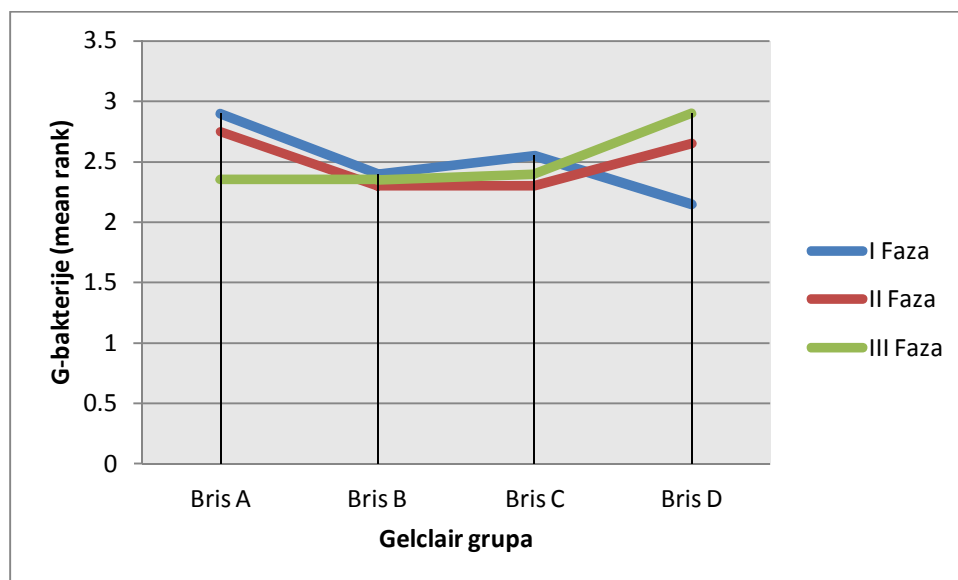


Tabela 81. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

Faze	Kontrolna grupa: Staph. (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.60	2.65	2.65	2.10	p=0.433
II Faza	2.00	2.85	3.20	1.95	p*=0.019
III Faza	2.50	2.35	2.50	2.65	p=0.936

Postoji statistički značajna razlika kod Kontrolne grupe u broju kolonija stafilokoknih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (C) oralne sluzokože oko defekta, kod Kontrolne grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju stafilokoknih bakterija.



Grafikon 87. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

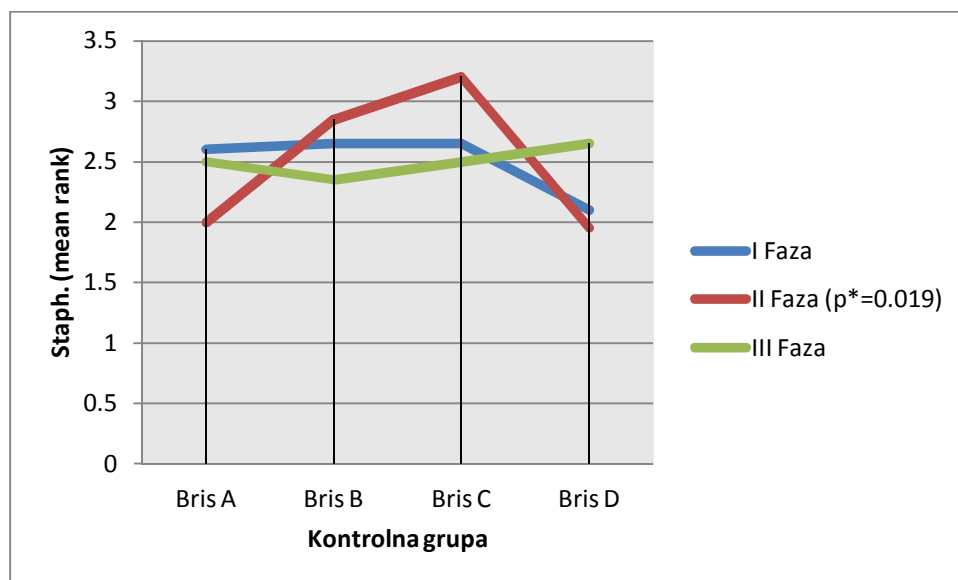


Tabela 82. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

Faza	Stomatovis grupa: Staph. (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.90	2.85	2.20	2.05	p=0.066
II Faza	1.80	2.85	3.15	2.20	p*=0.008
III Faza	1.80	2.60	2.70	2.90	p=0.079

Postoji statistički značajna razlika kod Stomatovis grupe u broju kolonija stafilokoknih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (C) oralne sluzokože oko defekta, kod Stomatovis grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju stafilokoknih bakterija.

Grafikon 88. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

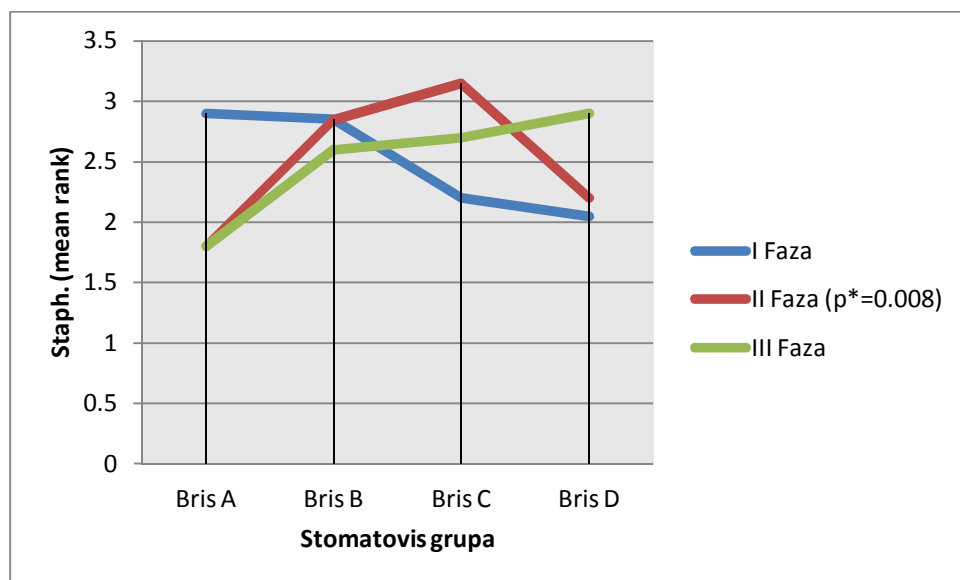


Tabela 83. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

Faza	Gelclair grupa: Staph. (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.85	2.30	2.40	2.45	p=0.442
II Faza	2.75	2.20	2.50	2.55	p=0.682
III Faza	2.30	2.30	2.40	3.00	p=0.334

Ne postoji statistički značajna razlika kod Gelclair grupe u broju kolonija stafilokoknih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u sve 3 faze ispitivanja.

Grafikon 89. Razlika u kolonizaciji stafilokokne bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

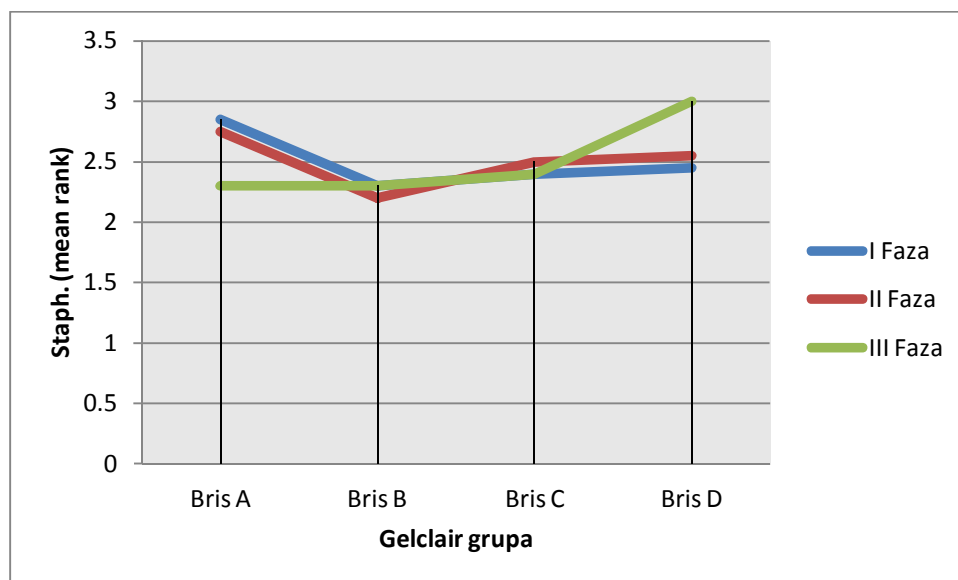


Tabela 84. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

Faze	Kontrolna grupa: Str.mutans (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.75	2.60	2.40	2.25	p=0.620
II Faza	2.25	3.45	1.85	2.45	p*=0.001
III Faza	2.20	2.95	2.45	2.40	p=0.176

Postoji statistički značajna razlika kod Kontrolne grupe u broju kolonija Str.mutans bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (B) površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, kod Kontrolne grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju Str.mutans bakterija.

Grafikon 90. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

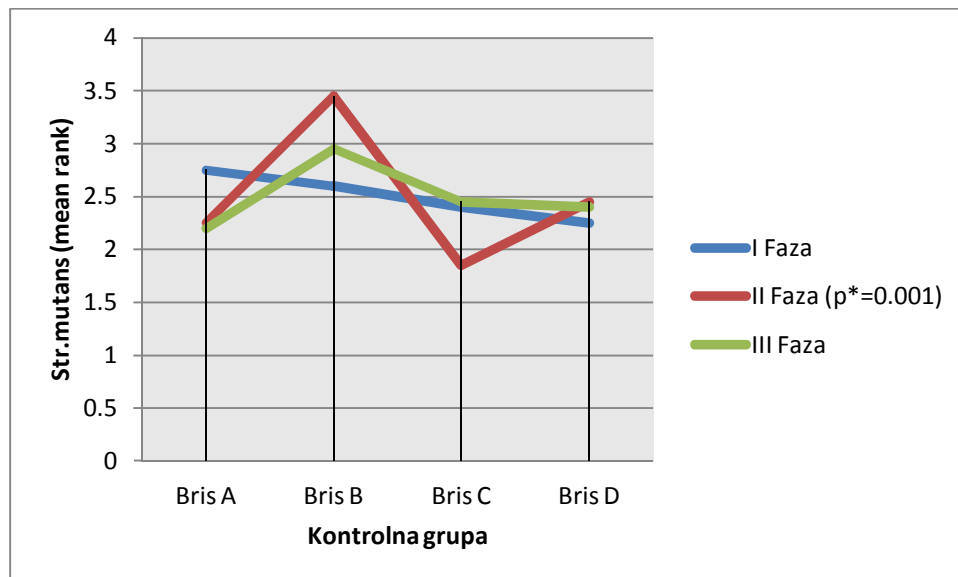


Tabela 85. Razlika u kolonizaciji Str.mutans bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

Faze	Stomatovis grupa: Str.mutans (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.85	2.90	1.85	2.40	p*=0.017
II Faza	2.55	3.15	1.95	2.35	p*=0.021
III Faza	2.10	2.90	2.10	2.90	p=0.061

Postoji statistički značajna razlika kod Stomatovis grupe u broju kolonija Str.mutans bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 1. i 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (B) površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, kod Stomatovis grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju Str.mutans bakterija.

Grafikon 91. Razlika u kolonizaciji *Str.mutans* bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

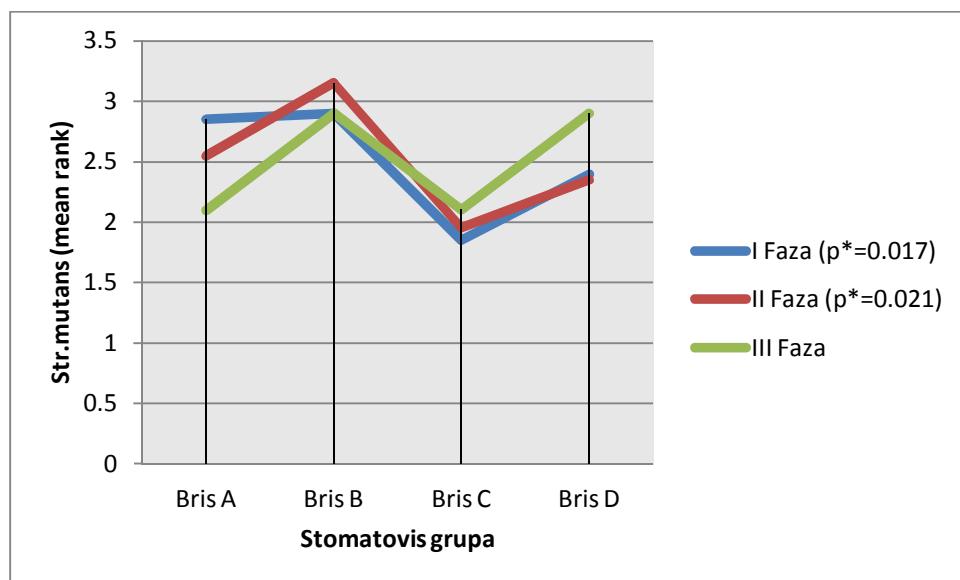


Tabela 86. Razlika u kolonizaciji *Str.mutans* bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

Faze	Gelclair grupa: <i>Str.mutans</i> (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.75	2.40	2.55	2.30	p=0.790
II Faza	2.00	3.10	2.50	2.40	p=0.093
III Faza	2.00	2.90	2.60	2.50	p=0.154

Ne postoji statistički značajna razlika kod Gelclair grupe u broju kolonija *Str.mutans* bakterija nađenih u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u sve 3 faze ispitivanja.

Grafikon 92. Razlika u kolonizaciji *Str.mutans* bakterije u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

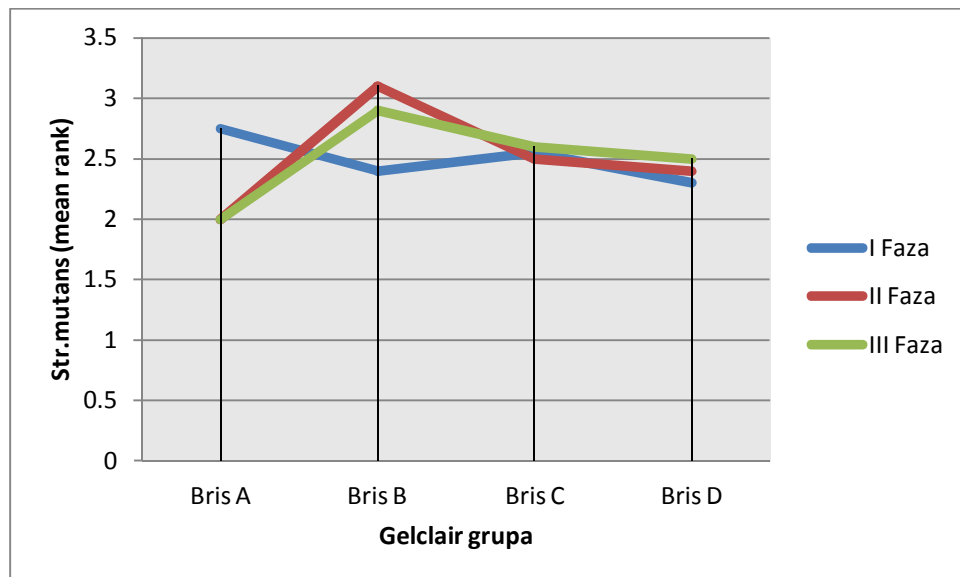


Tabela 87. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

Faze	Kontrolna grupa: Candida (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.25	2.25	2.25	3.25	p*=0.013
II Faza	2.35	2.15	2.35	3.15	p*=0.025
III Faza	2.35	2.15	2.55	2.95	p=0.137

Postoji statistički značajna razlika kod Kontrolne grupe u broju kolonija Candide nađene u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 1. i 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (D) površine obturatora prema defektu, kod Kontrolne grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju Candide.

Grafikon 93. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika kontrolne grupe tokom zračne terapije

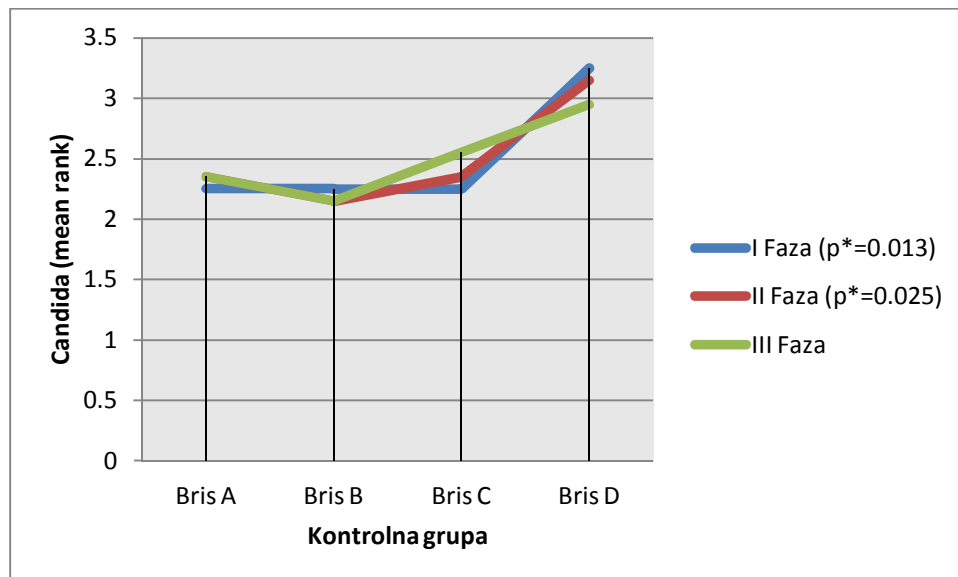


Tabela 88. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

Faze	Stomatovis grupa: Candida (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.35	2.15	2.90	2.60	p=0.295
II Faza	1.65	2.45	2.85	3.05	p*=0.011
III Faza	2.30	2.30	2.70	2.70	p=0.330

Postoji statistički značajna razlika kod Stomatovis grupe u broju kolonija Candide nađene u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (D) površine obturatora prema defektu, kod Stomatovis grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju Candide.

Grafikon 94. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika stomatovis grupe tokom zračne terapije

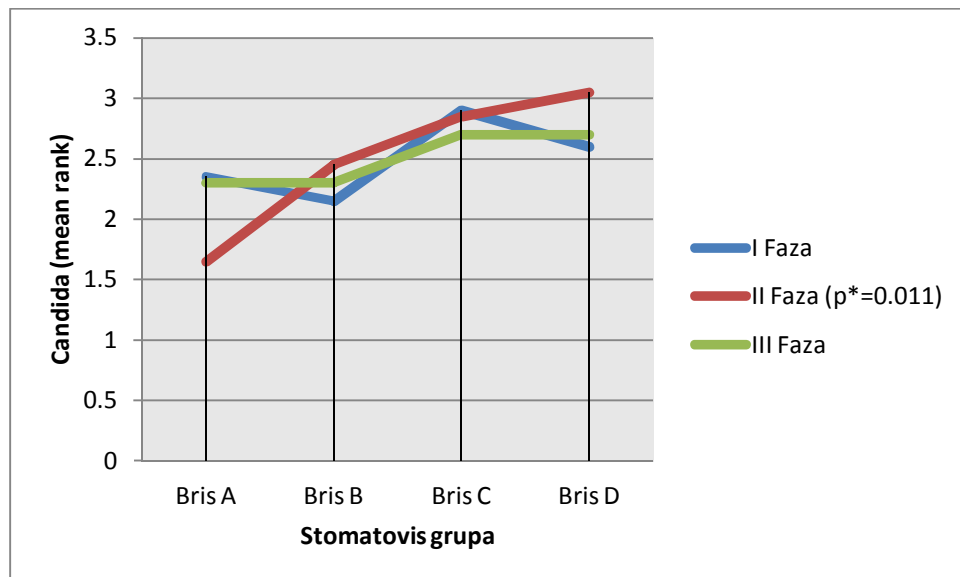


Tabela 89. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

Faze	Gelclair grupa: Candida (mean rank)				Friedman test
	Bris A	Bris B	Bris C	Bris D	
I Faza	2.40	2.00	2.80	2.80	p=0.194
II Faza	1.85	3.05	2.05	3.05	p*=0.019
III Faza	2.20	2.20	2.45	3.15	p=0.134

Postoji statistički značajna razlika kod Gelclair grupe u broju kolonija Candide nađene u brisevima uzetih sa površina A-oralne sluzokože, B-površine obturatora prema sluzokoži usne duplje, C-oralne sluzokože oko defekta i D-površine obturatora prema defektu, u 2. fazi ispitivanja.

Brisevi uzeti sa (B) površine obturatora prema sluzokoži usne duplje i (D) površine obturatora prema defektu, kod Gelclair grupe ispitanika, su imali najizraženiju kolonizaciju Candide.



Grafikon 95. Razlika u kolonizaciji kandidate u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod ispitanika gelclair grupe tokom zračne terapije

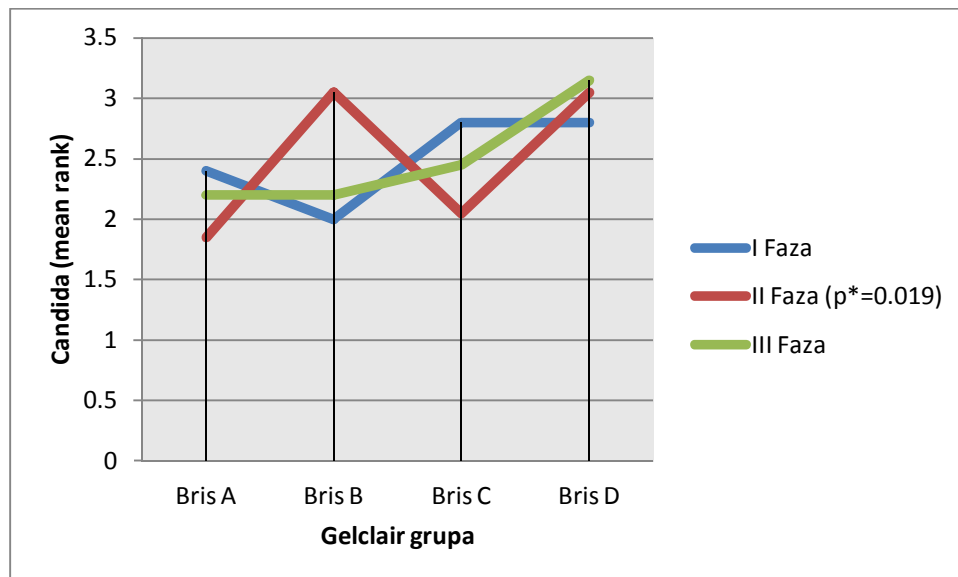


Tabela 90. Najizraženija kolonizacija bacila u mikrobiološkom nalazu između briseva A,B,C i D kod svih grupa ispitanika tokom zračne terapije

Faza	Brisevi (A,B,C,D)	Grupa		
		Kontrolna	Stomatovis	Gelclair
I	A			
	B		↑Str.mutans	
	C			
	D	↑ Candida		
II	A			
	B	↑Str.mutans	↑Str.mutans	↑ Candida
	C	↑Staph	↑Staph	
	D	↑ Candida	↑ Candida	↑ Candida
III	A			
	B			
	C			
	D			

- Broj kolonija **Gram negativnih** bakterija nađenih u brisevima uzetih sa različitih ispitivanih površina, u sve 3 faze zračne terapije, nije bio značajno različit kod ispitivanih grupa.
- Najizraženija kolonizacija **stafilokokne** bakterije je nađena u brisevima uzetim sa oralne sluzokože oko defekta (C) kod Kontrolne i Stomatovis grupe ispitanika u 2.fazi

ispitivanja, dok se kod Gelclair grupe ispitanika nije značajno razlikovao broj kolonija stafilokoka nađen u brisevima sa različitih ispitivanih površina. U 1. i 3. fazi nije posojala statistički značajna razlika u broju kolonija stafilokoka na ispitivanim površinama kod svih grupa ispitanika.

- Najizraženija kolonizacija **Str.mutans** bakterije je nađena u brisevima uzetim sa površine obturatora prema sluzokoži usne duplje - (B) kod Kontrolne grupe u 2.fazi ispitivanja, Stomatovis grupe u 1. i 2. fazi ispitivanja, dok se kod Gelclair grupe ispitanika nije značajno razlikovao broj kolonija Str.mutans nađen u brisevima sa različitih ispitivanih površina. U 3. fazi nije posojala statistički značajna razlika u broju kolonija Str.mutans na ispitivanim površinama kod svih grupa ispitanika.
- Najizraženija kolonizacija **Candida-e** je nađena u brisevima uzetim sa površine obturatora prema defektu - (D) kod Kontrolne grupe u 1. i 2.fazi ispitivanja, kod Stomatovis grupe u 2.fazi ispitivanja, a kod Gelclair grupe ispitanika broj kolonija Candida-e je bio vrlo sličan u brisevima uzetim sa površine obturatora prema sluzokoži usne duplje (B) i površine obturatora prema defektu - (D) u 2. fazi ispitivanja. U 3. fazi nije posojala statistički značajna razlika u broju kolonija Candida-e na ispitivanim površinama kod svih grupa ispitanika.

## 6. DISKUSIJA

Klinička podela stanja oralne sluzokože pacijenata koji primaju terapiju jonizujućim zracima se kreće od blagih, preko umerenih do veoma teških patoloških promena. Iz tih razloga standardizovani su kriterijumi koji se rutinski koriste u kliničkom i naučno-istraživačkom radu.

U literaturi danas možemo naći veliki broj podela mukozitisa, a oni bi bili:

- *podela mukozitisa Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) - World Health Organization (WHO)*
- *Nacional Cancer Institute (NCI) podela* koja koristi opšte kriterijume toksičnosti za ocenu stanja oralne sluzokože;
- *Radiološka podela* koja je uopštena prema vrsti promena i zahvaćenom području
- *Objektivni sistem za podelu mukozitisa* koji se bavi procenom stadijuma oralnog mukozitisa na osnovu veličine i broja promena na sluznicu usne duplje;

Pored ove tri kliničke podele stanja oralne sluzokože tokom primene zračne terapije postoje takođe i *in vitro* kvalifikacije stanja oralne mukoze. One koriste objektivne patološke parametre kako bi procenile stanje promenjene mukoze izazvano zračnom ili hemoterapijom. One bi bile:

- *procena održivih ćelija u tečnosti za ispiranje* – metod koji se vrlo često koristi u citologiji;
- *Procena količine neutrofila u tečnosti za ispiranje usta;*
- *Morfologija epitelijalnih ćelija i njihova diferencijacija/maturacija*

U našem istraživanju korišćena je podela mukozitisa Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) - World Health Organization (WHO) koja je našla široku upotrebu u kliničkoj praksi i kliničkim ispitivanjima. Prema njoj se ocena stanja oralne sluzokože kreće od 0-4. Pri tome ako pacijent nema nikakve znake i simptome oboljenja oralne sluzokože daje se ocena 0. Eritematozna i edematozna sluzokoža sa blagim bolovima se ocenjuje jedinicom. Bolni eritem, edem i pojava ulcera pri čemu pacijent može da se hrani ocenjuje se dvojkom. U slučajevima gde pacijent ne može da unosi hranu zbog veoma bolnih eritematoznih, edematoznih i ulceratoznih promena lokalizovanih na oralnoj sluzokoži daje se ocena 3. I konačno u slučajevima gde je neophodna parenteralna (intravenozna) ili enteralna (cev za hranjenje) ishrana zbog nemogućnosti samostalnog uzimanja hrane daje se ocena 4.

Rezultati naše studije koji su se odnosili na merenje inteziteta simptoma, a shodno WHO podeli, su pokazali pogoršanje kliničke slike kod pacijenata u zavisnosti od faze zračne terapije. Kod svih bolesnika koji su bili uključeni u naše istraživanje, sa izuzetkom osoba koje su koristile Gelclair, registrovano je naglo pogoršanje simpromatologije već posle prve faze zračenja. U grupi bolesnika kod kojih je primenjivan Gelclair subjektivne tegobe su se postepeno

pogoršavala, a njihov intezitet je bio blaži. U 2. fazi ispitivanja ovi bolesnici za razliku od svih ostalih su mogli gutati i čvršću hranu.

U vizuelnoj proceni simptomatologije pacijenta korišćen je BMS *upitnik*. On predstavlja vrlo jednostavan metod kvalifikacije simptomatologije gde pacijenti na jednoj duži od 10 cm sami ucrtavaju intezitet osećaja bola i pečenja u usnoj duplji. Za svaku osobu našeg ispitivanja su korišćena dva BMS upitnika. Prvi su ispitanici popunjavali tokom prve nedelje zračne terapije, a drugi ( kontrolni upitnik ) po njenom završetku.

Rezultati prvog BMS upitnika svih bolesnika obuhvaćenih našim ispitivanjem bili su vrlo slični. Statistički značajna razlika registrovana je samo između grupa ispitanika koji su koristili *Stomatovis* , odnosno *Gelclair* i odnosila se na poremećaj ukusa. Verovatno da je na promenu ove senzacije uticao sastav *Stomatovisa* , odnosno prisustvo ksilitola i sluzi crnog sleza u njemu, a ne oštećenja ćelija čula ukusa kao posledica dejstva zračne terapije.

Rezultati koji su dobijeni putem drugog BMS upitnika prikupljenih od ispitanika naše studije, a koji su se odnosili na osećaj suvoće usta, poremećaj ukusa, kao i na salivarni protok bili su takođe vrlo slični, bez statistički značajnih razlika. Jedino je registrovana razlika u percepciji bola bolesnika kontrolne grupe i osoba koje su koristile *Gelclair*.

Pošto osećaj bola koju su osobe grupe koja je koristila *Stomatovis* nije bio značajno manji u odnosu na pacijente kontrolne grupe ( $p=0.88$ ;  $p<0.05$  - Mann-Whitney U) naše mišljenje je da je dejstvo *Stomatovisa* vremenski ograničeno. Razlog treba tražiti u činjenici da se ovaj preparat primenjuje kao rastvor uz kratko zadržavanje na mestu primene.

Za razliku od njega *Gelclair* je viskozni koncentrovani gel koji stvara zaštitni film i oblaže sluzokožu usne duplje kao i ždrela tokom primene. Na taj način sprečava iritaciju tkiva, doprinoseći bržem ublažavanju bola i sprečavajući pojavu povreda epitela nastalih kao posledica radioterapije. Usled dužeg zadržavanja na mestu primene, efekat koji ispoljava ovaj preparat je mnogo bolji i efikasniji.

*Gelclair* je koncentrovani oralni gel koji sadrži supstance koje stvaraju barijeru , a to su: *polivinilpirolidon* i *natrijum hijarulonat*. Nakon nanošenja na sluzokožu usne duplje on stvara zaštitnu barijeru mukoze od nadražaja mehaničke prirode koji su rezultat visokog stepena dinamike u oralnoj regiji. Ovaj preparat ne sadrži alkohol i anestetička sredstva koja bi eventualno mogla prouzrokovati oštećenja tkiva tokom njegove lokalne primene.

Innocenti i saradnici mereći subjektivni osećaj bola 30 hospitalizovanih pacijenata, starosne dobi od 30-60 godina oba pola, su prikazali njegov intezitet na numeričkoj skali od 11 tačaka. Rezultati istraživanja su pokazali značajno smanjenje bola u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata ( $t=42.3$ ;  $df=29$ ;  $P=0.005$ ). Pored toga registrovano je olakšano gutanje pljuvačke, tečnosti, kašaste hrane kod ispitanika uključenih u ovu studiju, a koji su koristili *Gelclair* .<sup>(58)</sup>

Gelclair je nov preparat, koji je isključivo namenjen u terapiji RM. Nanosi na sluzokožu usne duplje u formi viskoznog gela koji formira zaštitnu adhezivnu barijeru preko površine epitela. Njegova uloga se sastoji u prekrivanju rana i ubrzanju procesa njihovog zarastanja kao i ublažavanja subjektivnog osećaja bola. <sup>(59)</sup>

Nekoliko studija je sprovedeno u cilju ispitivanja njegove efikasnosti. Tako su Berndston i sar. <sup>(60)</sup> uočili bolji efekat Gelclair-a poredeći ga sa dejstvom opijata koje su koristili bolesnici sa karcinomima glave i vrata, a koji su pri tome bili na zračnoj terapiji.

De Cordi i sar. su ispitivali efikasnost Gelclair-a kod 30 pacijenata sa karcinomima glave i vrata, a koji su podvrgnuti hemoterapiji. Njihovi rezultati su pokazali značajno poboljšanje subjektivnog osećaja bola pri čemu ni kod jedne osobe nije registrovana nemogućnost gutanja. <sup>(61)</sup>

Flook i sar. <sup>(62)</sup> su upoređivali efikasnost Gelclair-a u odnosu na Benzylamine kod bolesnika kod kojih je dijagnostikovano karcinom lokalizovan u usnoj šuljini. U toku same primene ovih preparata, aplikacija Gelclair nije bila bolna za razliku od preparata Benzylamine koju je koristila druga grupa ispitanika, mada su oba preparata pokazala efikasnost u smislu olakšanja bolnih tegoba.

Barber i sar. <sup>(59)</sup> su upoređivali terapiju preparatima na bazi Sucralfata i Mucaina sa Gelclair-om kod pacijenata sa RM u cilju smanjenja bola i olakšanja gutanja. Predhodna istraživanja su ukazala na efikasnost preparata na bazi Sukralfata u smanjenju bola tokom gutanja u komparativnoj analizi sa placebo-grupom. <sup>(63)</sup> Barber i sar. u svom istraživanju nisu našli razliku između grupa ispitanika koji su koristili Gelclair i Sukralfate. Oba preparat daju vrlo slične efekte sa tom razlikom što Gelclair ima mnogo brži efekat za razliku od terapije Sukralfatima, što je u saglasnosti i sa ispitivanjima i Innocenti i saradnika. <sup>(58)</sup> Pored Gelclair-a u terapiji oralnih mikoze koristi se i rastvor Somatovis.

#### Rastvori za ispiranje usta

Ovi rastvori uglavnom sadrže benzidamin-hidrohlorid, kortikosteroide i kamilicu. Benzidamin-hidrohlorid je lek koji ima anti-inflamatorna, anti-piretička, antimikrobna svojstva i ulogu u ublažavanju bola. Koristi se za ispiranje grla i usta u prevenciji ili terapiji radijacionih mukozitisa. Efikasnost benzidamin-hidrohlorida kod mukozitisa nastalih kao posledica zračne terapije je potvrđena kroz mnoge kliničke studije ali ima vrlo malo komparativnih analiza sa drugim preparatima. Poznato je da kamilica ima anti-inflamatornu i spazmolitičku ulogu kao i ulogu u brzom zarastanju rana na sluzokoži ali nema dovoljno studija koje bi potkrepile tvrdnje kod pacijenata sa radijacionim mukozitisom. Kortikosteroidi su takođe vrlo često sastavni deo ovih preparata ali njihova efikasnost nije potvrđena ozbiljnim kliničkim ispitivanjima. <sup>(64)</sup>

Pored uticaja na smanjivanje subjektivnog osećaja bola naše istraživanje se bavilo i upoređivanjem osećaja suvoće usta, salivarnog protoka kao i poremećaja osećaja ukusa kod osoba na terapiji jonizujućim zračenjem, a koje su tokom njenog sprovođenja koristile različite preparate za poboljšanje ovih fizioloških funkcija.

Niske vrednosti kserostomije, praćene relativno normalnim vrednostima salivarnog protoka i odsustvo poremećaja ukusa, koje su registrovane prvim BMS upitnikom ukazuju na fiziološke vrednosti koje srećemo kod zdravih osoba. Visoke vrednosti kserostomije, poremećaja ukusa, a veoma niske vrednosti salivarnog protoka koje su registrovane BMS -kontrolnim upitnikom koji je popunjavao na samom kraju zračne terapije ukazuju na njen štetan efekat.

Jedna od najčešćih štetnih efekata zračne terapije pacijenata sa karcinomima glave i vrata je svakako kserostomija, odnosno osećaj suvoće usta koji nastaje kao posledica smanjivanja salivarnog toka. <sup>(65)</sup> Javlja se već u prvoj nedelji zračenja i tokom terapije se pogoršava. Tako je Murphy ustanovio da salivarni protok naglo opada sa početkom zračenja i dostiže 1% vrednosti od normalnog protoka pljuvačke. <sup>(66)</sup>

Smanjivanje protoka pljuvačke i nastanak kserostomije iziskuje povećano unošenje tečnosti zbog održavanja vlažnosti usne duplje, kao i neophodnu pomoć u toku gutanja za vreme hranjenja. On dovodi do promene navika u ishrani pacijenta, sa povećanjem unosa mekše i vlažne hrane. Ona se zbog odsustva efekta samočišćenja, a usled smanjenog lučenja pljuvačke zadržava na sluzokoži usne duplje i zubima, čime je kompromitovano održavanje oralne higijene. Promena kvaliteta i kvantiteta pljuvačke kao posledica zračne terapije opisana je u radu Brown-a i saradnika <sup>(15)</sup>.

Kserostomija kao jednu od najčešćih i najtežih komplikacija terapije karcinoma glave i vrata smanjuje kvalitet života pacijenata. <sup>(67,68)</sup> Nedostatak pljuvačke otežava žvakanje i gutanje hrane. <sup>(69,70)</sup> Promene u mastikaciji i gutanju rezultuju dijeteskoj adaptaciji i neadekvatnoj ishrani. Pacijenti izbegavaju suhu, mrvljivu hranu kao što su hleb i žitarice.

Nekoliko studija <sup>(70,71)</sup> je ispitivalo uticaj kserostomije na san pacijenata sa karcinomom glave i vrata. Oni su se tokom noći budili kako bi uzimali tečnost, a zbog nelagodnosti koju su osećali zbog suve sluzokože usne duplje. Kserostomija takođe dovodi do vokalnih disfunkcija i otežanog govora.

Intenzitet kserostomije je u korelaciji sa padom kvaliteta života u pogledu fizičkog funkcionisanja, obavljanja svakodnevnih aktivnosti, emocionalnog stanja, socijalizacije, iscrpljenosti i celokupnog kvaliteta života. <sup>(72-78)</sup>

Jedna o komplikacija "suvih usta" je otežano gutanje, odnosno disfagija. Ona je jedna od najonesposobljavajućih komplikacija zračne terapije koja značajno utiče na kvalitet života. Langendijk i sar. <sup>(72)</sup> su ukazali na značajnu korelaciju između disfagije i različitih domena u

kavlitetu života koristeći upitnike EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire*)

Disfagija sa kserostomijom dovodi do otežanog govora i ishrane, što za terapeuta predstavlja obeshrabrujući zadatak u toku terapije.

Nestimulisana pljuvačka se uglavnom luči iz submandibularnih pljuvačnih žlezdi uz značajan doprinos sublingvalnih i malih pljuvačnih žlezdi, dok stimulisanu pljuvačku uglavnom proizvode parotidne uz doprinos submandibularnih pljuvačnih žlezdi. Poznato je da se celokupna količina pljuvačke smanjuje starenjem, što se povezuje sa disfunkcijom pojedinačnih tipova seroznih, seromukoznih i mukoznih pljuvačnih žlezdi. Nagler <sup>(79)</sup> spominje da se kod zdravih starijih osoba, javlja smanjen kapacitet pljuvačnih žlezdi koje održavaju oralna tkiva vlažnim i da je neophodna dodatna stimulacija u cilju bolje sekrecije.

Zračna terapija glave i vrata prouzrokuje ireverzibilnu hiposalivaciju. <sup>(80)</sup> Efekti zračenja zavise od doze, vremena i polja obuhvaćenog zrakom, ali tipične doze neophodne u tretiranju većine karcinom usne duplje, oro- i nazo-farinksa, tonzila i jezika su u rangu od 50-70Gy u podeljenim dozama u periodu od nekoliko nedelja. Parotidne žlezde su najosetljivije na zračenje, a zatim submandibularne, sublingvalne i male pljuvačne žlezde. <sup>(81)</sup> Shannon i sar. <sup>(82)</sup> su ukazali na smanjenje lučenja parotidne žlezde za 50% posle izlaganja zračnoj terapiji od 2-25Gy.

Redukcija salivarnog protoka predstavlja predispoziciju za bujanje gljivica - *Candida albicans*. Oralne suspenzije sa antimikoticima kao što su nistatin i flukonazol su efikasne u suzbijanju oralne kandidijaze i olakšanja oralne nelagodnosti. <sup>(83,84)</sup> Mobilne zubne nadoknade treba zasebno tretirati antimikotičkim sredstvima. Angularni heilitis se može tretirati nistatinom u vidu masti ili klotrimazol kremom.

Istraživanja su pokazala da se kod 90-100% pacijenata na zračnoj terapiji karcinoma glave i vrata javljaju oralne komplikacije. <sup>(85)</sup> Progresivna atrofija i fibroza pljuvačnih žlezdi kao i smanjenje salivarnog protoka se pojavljuju posle inicijalnog izlaganja i intenziviraju tokom zračne terapije. <sup>(86)</sup> Prevalenca kserostomije se javlja u rasponu od 94-100% kod pacijenata kojima su bile zahvaćene velike pljuvačne žlezde. <sup>(87-89)</sup>

Klinički, stanje postaje očigledno kada pljuvačka postane "oskudna, lepljiva i viskozna." Pacijenti osećaju nelagodnost u usnoj duplji i bol. Suvoća sluzokože može dovesti do oralnih infekcija koje dodatno otežavaju govor, žvakanje hrane i gutanje, što utiče sveukupno na kvalitet života. <sup>(90)</sup>

Kako je čulo ukusa usko povezano sa funkcijom pljuvačnih žlezdi nije neuobičajeno da se pacijenti žale na njegov poremećaj, koje je posledica kako direktnog jatrogenog faktora tako i indirektnog - kserostomije.

Poremećaj čula ukusa - Dysgeusia, se naglo pogoršava do akumulirane doze zračenja od 30Gy, nakon čega percepcija čula za sva 4 ukusa (slano, slatko, kiselo i gorko) nestaje. Pored toga

oštećenje ćelija čula ukusa zračenjem može dovesti do sekundarnog gubitka čula. Srećom, stanje je reverzibilno u velikom broju slučajeva. <sup>(91)</sup>

Gubitak ukusa je posledica zračenja jezika i nepca. Naglo nastaje tokom prve ili druge nedelje tretmana i u većini slučajeva se čulo ukusa postepeno vraća nakon završetka zračne terapije. Javlja se kao posledica oštećenja inervacije ćelija čula ukusa uz dodatno smanjeno lučenje pljuvačke koja pojačava efekat. Gubitak ukusa dovodi do smanjene želje za hranom, a samim tim i do gubitka telesne težine. To je stanje koje je u najvećem broju slučajeva privremeno. Mnogi pacijenti imaju problema sa čulom ukusa pre zračne terapije glave i vrata, ali gotovo kod svih se poremećaj čula ukusa javlja tokom i posle zračenja. <sup>(92-94)</sup>

Poremećaj čula ukusa nastaje vrlo brzo posle početka zračne terapije, inicijalni efekat se javlja već u 1. nedelji i napreduje tokom terapije a maksimalni efekat dostiže između 3-4 nedelje. <sup>(95)</sup>

U mnogim slučajevima poremećaj čula ukusa perzistira i do nekoliko meseci ili godina posle terapije. <sup>(96)</sup>

Javlja se kao posledica oštećenja ćelija čula ukusa kao i disfunkcije pljuvačnih žlezdi ili razvoja infekcije usne duplje. Disfunkcija pljuvačnih žlezda predstavlja jedan od najvažnijih i najdugotrajnijih komplikacija zračne terapije. <sup>(97)</sup>

Sam čin gutanja vremenski kod starije populacije se povećava 25-50%, međutim kod pacijenata na zračnoj terapiji dodatnu otežavajuću okolnost predstavljaju hiposalivacija, edem tkiva, promenjen kvalitet pljuvačke i fibroza mišića. Disfunkcija gutanja posledično dovodi do nedovoljnog unošenja hrane i povećava rizik aspiracione pneumonije. <sup>(98,99)</sup>

Jedan od najranijih posledica zračne terapije usne duplje je pojava iritacije sluzokože ili radijacioni mukozitis. Meka tkiva u zoni zračenja, posle nedelju ili dve dana, pokazuju umerenu količinu crvenila (eritem). U daljem toku zračenja sluzokoža može biti izložena različitom stepenu deskvamacije i direktnim ulceracijama. Rezultuje bolom i disfagijom što otežava hranjenje pacijenta i vodi gubitku telesne mase.

Jedan od najkorišćenijih upitnika je EORTC (European Organisation for Treatment and Research of Cancer) QLQ (Quality of Life Questionnaires). Predstavlja validan instrument za prikupljanje informacija o posledicama bolesti i njihove terapije kod onkoloških pacijenata

U prvoj fazi ispitivanja na temu opšte stanje, opšti simptomi i poteškoće, QLQ C30 upitnika u odgovorima ispitanika nije bilo statistički značajne razlike. Nije bilo ni razlike u subjektivnom osećaju stanja zdravlja i kvaliteta života QoL/Global health.

U drugoj fazi ispitivanja na temu opšte stanje, opšti simptomi i poteškoće, QLQ C30 upitnika u odgovorima ispitanika je bilo statistički značajne razlike. Razlika između ispitivanih grupa je bila u pogledu : subjektivnog osećaja stanja zdravlja i kvaliteta života - Global health status / QoL, obavljanja svakodnevnih aktivnosti - Role functioning i emocionalnog stanja - Emotional functioning, socijalizacije - Social functioning i bola - Pain.

- Postoji statistički značajna razlika između *kontrolne i stomatovis* grupe ispitanika u 2. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika o kvalitetu života u pogledu socijalizacije. Odgovori ispitanika



*Stomatovis* grupe ukazuju da je njihovo zdravstveno stanje ili lečenje manje uticalo na porodični život i društvene aktivnosti u odnosu na ispitanike kontrolne grupe.

- Postoji statistički značajna razlika između *kontrolne i gelclair* grupe ispitanika u 2. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika o kvalitetu života u pogledu subjektivnog osećaja stanja zdravlja i kvaliteta života - Global health status / Qol, obavljanja svakodnevnih aktivnosti - Role functioning i emocionalnog stanja - Emotional functioning, socijalizacije - Social functioning i bola - Pain. Odgovori ispitanika Gelclair grupe ukazuju da je njihovo lečenje manje uticalo na: na obavljanje posla i dnevnih aktivnosti, bavljenje hobijima u slobodno vreme, porodični život i društvene aktivnosti u odnosu na ispitanike *Kontrolne* grupe. Bili su manje napeti, razdražljivi, zabrinuti i potišteni i imali manje bolova koji ih je ometao u svakodnevnim poslovima. Zato je i njihov subjektivni osećaj opšteg stanja zdravlja i kvaliteta življenja bio bolji u odnosu na kontrolnu grupu.

- Postoji statistički značajna razlika između *stomatovis i gelclair* grupe ispitanika u 2. fazi ispitivanja QLQC30 upitnika o kvalitetu života u pogledu subjektivnog osećaja stanja zdravlja i kvaliteta života - Global health status / Qol, i bola - Pain. Odgovori ispitanika Gelclair grupe ukazuju da su imali manje bolova koji ih je ometao u svakodnevnim aktivnostima i da je njihov subjektivni osećaj opšteg stanja zdravlja i kvaliteta življenja bio bolji u odnosu na *Stomatovis* grupu.

U trećoj fazi ispitivanja na temu opšte stanje, opšti simptomi i poteškoće, QLQ C30 upitnika u odgovorima ispitanika je bilo statistički značajne razlike. Razlika između ispitivanih grupa je bila u pogledu: emocionalnog stanja - Emotional functioning, i bola - Pain.

Odgovori ispitanika Gelclair grupe u trećoj fazi ispitivanja ukazuju da su imali manje bolova koji ih je ometao u svakodnevnim aktivnostima u odnosu na ispitanike Kontrolne i Stomatovis grupe i da su bili manje napeti, razdražljivi, zabrinuti i potišteni za razliku od Stomatovis grupe.

Odgovori grupa ispitanika QLQ C30 upitnika se nisu statistički značajno razlikovali između ispitivanih faza.

Postoji statistički značajna razlika u subjektivnom osećaju stanja zdravlja i kvaliteta života (*Qol/Global health*) između 1. i 2., 1. i 3. faze, ali ne i između 2. i 3. faze ispitivanja.

Subjektivni osećaj stanja zdravlja i kvaliteta života (*Qol/Global health status*) je bitno različit na samom početku zračne terapije i u kasnijim fazama ispitivanja kod svih grupa ispitanika.

Istraživanja Petera i sar. <sup>(100)</sup> ukazuju na smanjenje kvaliteta života pacijenata na zračnoj terapiji. Promene u emocionalnom statusu su bile prisutne kod većine ispitanika. Takođe značajne promene su se odnosile na sposobnost obavljanja posla, svakodnevnih aktivnosti i socijalizacije. Što se tiče rezultata koji se odnose na bol i upotrebu analgetika nije bilo statistički značajne razlike.

U zaključku Cheng <sup>(101)</sup> ukazuju na veoma značajan uticaj radijacionih mukozitisa na kvalitet života pacijenata koje se odnose na sfere svakodnevnog života, psihosocijalnog funkcionisanja, fizičke sposobnosti i emocionalnog statusa.

Maciejewski i sar. <sup>(102)</sup> ukazuju na promene u kvalitetu života pacijenata vezane za funkciju govora, žvakanja i gutanja hrane kao najčešće, kao i pojavu bola i psihosocijalne u vidu emocionalnog statusa.

Naši rezultati ukazuju da su u 1. fazi ispitivanja kvaliteta života H&N35 upitnika, ispitanici gelclair grupe lakše gutali hranu u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu ispitanika, dok takvih razlika nije bilo između kontrolne i stomatovis grupe.

Ispitanici gelclair grupe su u 2. fazi ispitivanja kvaliteta života H&N35 upitnika, imali manje bolova, lakše gutali hranu i imali manje problema u hranjenju pred drugim ljudima u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu ispitanika. Postoji statistički značajna razlika između gelclair i kontrolne kao i gelclair i stomatovis grupe, dok takvih razlika nema između kontrolne i stomatovis grupe.

U 3. fazi ispitivanja kvaliteta života H&N35 upitnika, ispitanici gelclair grupe su imali manje bolova, lakše gutali hranu, i imali manji subjektivni osećaj stanja bolesti u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu ispitanika. Postoji statistički značajna razlika između gelclair i kontrolne kao i gelclair i stomatovis grupe, dok takvih razlika nema između kontrolne i stomatovis grupe.

Rezultati QLQ H&N35 upitnika ukazuju da su ispitanici Gelclair grupe imali znatno manje tegoba u gutanju hrane tokom svih faza zračne terapije i značajno manje bolova, tokom 2. i 3. faze zračenja. Imali manje problema u hranjenju pred drugim ljudima, i manji subjektivni osećaj stanja bolesti u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu.

Wilcoxon-ovim testom utvrđena je statistički značajna razlika u odgovorima ispitanika između faza upitnika H&N35 u okviru Kontrolne i Stomatovis grupe, i razlika između 1. i 2., 1. i 3. faze ali ne i između 2. i 3. faze ispitivanja u Gelclair grupi.

Kessler i sar. <sup>(103)</sup> ukazuju na smanjenu funkciju gutanja kod ispitanika na zračnoj terapiji nakon hirurške intervencije. Nemogućnost žvakanja i adekvatnog gutanja u direktnoj je korelaciji sa hendikepom hranjenja pred drugima. Promene u žvakanju kod ovih ispitanika su bile statistički vrlo značajne ( $p < 0.001$ ). Problem suvih usta se pojavio u toku same terapije zračenja kao i nakon toga. Rezultati koji ukazuju na mogućnost adekvatnog otvaranja usta su značajno opali nakon terapije zračenjem. Problemi govora su usko povezani sa predhodno navedenim funkcionalnim problemima. Gubitak telesne mase je takođe bio očigledan. Ukupan rezultat H&N35 upitnika je bio nizak kod obe grupe ispitanika i iznosio 76 poena.

Opšti onkološki simptomi kao što su iscrpljenost, mučnina, nesаница, dijareja i zatvor ne predstavljaju simptome koji se u većem obimu javljaju kod ove vrste pacijenata, što je u skladu i sa našim ispitivanjima. <sup>(104)</sup>

Slično drugim publikacijama <sup>(105-108)</sup> specifični simptomi u regiji glave i vrata kao što su gutanje i govor, predstavljaju najveće poteškoće sa kojima se pacijenti susreću. Pitanja vezana za hranu i gutanje generalno su imala najgore odgovore. U vezi sa komunikacijom uopšte i preko telefona, određeni broj pacijenata je takođe imao značajan problem.

Nije postojala neka bitnija razlika kod ispitanika sve tri grupe u pogledu odgovora opšteg upitnika kvaliteta života QLQ C30 (merenje funkcije i simptoma). Specifična pitanja upitnika QLQ H&N35, ukazuju na bitne razlike u oblasti hranjenja i socijalizacije ispitanika.

Portugalski naučnici Silveira i sar. <sup>(109)</sup> su upoređivali odgovore upitnika QLQC30 I QLQ H&N35 kod ispitanika sa karcinomima regije glave i vrata u odnosu na pol i starost. Rezultati upitnika su vrlo slični našim u periodu pre zračne terapije. Ne navode vreme popunjavanja upitnika ispitanika u odnosu na fazu lečenja.

Hammerlid i saradnici <sup>(110)</sup> su upoređivali rezultate upitnika QLQ C30, QLQ H&N35 i SF-36 ispitanika u Švedskoj. Najznačajniji sporedni efekti terapije i problemi specifični za bolest ovih pacijenata (npr. gutanje, lokalna bol, suva usta) utvrđeni su QLQ H&N35 upitnikom, dok nije postojala značajna razlika u rezultatima upitnika QLQ C30.

Bjordal i saradnici <sup>(111)</sup> su u svojim istraživanjima zaključili da su najosetljivija pitanja upitnika kvaliteta života, kod ispitanika sa karcinomom glave i vrata, vezane za gutanje, senzacije, hranjenje pred drugim ljudima, otvaranje usta, suva usta, lepljivu pljuvačku, problem sa zubima i subjektivni osećaj prisutne bolesti.

Upoređujući terapiju kod pacijenata sa orofaringijalnim karcinomom Graeff i saradnici <sup>(112)</sup> su zaključili da su pacijenti podvgnuti hirurškom tretmanu ukazivali na probleme u govoru i izgledu ali sa mnogo manje bola za razliku od ispitanika na zračnoj terapiji.

Connor i sar. <sup>(113)</sup> u rezultatima svojih istraživanja ukazuju na propratne efekte konvencionalne zračne terapije i njihov uticaj na kvalitet života pacijenata sa karcinomima glave i vrata. To su gubitak težine, smanjeno lučenje pljuvačke, otežano gutanje i sveukupni pad kvaliteta života (HRQOL). Mnogi elementi (varjable) ispitivanja su bili prisutni i nakon 6 meseci od završene terapije kao što su smanjeno lučenje pljuvačke i otežano gutanje.

Konvencionalnu zračnu terapiju glave i vrata prati suštinski gubitak funkcionalnosti koji utiče na smanjenje kvaliteta života.

Prolazno ili privremeno smanjenje u kvalitetu života ove vrste pacijenata tokom terapije je uočeno kao posledica povećanja zamora, gubitka apetita, otežanog gutanja i hranjenja pred drugim ljudima, gubitak težine i pojačani kašalj. Dugotrajne posledice zračenja su suva usta i

lepljiva pljuvačka koje vrlo često ostaju kao trajne koje po autoru igraju ključnu ulogu u konačnim rezultatima kvaliteta života naših pacijenata.

Paolo i sar. <sup>(114)</sup> su u rezultatima dobijenim EORTC QLQC30 upitnikom ukazali na probleme njihovih ispitanika posle hirurške terapije, u pogledu povećanog zamora ( $P = 0.047$ , mean difference 10.0) i bola ( $P = 0.027$ , mean difference 13.2).

Rezultati QLQ H&N35 upitnika ukazuju da su ispitanici nakon hirurške intervencije imali problema sa gutanjem ( $P = 0.042$ , mean difference 16.9), hranjenjem pred drugim ljudima ( $P = 0.038$ , mean difference 12.6), i socijalnim kontaktom ( $P = 0.002$ , mean difference 10.2).

Schliephake i sar. <sup>(115)</sup> u svojim ispitivanjima ukazuje na statistički značajne promene QLQC30 upitnika kod zamora pacijenata ( $P=0.045$ ) tokom ispitivanog perioda. Bol ( $P=0.617$ ), dispneja ( $P= 0.384$ ), poremećaji sna ( $P=0.763$ ), apetit ( $P=0.838$ ), abdominalni simptomi opstipacija ( $P=0.544$ ), dijareja ( $P=0.070$ ) nisu se značajno razlikovali tokom perioda observacije.

Finansijski faktor ( $P=0.010$ ) je bio značajan upoređujući sa preoperativnim stadijumom ( $P=0.038$ )

Pogoršanje rezultata dobijenih na osnovu QLQ H&N35 upitnika odnosila su se na sledeće simptome: Bol ( $P=0.017$ ), socijalni faktor ( $P=0.013$ ), gutanje ( $P=0.008$ ), hranjenje ( $P=0.014$ ) i govor ( $P=0.000$ ), gubitak telesne težine ( $P=0.000$ )

Shepherd i sar. <sup>(116)</sup> su ukazali na osnovu svojih istraživanja da je pojava simptoma - zamor, bol, gutanje, govor, hranjenje pred drugim ljudima, bilo koji vid socijalnog kontakta, otvaranje usta, gubitak težine i korišćenje analgetika najizraženija nakon druge nedelje ispitivanja. Gubitak apetita, suva usta i preosetljivost na nadražaje nakon prvog meseca, a lepljiva pljuvačka, gubitak težine i depresija nakon 3. meseca od završene terapije.

Očigledno je da je uzorak obrađen u ovoj studiji mali, tako da svako upoređivanje rezultata treba uzeti sa rezervom. Međutim, interesantno je napomenuti značajnost rezultata testova i obrasce promena tokom vremena, koji su dostojni za neka naknadna istraživanja.

U predhodnih dvadesetak godina urađeno je veliki broj prospektivnih studija koje su obrađivale dugotrajni uticaj tumora glave i vrata. <sup>(117-119)</sup>

Pri ocenjivanju pacijenata sa karcinomom glave i vrata, Graeff i sar. <sup>(120)</sup> su našli da se njihovo stanje značajno pogoršava između dijagnoze i 6 meseci nakon toga, u smislu fizičkih simptoma kao i fizičkog funkcionisanja.

U dugoročnim ispitivanjima rezultati autora ukazuju na mnogo manji uticaj karcinoma i njegove terapije na kvalitet života pacijenata nego što stvarno jeste, što u kratkotrajnim studijama ( do 6 meseci) nije slučaj, gde se mnoge promene u simptomatologiji i generalno u kvalitetu života mogu registrovati. <sup>(116)</sup>

U skladu i sa našom studijom, očigledno je da postoji diskretna razlika između kratkoročnih i dugoročnih studija o kvalitetu života pacijenata sa karcinomom glave i vrata. Stoga se predlaže da se kratkoročna (od dijagnoze - 6 meseci ) i dugoročna ispitivanja trebaju razmatrati odvojeno, kao i to da treba obratiti malo više pažnje na kratkoročna ispitivanja zbog velike promene u rezultatima kvaliteta života tokom ispitivanog perioda.

Iz rezultata dobijenih iz našeg istraživanja, određene funkcije i simptomi se značajno menjaju tokom kratkog perioda u skladu sa terapijskim tretmanom. Konkretno zamor i problemi sa ishranom su često prijavljivani. U interpretiranju rezultata upitnika moraju se odvojiti statističke značajnosti od kliničkih što je otežano iz razloga jer ne postoje konkretne definicije kliničkih značajnosti. <sup>(121)</sup>

Sam kraj i nedelja nakon završetka zračne terapije predstavljaju najteži period za pacijente u kojem su simptomi najizraženiji a fizičke funkcije najniže. To je poznat klinički nalaz ali nije spomenut u kontekstu samog terapijskog toka. Veoma je bitno da se shvati da i ako se očekuje da kvalitet života pacijenata opada u ovom periodu, pacijenti moraju da se pripreme i podrže kako bi se ublažile posledice. Uglavnom se svodi na to da akutna faza predstavlja period u kome su pacijenti uglavnom zabrinuti preživljavanjem kao prioritetom, a mnogo manje posledicama terapije. Potvrđeno je da i kliničari i pacijenti menjaju svoju percepciju i rangiranje kvaliteta života značajno u toku donošenja odluka o terapiji. <sup>(122)</sup>

U cilju ostvarivanja adekvatne stomatoprotetske rehabilitacije poslednjih 20 godina velika pažnja usmerava se na lični stav i zadovoljstvo bolesnika, odnosno na pojedinačni psihosocijalni odgovor vezan za gubitak i rehabilitaciju oralnih funkcija. Ideja o direktnom uključivanju informacija iz psihosocijalne sfere bolesnika na odluku o tretmanu proistekla je iz širokog kritikovanja korišćenja isključivo kliničkih parametara u evaluaciji oralnog zdravlja. Takav pristup ne uspeva da uključi funkcijske i psihosocijalne aspekte zdravlja i ne prezentuje adekvatno zdravstveni status, funkciju i potrebe individue. <sup>(123)</sup> To je dovelo do razvoja ispitivanja koja uključuju merenje kvaliteta života vezano za oralne parametre (*oral health related quality of life*), čiji je cilj da pruže informacije o uticaju stanja usne duplje čoveka na kvalitet njegovog života.

*Oral quality of life* (OQOL) definiše se kao multidimenzionalna procena oralnog funkcionisanja u cilju sagledavanja stanja oralnog zdravlja, potrebe za tretmanom i rezultata stomatološkog tretmana kod bolesnika starijeg životnog doba. <sup>(124)</sup>

Gift i sar. <sup>(125)</sup> predložili su koncept oralnog kvaliteta života, odnosno uticaja koji ostvaruje stanje oralnog zdravlja na kvalitet života i podrazumeva sledeće pretpostavke: odsustvo potencijalno letalnih oboljenja i stanja, odsustvo invaliditeta, oštećenja čula i bolova, odgovarajuću funkciju u vezi sa žvakanjem, gutanjem i odsustvo nelagodnosti i bola u regionu usne duplje, socijalno funkcionisanje u odnosu na izvođenje očekivanih uloga u društvu, doživljaj dobrog oralnog

zdravlja, zadovoljstvo oralnim zdravljem i odsustvo socijalnog ili kulturnog aspekta života usled lošeg oralnog statusa.

Generalno, upitnik se može podeliti na deo koji se tiče tegoba koje bolesnik ima u obavljanju osnovnih oralnih funkcija, kao što su teškoće sa žvakanjem, otežan govor, prisustvo bolova, sužen izbor hrane, i na deo koji se odnosi na njegov psihički odgovor na te tegobe i socijalne posledice istih.

U prvoj fazi ispitivanja OHIP upitnika u pogledu odgovora ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa.

U drugoj fazi ispitivanja OHIP upitnika, ispitanici Gelclair grupe su u odnosu na Kontrolnu i Stomatovis grupu imali mnogo manje bolnih senzacija i manje bolnih mesta u ustima, bili manje svesni problema u vezi proteza, imali raznovrsniju ishranu u smislu izbegavanja uzimanja pojedine hrane zbog problema sa protezama, lakše se hranili i manje prekidali obroke u toku hranjenja. Razlika između Kontrolne i Stomatovis grupe u ovoj fazi zračne terapije bila je samo u manjim brojem prekida obroka kod Stomatovis grupe.

U trećoj fazi ispitivanja OHIP upitnika, ispitanici Gelclair grupe su u odnosu na Kontrolnu i Stomatovis grupu imali mnogo manje bolnih senzacija i manje bolnih mesta u ustima, manje prekidali obroke u toku hranjenja, bili manje uznemireni zbog problema sa protezama, tolerantniji prema ukućanima i imali manji subjektivni osećaj lošijeg života zbog problema sa protezama. Statistički značajne razlika između Kontrolne i Stomatovis grupe u ovoj fazi zračne terapije nije bilo.

Kod svih grupa ispitanika postojala je statistički značajna razlika u odgovorima na pitanja OHIP upitnika između između 1. i 2., 1. i 3. faze, dok razlika između 2. i 3. faze nije bila značajna.

U stručnoj literaturi nisu pronađena istraživanja kod ispitanika koji su koristili ove vrste preparata, kako bi smo uporedili rezultate ali slična ispitivanja ukazuju na gotovo iste probleme i simptome koji su neizbežni kod pacijenata ove vrste.

Pacijenti sa malignim tumorima koji su postoperativno primali zračnu terapiju su značajno više imali problema sa trizmusom, nošenjem obturator proteza, suvoćom usta, osetljivošću usne duplje, poteškoćama u govoru, socijalizaciji i generalno kvalitetom života u odnosu na pacijente koji nisu podvrgavani zračenju. <sup>(126)</sup>

Genden i sar. <sup>(127)</sup> ukazuju na znatno manju toleranciju u nošenju obturator proteza i njihovim češćim korekturama kao i pojačanim bolom kod ispitanika na zračnoj terapiji.

Kreeft i sar. <sup>(128)</sup> u zaključku svog istraživanja navode da veličina defekta posle maksilektomije nema značajan uticaj na funkcionalne rezultate obturator proteza ali da postoperativna zračna

terapija u mnogome utiče na otvaranje usta, otežano gutanje i druge probleme u usnoj duplji. Preostali zubi imaju pozitivan uticaj na mastikaciju i subjektivni osećaj.

Oralna sluzokoža je deo nespecifične odbrane domaćina i predstavlja fizičku barijeru od prodora mikroorganizama <sup>(129)</sup> Obložena je tankim slojem pljuvačke koja i sama po sebi pruža određeni vid zaštite, a u dubljim slojevima sadrži faktore kako nespecifične celularne, tako i specifične humoralne, odnosno celularne imunosti. Pored svih navedenih mehanizama zaštite pojedini delovi oralne sluzokože su obloženi eptelom sa orožavanjem što doprinosi mehaničkoj eliminaciji antigena iz regije usne šupljine.

Čvrsta zubna tkiva, gingiva, kao i sluzokoža dorzuma jezika su prekriveni biofilmom koji predstavlja sredinu koju čine bakterije usađene u ekstracelularni matriks, sastavljen od salivarnih glikoproteini i homopolimera, produkata bakterijskog metabolizma, dekstrana i levana. <sup>(130)</sup> Drugi delovi oralne mukoze, kao što su sluzokoža obraza, poda usne duplje i nepca obloženi su epitelom sa orožavanjem što otežava akumulaciju biofilma, a samim tim i veću retenciju mikroorganizama oralne mikroflore na tim površinama. <sup>(131)</sup> U samom biofilmu bakterije se razmnožavaju, uvećavajući svoju kvantitativnu zastupljenost i produkujući različite supstance (agresivne enzime, toksine) od kojih su većina veoma štetne za tvrda zubna tkiva kao i za potporni aparat zuba. <sup>(132)</sup>

Zračna terapija predstavlja jedan od egzogenih faktora koji značajno doprinosi poremećaju, odnosno smanjenju pojedinih faktora imune odbrane, što utiče na nastanak i razvoj infekcija. Literaturni poaci ukazuju na visok stepen pojave mukozitisa u pacijenata koji su izloženi zračnoj terapiji glave i vrata. <sup>(133)</sup> Pored lokalnih poremećaja treba istaći i činjenicu da često lokalne infekcije nastale kao posledica radioloških oštećenja za rezultat mogu imati i dalju propagaciju mikroorganizama oralne mikroflore u dublja tkiva, a potom njihovo širenje po organizmu domaćina. To je praćeno nastankom generalizovanih oblika infekcija, uz mogućnost zadržavanja oralnih mikroorganizama u udaljenim organima i tkivima gde ispoljavajući patogenu aktivnost uzrokuju njihova oštećenja. <sup>(134,135)</sup>

I ako se radijacioni mukozitis ne smatra infekcijom, on predstavlja predisponirajući faktor za rast i razvoj bakterija koje zatimi prodiru u submukozno tkivo što rezultira nastankom oštećenja integriteta epitela i formiranjem ulceracija. <sup>(136)</sup> Pošto su ulceracije ulazna vrata za dalje širenje oralne mikroflore po organizmu domaćina, kod takvih pacijenti postoji mnogo veći rizik od nastanka bakterijemije i sepse u poređenju sa onima kod kojih ovih patoloških promene nema. <sup>(137,138)</sup>

Pošto zračna terapija prouzrokuje pad imunske odbrane domaćina, kako na sistemskom, tako i na lokalnom nivou, rezultat njenog sprovođenja je svakako povećanje kvantitativne zastupljenosti pripadnika oralne mikroflore, što je naše istraživanja i pokazalo. U njemu je tokom zračenja pacijenata, uključenih u studiju, registrovan porast broja, kako Gram negativnih bakterija (pripadnika porodice Enterobacteriaceae), tako i Gram pozitivnih, uglavnom vrsta

rodova *Staphylococci* i *Streptococcus*. Pored povećanja broja bakterija utvrđena je i povećana kvantitativna zastupljenost gljiva roda *Candida*. Brojne studije idu u prilog nalazima našeg istraživanja. Tako Junior, E.G.J. i saradnici <sup>(139)</sup> ukazuju na povećanje broja enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa* u usnoj duplji tokom i posle zračne terapije. Takođe se i broj bolesnika, obuhvaćenih njihovim istraživanjima, kod kojih je dokazano prisustvo gljivica roda *Candida* tokom zračne terapije povećao sa 30% na 78%.

Makkonen i saradnici su neposredno pre zračne terapije kod 4 pacijenta (20%) izolovali gljivice roda *Candida* kao i neke od predstavnika Gram-negativnih bakterija (*E.coli*, *Klebsiella oxytoca*). Posle nedelju dana zračenja broj pacijenata sa pozitivnim nalazom gljivica i Gram-negativnim bakterija u usnoj duplji je bio znatno veći i iznosio je 80% ukupnog broja ispitanika. <sup>(140)</sup>

U radu Abu Shara i sar. <sup>(141)</sup> takođe je ukazano na značajne efekte zračne terapije na floru usne duplje i farinksa. Uočeno je signifikantno povećanje kvantitativne zastupljenosti vrste *Staphylococcus aureus*, beta hemolitičkih streptokoka, kao i Gram negativnih vrsta roda *Proteus*, kao i vrste *Pseudomonas aeruginosa*. U istraživanju je takođe dokazano i povećanje broja gljiva roda *Candida*. Treba napomenuti da je ova studija pokazala da se broj oralnih mikroorganizama nije značajnije menjao u toku, kao i neposredno po okončanju zračenja.

Iz nama dostupne literature, ali i naših rezultata uočava se povećanje kvantitativne zastupljenosti Gram negativnih bacila (uglavnom pripadnika porodice *Enterobacteriaceae*), Gram-pozitivnih i negativnih koka kao i pripadnika roda *Candida* kod pacijenata sa oralnim mukozitisom na zračnoj terapiji. Ovde treba istaći da su neki autori u svojim radovima ukazali da antimikrobna terapija nije imala efekta na smanjenje njihovog broja već naprotiv da je uticala na promenu mikrobiloškog statusa u korist pojedinih vrsta što je za rezultat imalo nastanak mukozitisa i sledstvenih infekcija. <sup>(142)</sup>

Almsta i sar. <sup>(143)</sup> u svom istraživanju su ispitivali uticaj zračne terapije na mikrofloru usne duplje kod bolesnika sa kserostomijom koja je nastala kao posledica terapijskog zračenja. Mikrobiološki status ovih bolesnika su poredili sa mikrobiološkim nalazom obolelih od Sjegrenovog sindroma, kao drugih pacijenta kod kojih je osnovna bolest praćena hiposalivacijom. Rezultati su pokazali da je kod pacijenata izloženih zračenju registrovan značajno veći nalaz gljiva roda *Candida*, kao i bakterijskih vrsta roda *Enterococcus*, *Lactobacillus* i vrste *Streptococcus mutans* u odnosu na obolele kod kojih je kserostomija nastala iz drugog razloga.

Do sličnih rezultata kao i ostali došli su i Sonalika i sar. <sup>(144)</sup> koji su u svojoj studiji u pacijenata sa karcinomom usne duplje u trenutku postavljanja dijagnoze utvrđivali postojanje povećane kvantitativne zastupljenosti gljivica roda *Candida* u usnoj duplji. Tokom zračne terapije pored značajnog povećanja broja ovih gljivica registrovana takođe i povećana zastupljenost pripadnika enterobakterija, naročito vrste *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i vrste *Pseudomonas aeruginosa*.



Bruno i saradnici su dokazali svojom studijom da se kolonizacija vrstama roda *Candida* oralne regije povećavala proporcionalno tokom zračne terapije. Pored toga ovaj autor iznosi i mišljenje da korišćenje antimikotika iz grupe poliena i derivate azola uglavnom nisu pokazali željeni efekat u smislu redukcije broja mikroorganizama. <sup>(145)</sup>

Naša studija je pokazala porast kvantitativne zastupljenosti mikroorganizama u ispitanika kontrolne grupe na svim ispitivanim površinama opturator proteza.

Kod pacijenata obuhvaćenim našim ispitivanjem, a koji su koristili *Stomatovis*, povećanje kvantitativne zastupljenosti Gram negativnih bakterija i gljiva roda *Candida* tokom zračne terapije dokazano je na oralnoj sluzokoži i površini obturator proteze koja je nalegala na oralnu sluzokožu. Pored toga u ovih bolesnika je uočen i porast Gram negativnih bakterija, kao i vrsta rodova *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Candida* u toku zračne terapije u uzorcima materijala koji su prikupljeni sa površine oralne sluzokože u okolini defekta i površine obturatora orjentisanog prema defektu.

Porast kvantitativne zastupljenosti gljiva roda *Candida* tokom zračne terapije je utvrđen i u osoba kod kojih je primenjivan *Gelclair* u uzorcima materijala uzetih brisom sa površine oralne sluzokože. Dokazano je i povećanje broja Gram negativnih bakterija porodice *Enterobacteriaceae*, ali i pripadnika rodova *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Candida* u toku zračne terapije u brisevima uzetih sa površine obturator proteze koja je okrenuta prema oralnoj sluzokoži.

Porast broja predhodno navedenih mikroorganizama takođe je utvrđen i na površini oralne sluzokože u okolini defekta kao i na površini obturatora prema defektu u uzorcima materijala prikupljenim tokom zračne terapije kod pacijenata koji su koristili *Gelclair*.

Iz dobijenih rezultata ovog istraživanja uočava se da je najveće povećanje broja Gram pozitivnih bakterijskih vrsta rodova *Staphylococcus* i *Streptococcus*, kao i gljivica roda *Candida* u toku druge faze. Za razliku od njih, kvantitativna zastupljenost Gram negativnih bakterija porodice *Enterobacteriaceae* bio je konstantno visok bez značajnijih varijacija tokom sve tri faze terapije. Pri tome treba istaći da je kvantitativna zastupljenost svih mikroorganizama bila direktno zavisna od količine primljenog zračenja. Takođe nije uočena ni signifikantna razlika broja bakterija kod različitih grupa bolesnika koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem.

Rezultati distribucije mikrobiološkog nalaza u odnosu na površine sa kojih su sakupljeni uzorci materijala su pokazali da je najveća kvantitativna zastupljenost mikroorganizama postojala na površini oprator proteze orjentisanoj prema okolini defekta kao i prema samom defektu.

Veliki broj autora smatra da je jedna od najznačajnijih komplikacija kod pacijenata na zračnoj terapiji gljivična infekcija prouzrokovana pripadnicima roda *Candida*. <sup>(146,147)</sup> Istraživanja Ramirez i saradnika su pokazala da se gljivice roda *Candida* registruju kod preko 90% bolesnika sa malignim promenama u usnoj duplji, a koji su ujedno na zračnoj terapiji. Od tog broja gotovo trećina ima manifestnu oralnu kandidijazu. <sup>(148)</sup> Utvrđeno je da iritacija nastala kao posledica nošenja opturator proteze predstavlja predisponirajući faktor za nastanak manifestne kandidijaze. <sup>(149)</sup>

Literaturni podaci ali i svakodnevna klinička praksa su pokazali da je stopa mortaliteta kao poledica sistemskih gljivičnih infekcija koje potiču iz usne duplje mnogo veće u poređenju sa infekcijama prouzrokovanim drugim vrstama patogena. Kliničke manifestacije oralne kandidijaze su različite pri čemu su eritematozna i pseudomembranozna najčešće. Eritematozna kandidijaza ima izgled difuzne eritematozne površine oralne sluzokože koja je u najvećem broju slučajeva lokalizovana na nepcu, dok se pseudomembranozna manifestuje beličastim naslagama na površini oralne sluznice. Ove naslage nisu čvrsto adherisane za površinu na kojoj su formirane pa se lako sa nje mogu odlubiti uz mogućnost pojave krvarenja. Kod nekih pacijenata koji primaju zračnu terapiju, ali i posle njene administracije može se razviti hronična atrofična kandidijaza, hronični oblik često udružena sa angularnim heilitisom. Uz kandidu u ragadama i fisurama lokalizovanih u uglovima usana kod ovih pacijenata često je prisutna i vrsta *Staphylococcus aureus*.<sup>(150,151)</sup>

## 7. ZAKLJUČAK

Na osnovu našeg istraživanja i dobijenih rezultata izveli smo sledeće zaključke:

- Simptomatologija pacijenata (podela po WHO) se kroz faze ispitivanja pogoršavala.
- Intenzitet simptoma kod gelclair grupe ispitanika se postepeno povećavao kroz sve tri faze istraživanja za razliku od kontrolne i stomatovis grupe, tako da su u 2.fazi pacijenti mogli da gutaju i čvršću hranu.
- Niske vrednosti kserostomije, poremećaja ukusa i bola, a relativno visoke vrednosti salivarnog protoka BMS -o.tog upitnika (na samom početku zračne terapije) ukazuju na fiziološke vrednosti koje srećemo kod zdravih osoba. Visoke vrednosti kserostomije, poremećaja ukusa i bola, a veoma niske vrednosti salivarnog protoka BMS -kontrolnog upitnika (na samom kraju zračne terapije) ukazuju na sporedni štetni efekat zračne terapije.
- Rezultati ispitanika BMS 0.ti upitnika jačine reflektovanog osećaja kserostomije i bola, kao i salivarnog protoka bili su vrlo slični. Postojala je statistički značajna razlika između grupa ispitanika jedino u poremećaju ukusa i to između ispitanika *Stomatovis* i *Gelclair* grupe. Smatramo da je sastav Stomatovisa ksilitol i sluz crnog sleza uticao na subjektivni osećaj kod pacijenata ove grupe o promeni ukusa, a ne dejstvo zračne terapije kao posledica oštećenja inervacije ćelija čula ukusa.
- Rezultati ispitanika BMS - kontrolnog upitnika jačine reflektovanog osećaja kserostomije, poremećaja ukusa, kao i salivarnog protoka bili su vrlo slični. Postoji statistički značajna razlika jedino u percepciji bola i to između ispitanika *Kontrolne* i *Gelclair* grupe. Postojanje razlike koja nije statistički značajna ( $p=0.88$ ;  $p<0.05$  - Mann-Whitney U) između *Kontrolne* i *Stomatovis* ukazuje na dejstvo sadržaja preparata Stomatovis na promene na sluzokoži usne duplje u pogledu jačine reflektovanog osećaja bola. Pošto pripada grupi rastvora za ispiranje usta, naše mišljenje je da kratkotrajno dejstvo, 60 sekundi koliko se pripisuje u uputstvu proizvođača 1-3 puta dnevno, nije dovoljno kod promena na sluzokoži ove vrste. Usled dužeg prisustva sadržaja preparata "Gelclair" na iritiranoj sluzokoži, smatramo i da je dejstvo duže, a samim tim i bezbolne faze.
- Subjektivni osećaj stanja zdravlja i kvaliteta života (Qol/Global health status) je bitno različit na samom početku zračne terapije i u kasnijim fazama ispitivanja kod svih grupa ispitanika.
- Odgovori ispitanika Gelclair grupe ukazuju da je njihovo lečenje manje uticalo na: obavljanje posla i dnevnih aktivnosti, bavljenje hobijima u slobodno vreme, porodični život i društvene aktivnosti. Bili su manje napeti, razdražljivi, zabrinuti i potišteni i imali

manje bolova koji ih je ometao u svakodnevnim poslovima. Zato je i njihov subjektivni osećaj opšteg stanja zdravlja i kvaliteta življenja bio bolji u odnosu na kontrolnu grupu. Imali su manje bolova koji ih je ometao u svakodnevnim aktivnostima i da je njihov subjektivni osećaj opšteg stanja zdravlja i kvaliteta življenja bio bolji u odnosu na Stomatovis grupu.

- Ispitanici gelclair grupe su imali znatno manje tegoba u gutanju hrane tokom svih faza zračne terapije i značajno manje bolova, tokom 2. i 3. faze zračenja. Imali manje problema u hranjenju pred drugim ljudima, i manji subjektivni osećaj stanja bolesti u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu.
- U dugoročnim ispitivanjima rezultati autora ukazuju na mnogo manji uticaj karcinoma i njegove terapije na kvalitet života pacijenata nego što stvarno jeste, što u kratkotrajnim studijama ( do 6 meseci) nije slučaj, gde se mnoge promene u simptomatologiji i generalno u kvalitetu života mogu registrovati. Stoga se predlaže da se kratkoročna (od dijagnoze - 6 meseci ) i dugoročna ispitivanja trebaju razmatrati odvojeno, kao i to da treba obratiti malo više pažnje na kratkoročna ispitivanja zbog velike promene u rezultatima kvaliteta života tokom ispitivanog perioda.
- Ispitanici gelclair grupe su u odnosu na kontrolnu i stomatovis grupu imali mnogo manje bolnih senzacija i manje bolnih mesta u ustima, manje prekidali obroke u toku hranjenja, bili manje uznemireni zbog problema sa protezama, tolerantniji prema ukućanima i imali manji subjektivni osećaj lošijeg života zbog problema sa protezama.
- Iz dobijenih rezultata se može uočiti da je najizraženija kolonizacija bakterija u 2.fazi ispitivanja i to Stafilokoka, Streptokoka i Candida-e, dok se broj kolonija Gram negativnih bakterija nađenih u brisevima uzetih sa različitih ispitivanih površina, u sve 3 faze zračne terapije, nije značajno razlikovao kod ispitivanih grupa.
- Najizraženija kolonizacija bakterije je nađena u brisevima uzetim sa površine :
  - obturator ploče koja je okrenuta prema oralnoj sluzokoži,
  - oralne sluzokože u okolini defekta,
  - i obturator ploče koja je okrenuta prema defektu.
- Pored održavanja higijene usne duplje, treba obratiti pažnju na adekvatno držanje i čišćenje obturator proteze, jer u suprotnom predstavljaju izvor infekcije. Loša strana akrilata jeste poroznost u koju se imbibiraju nečistoće koje predstavljaju depoe za razvoj bakterija. Upotreba nekih bioloških materijala (PEEK-a) za izradu proteza dostupnih danas na tržištu bi mogla smanjiti ovu vrstu problema.

Na osnovu svega izloženog može se preporučiti primena preparata "Gelclair" uz standardni terapijski protokol radijacionih mukozitisa u cilju poboljšanja kvaliteta života pacijenata na zračnoj terapiji.

Takođe se može preporučiti uvođenje upitnika EORTC QLQ u standardnu kliničku proceduru kao validan instrument za prikupljanje informacija o efektima bolesti, terapiji i neželjenim efektima. Prednosti za pacijenta su te da mogu da izraze svoje mišljenje o negativnim aspektima bolesti i doprinesu u donošenju terapijskih odluka jer vreme preživljavanja nije direktno povezano sa poboljšanjem „kvaliteta života“. Studije kvaliteta života su zvanični instrumenti u onkološkim istraživanjima u razvijenim zemljama.

## 8. LITERATURA:

1. Depprich R, Naujoks C, Lind D, Ommerborn M, Meyer U, Kübler N.R, Handschel J Evaluation of the quality of life of patients with maxillofacial defects after prosthodontic therapy with obturator prostheses *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;40:71-79
2. Simon N. Rogers: Quality of life perspectives in patients with oral cancer. *Oral Oncology* 2010; 46: 445–447
3. Kreačić M., Jelić S., Ursulović T, Jovanović J, Medić MN Comorbidity and survival in elderly with locoregionally advanced squamocellular head and neck carcinomas (LA SCCHN) *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2009;72:S44-S44
4. The glossary of prosthodontic terms. *J Prosthet Dent* 2005;94:51
5. Aramany B. M. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: classification' *J Prosthet Dent* 1978;40(5):554-7
6. Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. *Head Neck* 2000;22:17-26
7. Brown et al (2010) 15. Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol* 2010;11:1001-8.
8. Parr GR, Tharp GE, Rahn AO. Prosthodontic principles in the framework design of maxillary obturator prostheses. *J Prosthet Dent.* 1989;62:205–12.
9. Eckert SE, Carr AB. Implant-retained maxillary overdentures. *Dent Clin North Am.* 2004;48: 585–601.
10. Dragana D, Bešir Lj, Nebojša J, Dušan M Stomatološki tretman oralnih komplikacija radiacione terapije tumora glave i vrata. *Stom Glas S* 2002;49:106-109.
11. Joyston-Bechal S. Prevention of dental diseases following radiotherapy and chemotherapy. *Int Dent J* 1992;5:46
12. Granstrom G, Tjellstrom A, Albrektsson T. Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:495-501
13. Ihde S., Kopp S., Gundlach K., Konstantinovic' V. Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:56-65
14. Kaanders J, Flemming T, Ang K, et al. Devices valuable in head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:639
15. Brown L, Dreizen S, Daly T, et al. Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins and dental caries following radiotherapy. *J Dent Res* 1978;57:882

16. Fox P, Van der Ven P, Baum B, et al. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg* 1986;6:243
17. Dreizen S, Brown L, Daly T, et al. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res* 1977;56:99
18. Judith E. Raber-Durlacher, Sharon Elad, Andrei Barasch: Oral mucositis. *Oral Oncology* 2010; 46: 452–456
19. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.* 2008;14(1):40-4.
20. David LA, Sàndor GK, Evans AW, Brown DH. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc.* 2001;67(7):384.
21. James J Sciubba, David Goldenberg Oral complications of radiotherapy *Lancet Oncol* 2006; 7: 175–83
22. Friedman RB. Osteoradionecrosis: causes and prevention. *NCI Monogr.* 1990;(9):145-9.
23. Flemming T. Oral tissue changes of radiation oncology and their management. *Dent Clin North Am* 1990;34:223
24. Wolfgang J. Kostler, Michael Hejna, Catharina Wenzel, Christoph C. Zielinski Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315.
25. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999;11:261-266
26. Ferretti GA, Raybold TP, Brown AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis; a randomised double-blind trial. *Oral surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:331-338
27. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
28. Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, et al. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Res* 1994;54:1135-1138
29. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology (Hunting)* 1991;5:11-18
30. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43
31. Plevova P. Re: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1999;35:225-226.
32. Frenzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer* 1992;28:457-462.

33. Verdi CJ. Cancer therapy and oral mucositis. An appraisal of drug prophylaxis. *Drug Saf* 1993;9:185-195
34. Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Br J Radiol* 1990;63:554-556.
35. Wilkes JD. Prevention and threatment of oral mucositis following cancer therapy. *Semin Oncol* 1998;25:538-551
36. Graham Gj, Ramenghi U, O'Connor MP, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. Studies of oral netrophil levels in patients receiving G-CSF after autologus marrow transplatation. *Br J Haematol* 1992; 82: 589-595.
37. Wymenga AN, van der Graaf WT, Hofstra LS, Spijkervet FK, Timens W, Timmer-Bosscha H, Sluiter WJ, van Buuren AH, Mulder NH, de Vries EG. Phase I study of transforming growth factor-beta 3 mouthwashes for prevention of chemotherapy included mucositis. *Clin Cancer Res* 1999;5:1363-1368.
38. Naidu MUR, Gogula VR, Pingali UR, IyyapyKM, Avula S, Priyadarshni R Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis: Complicating the treatment of cancer Neoplasia 2004;6:423-431.
39. Wolfgang JK and Kostler. Oral mucositis complicating chemo-therapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315
40. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
41. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al.:Updated clinical practice guidelines for prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-831.
42. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
43. Sonis T, Peterson DE, Mc Guire DB, et al. Prevention of mucositis in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;29:1-2
44. Rosenthal DI, Lewis JS, Eisbruch A Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2636-2643.
45. Rosenthal DI, Mendoza TR, Chambers MS, et al.: The M.D. Anderson symptom inventory-head and neck module, a patient-reported outcome instrument, accurately predicts the severity of radiation-induced mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.05.21; (Epub ahead of print)
46. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, et al: Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S40-S42
47. Ryu JK, Swan S, LeVeque F, et al: The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-



blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:643-650.

48. Trotti A, Garden A, Warde P, et al: A multinational, randomised phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:674-681.
49. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, et al: The reduction of radiation mucositis by selective decontaminatin antibiotic pastilles: A placebo-controlled double-blind trial. *Br J cancer* 1996;74:312-317
50. Porteder H, Rausch E, Kment G, et al: Local prostaglandin E2 in patients with oral malignancies undergoing chemo-and radiotherapy. *J Cranimaxillofac Surg* 1988;16:371-374.
51. Labar B, Mrcic M, Pavletic Z, et al: Prostaglandin E2 prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:379-382
52. Duenas-Gonzales A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M, et al: Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: A randomized double-blind study. *Bone Marrow Translant* 1996;17:809-812.
53. Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, et al: Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Support care Cancer* 2006;14:558-565.
54. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al: Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92:875-885.
55. Epstein JB, Stevenson-Moore P: Benzydamine hydrochloride in prevention and management of pain in oral mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:145-148.
56. Simon N. Rogers Quality of life perspectives in patients with oral cancer. *Oral Oncology* 2010;46:445-447.
57. Kenneth J, Anders B.J, Cai G The relationship between observer-based toxicity scoring and patient assessed symptom severity after treatment for head and neck cancer. A correlative cross sectional study of the DAHANCA toxicity scoring system and the EORTC quality of life questionnaires. *Radiotherapy and Oncology*2006;78:298-305
58. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S Efficacy of Gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions, preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2002: 24(5); 456–457
59. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007: 15; 427–440
60. Berndtson M A preliminary study of Orassist (Gelclair) in the management of oral mucositis. *Swedish Hospital Dentistry* 2001: 3(26); 17-21

61. De Cordi M, Dandrea P, Giorgiutti E, Gelclair, potentially an efficacious treatment for chemotherapy-induced mucositis. Italian tumour league III congress for professional oncology nurses, Conegliano, 10-12 October 2001.
62. Flook C, Calman F, Mant M, Subramanian R, O'Connell M. Gelclair vs. Benzydamine in a randomised controlled study in patients with oral mucositis due to radical radiotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13; 401-483
63. Cengiz M, Ozturk D, Akyol F et al. Sucralfate in the prevention of radiation induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28(1);40-43
64. Wolfgang J. Köstler, MD; Michael Hejna, MD; Catharina Wenzel, MD; and Christoph C. Zielinski, MD (*CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.)
65. Kuten A., Ben-Aryeh H., et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1985;12;401-405
66. Murphy B.A. A Critical Component of Supportive Care *J Support Oncol* 2007;5:228-229
67. Henson BS, Ingelhart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality-of-life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol* 2001;37:84-93.
68. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head and neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:61-70.
69. Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR, et al. Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function. *Head Neck* 2001;23:317-321.
70. Murphy BA, Friedmann J, Dowling E, Cheatham R, Cmela A. Dietary intake and adaptations in head and neck cancer patients treated with chemoradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:932.
71. Backstrom I, Funegard U, Andersson I, Franzen L, Johansson I. Dietary intake in head and neck irradiated patients with permanent dry mouth symptoms. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B:253-257.
72. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:3770-3776.
73. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* 2007;34(10):711-723.
74. Rogers LQ, Rao K, Malone J, et al. Factors associated with quality of life in outpatients with head and neck cancer 6 months after diagnosis. *Head Neck.* 2009;31:1207-1214.
75. Gurney TA, Eisele DW, Orloff LA, Wang SJ. Predictors of quality of life after treatment for oral cavity and oropharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:262-267.
76. Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, et al. Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006;65:143-151.

77. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:853\_863.
78. Schinagl DA, Hoffmann AL, Vogel WV, et al. Can FDG-PET assist in radiotherapy target volume definition of metastatic lymph nodes in head-and-neck cancer? *Radiother Oncol.* 2009;91:95-100.
79. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology* 2004;5:223–233
80. Valdez IH, Akinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:41–47
81. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000;50:140–161
82. Shannon IL, Yrodahl JN, Starcke EN. Radiosensitivity of the human parotid gland. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:50–53.
83. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, Muscoplat CC, Gallagher SC. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *NEngl J Med* 1993;329:390–395.
84. Epstein JB, Gorsky M, Caldwell J. Fluconazole mouth rinses for oral candidiasis in postirradiation, transplant and other patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:671–675.
85. Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer, *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;16; 161–163
86. Kaplan P. Mantle irradiation of the major salivary glands, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 1985; 54; 681–686
87. Hughes P. J., Scott P. M., Kew J et al., Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer, *Head & Neck*, 2000; 22; 393–397
88. Ramirez-Amador V., Silverman S.Jr., Mayer P., Tyler M., and Quivey J., Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 1997; 84; 149–153
89. Kies M. S., Haraf D. J., Rosen F. et al., “Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19, 1961–1969
90. Eisbruch A., Kim H.M., Terrell J. E., Marsh L.H., Dawson L. A., and Ship J. A. Xerostomia and its predictors following parotidsparing irradiation of head-and-neck cancer, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001; 50; 695–704
91. Andrews N and Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1, *Australian Dental Journal*, 2001; 46; 88–94

92. Maes A, Huygh I, Weltens C et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2002; 63(2); 195–201
93. Ruo Redda MG, Allis S Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev*, 2006; 32(7); 541–7
94. Ng K, Woo J, Kwan M, et al. Effect of age and disease on taste perception. *J Pain Symptom Manage*, 2004; 28(1); 28–34
95. Ripamonti C, Fulfaro F Taste alterations in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 1998; 16(6); 349–51
96. Mossman KL, Shatzman AR, Chencharick JD Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8(6); 991–7
97. Fernando IN, Patel T, Billingham L, et al. The effect of head and neck irradiation on taste dysfunction: a prospective study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1995; 7(3); 173–8
98. DeWys WD, Walters K Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer*, 1975; 36(5); 1888–96
99. Atkin-Thor E, Goddard BW, O’Nion J, Stephen RL, Kolff WJ Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 1978; 31(10); 1948–51
100. Kessler P., Bloch-Birkholz A., Leherb A., Neukam F., Wiltfang J. Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma Radiotherapy and Oncology 2004; 70; 275–282
101. Cheng K Kin-Fong Oral mucositis and quality of life of Hong Kong Chinese patients with cancer therapy *European Journal of Oncology Nursing* 2007; 11; 36–42
102. Maciejewski O, Smeets R, Gerhards F, Kolk A, Kloss F, Stein J, Kasaj A, Felix K, Maurice G, Dieter R, Sareh SY Gender specific quality of life in patients with oral squamous cell carcinomas *Head & Face Medicine* 2010; 6; 21
103. Kessler P.A. et al. / *Radiotherapy and Oncology* 70 (2004) 275–282 279
104. Klug C., Neuburg J., Glaser C., Schwarz B., Kermer C., Millesi W: Quality of life 2–10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 31: 00–00
105. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 28: 847–856
106. De Graeff A, De Leeuw RJ, Ros WJ, Hordijk G, Blijham GH, Winnubst JA Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 98–106
107. Konstantinović VS. Quality of life after surgical excision followed by radiotherapy for cancer of the tongue and floor of the mouth: evaluation of 78 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27: 192–197

108. Rogers SN, Hannah L, Lowe D, Magennis P. Quality of life 5–10 years after primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27: 187–191
109. Silveira et al.: Geriatric oncology: comparing health related quality of life in head and neck cancer patients. *Head & Neck Oncology* 2011, 3:3
110. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer* 2001; 84:149–56
111. Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P.M. et al, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (the EORTC QLQ-H&N35). *Eur. J. Cancer*.2000; 36:1796–1807
112. Graeff A., Leeuw J.R.J., Ros W.J.G., Hordijk G.J., Blijham G.H., Winnubst J.A.M. A prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy, *Oral Oncology* 1999; 35:27-32
113. Connor, N.P., Cohen, S.B., Kammer, R.E., Sullivan, P.A., Brewer, K.A., Hong, T.S. et al, Impact of conventional radiotherapy on health-related quality of life and critical functions of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006;65:1051–1062
114. Boscolo-Rizzo P., Stellin R., Fuson R., Marchiori C., Gava A., Cristina Da Mosto M. Long-term quality of life after treatment for locally advanced oropharyngeal carcinoma: Surgery and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiation. *Oral Oncology* 2009, 45; 953–957
115. Schliephake H., Jamil M. U. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *Int.J.Oral Maxillofac.Surg*. 2002; 31: 427–433
116. Shepherd K.L., Fisher S.E. Prospective evaluation of quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer:from diagnosis to three months post-treatment *Oral Oncology* 2004, 40; 751–757
117. Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7–11 years after curative treatment. *Br J Cancer* 1995;71:592–7
118. Bjordal K, Mastekaasa A, Kaasa S. Self-reported satisfaction with life and physical health in long-term cancer survivors and a matched control group. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995;31B(5):340–5
119. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in longterm head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer* 2001;84(2):149– 56
120. De Graeff A, de Leeuw JRJ, Ros WJG, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JAM. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:98–106
121. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: assessment, analysis, and interpretation*. Chichester: John Wiley & Sons;2000

122. Ferlito A, Rogers SN, Shaha AR, Bradley PJ, Rinaldo A. Quality of life in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2003;123:5–7
123. Stančić I, Tihaček Šojić Lj., Jelenkovićet A., Vojnosanit Pregl 2009; 66(7): 511–515
124. Bowling A. Measuring health. A review of quality of life measurement scales. In: McDowell I, Newell C, editors. *Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires*. Springer Netherlands: Socio Indicators Research; 2000
125. Gift HC, Atchison KA. Oral health, health, and health-related quality of life. *Med Care* 1995; 33(11 Suppl): NS57–77
126. Chigurupati R., Aloor N., Salas R., Schmidt B.L. Quality of Life After Maxillectomy and Prosthetic Obturator Rehabilitation *J Oral Maxillofac Surg* 71:1471-1478, 2013
127. Genden EM, Okay D, Stepp MT, et al: Comparison of functional and quality-of-life outcomes in patients with and without palatamaxillary reconstruction: A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:775, 2003
128. Kreeft A.M., Krap M., Wismeijer D., Speksnijder C.M., Smeele L.E., Bosch S.D., Muijen M.S.A., Balm A.J.M. Oral function after maxillectomy and reconstruction with an obturator. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1387-92
129. Bagg J, MacFarlane TW, Poxton IR, Miller CH, Smith AJ (1999). *Essentials of microbiology for dental students*. Oxford University Press, Oxford
130. Marsh PD (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*, 8(2), 263–71
131. Bowden GH (1999). Oral biofilm an archive of past events? in Newman HH, Wilson M, (eds) *Dental Plaque Revisited – Oral Biofilms in Health and Disease*, pp. 211–35. BioLine Publications, Cardiff
132. Vroom JM, De Grauw KJ, Gerritsen HC, et al. (1999). Depth penetration and detection of pH gradients in biofilms by two-photon excitation microscopy. *Appl Environ Microbiol*, 65(8), 3502–11
133. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, et al. (1999). Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol*, 37(12), 3896–900
134. Meurman JH, Pyrhonen S, Teerenhovi L, Linqvist C (1997). Oral sources of septicaemia in patients with malignancies. *Oral Oncol*, 33(6), 389–97
135. Fiehn NE, Gutschik E, Larsen T, Bangsberg JM (1995). Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol*, 33 (5), 1399–401
136. Treister N, Sonis S (2007). Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 15(2), 123–9

137. Rondinelli PI, Ribeiro KC, de Camargo B (2006). A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28(10), 665–70
138. Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P (1994). Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis*, 18(1), 25–31
139. Junior E.G.J, Ciesielski F.I.N, et al. Occurrence of yeasts, pseudomonads and enteric bacteria in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy. *Brazilian Journal of Microbiology* (2011) 42: 1047-1055
140. Makkonen T.A, Borthen L, Heimdahl A, Joensuu H, Lehtonen OP, Nord CE Oropharyngeal colonisation with fungi and gram-negative rods in patients treated with radiotherapy of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (1989) 27, 334-340
141. Abu Shara KA, Ghareeb MA, Zaher S, Mobacher A et al. Radiotherapeutic effect on oropharyngeal flora in patients with head and neck cancer *The Journal of Laryngology and Otology* 1993;107: 222-227
142. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 405–12
143. Almsta A, Wikstro M, Fagerberg MB Microflora in oral ecosystems in subjects with radiationinduced hyposalivation. *Oral Diseases* 2008; 14: 541–549
144. Sonalika WG, Tayaar SA, Bhat KG et al. Oral microbial carriage in oral squamous cell carcinoma patients at the time of diagnosis and during radiotherapy. *Oral Oncology* 2012; 48: 881–886
145. Bruno CJ, Esdras CF, Ricardo RO, et al. Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:355-358
146. Karthaus M., Rosenthal C., and Ganser A., “Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis—are there new strategies?” *Bone Marrow Transplantation*, 1999; 24:1095–1108
147. Huber M. A. and Terezhalmly G. T. “The medical oncology patient,” *Quintessence International*, 2005; 36: 383–402
148. Ramirez-Amador V, Silverman S Jr, Mayer P, Tyler M, Quivey J (1997). Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 84(2), 149–53
149. Toscano N., Holtzclaw D., Hargitai I. A et al., “Oral implications of cancer chemotherapy,” *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 2009; 1: 51–69
150. Epstein J. B. and Chow A. W., “Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies,” *Infectious Disease Clinics of North America*, 1999;13: 901–923

151. Glick M. and Siegel M. A. "Viral and fungal infections of the oral cavity in immunocompetent patients," *Infectious Disease Clinics of North America*, 1999; 13: 817–831



## 9. PRILOG

### BMS 0 UPITNIK

<b>Bazna poseta ( 0 dan ispitivanja )</b>	
Pacijent broj _____	God. rođ. _____
Ime i prezime pacijenta _____	
Adresa _____	telefon _____
Poslednja menstruacija u god. _____	
<b>Trajanje simptoma</b>	
Dani _____	meseci _____ godine _____
<b>Lokalizacija:</b> Jezik <input type="checkbox"/> Usne <input type="checkbox"/> Nepce <input type="checkbox"/> Alveolarni nastavak <input type="checkbox"/> Cela usta <input type="checkbox"/>	
<b>Način nastanka</b>	
Iznenadan _____	
Postepen ( meseci, godine) _____	
<b>Veza sa određenim događajem</b>	NE <input type="checkbox"/>
	DA <input type="checkbox"/> kojim _____
<b>Intenzitet (VAS 0-10)</b> 0 _____	10
<b>Kvalitet bola</b>	
Oštar <input type="checkbox"/>	Tup <input type="checkbox"/> Pekući <input type="checkbox"/>
<b>Učestalost</b>	
Stalan <input type="checkbox"/>	Povremen <input type="checkbox"/>
Broj dana u mesecu 1 _____	31
<b>Dnevni raspored</b>	
Tokom dana, ali ne budi bolesnika iz sna _____	
Pre spavanja i mogu probuditi pacijenta _____	
Bez ustaljenih pravila _____	
<b>Udružen sa lokalnim problemima VAS ( 0-10)</b>	
<b>Kserostomija</b>	
NE <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> 0 _____	10
<b>Salivarni protok (lučenje pljuvačke za 15 min)</b> _____	

**Poremećaj ukusa**

NE  DA  0 \_\_\_\_\_ 10

**Postojanje nepodnošljivosti**

Kiselost  Ljuto  Slatko  Slano  Gorko

**Udružen sa drugim bolovima**

NE  DA  0 \_\_\_\_\_ 10

Glavobolja NE  DA

Suvoća vaginalne sluzokože DA  NE

Suvoća očiju DA  NE

Obložen jezik DA  NE

Promena boje jezika DA  NE

Lekovi za suvoću DA  NE

Ako je koristila, koje \_\_\_\_\_ Koliko dugo \_\_\_\_\_

Sadašnja terapija \_\_\_\_\_

Nalaz brisa \_\_\_\_\_

Scintigrafija pljuvačnih žlezda \_\_\_\_\_

Biopsija malih pljuvačnih žlezda \_\_\_\_\_

**Klinički pregled**

Kontrolni pregled ( 30 dan )

Datum \_\_\_\_\_

Pacijent broj \_\_\_\_\_

Ime i prezime pacijenta \_\_\_\_\_

Smanjenje tegoba      NE       DA       Potpuni prestanak tegoba

Intenzitet (VAS 0-10)

0 \_\_\_\_\_ 10

Učestalost

Stalan

Povremen

Broj dana u mesecu 1 \_\_\_\_\_ 31

Udružen sa lokalnim problemima VAS ( 0-10)

Kserostomija

0 \_\_\_\_\_ 10

Poremećaj ukusa

Smanjenje simptoma      DA       NE

0 \_\_\_\_\_ 10

Obložen jezik      DA       NE

Promena boje jezika DA       NE



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Zainteresovani smo za neke podatke o Vama i Vašem zdravlju. Molimo Vas da sami odgovorite na sva pitanja, zaokruživanjem broja koji se odnosi na vaš odgovor. Ne postoje "tačni" i "netačni" odgovori. Podaci koje nam dajete ostace strogo poverljivi.

Molimo da upišete svoje inicijale

--	--	--	--	--

Datum rođenja (dan, mesec, godina)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Današnji datum (dan, mesec, godina)

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Nimalo	Malo	Prilično	Mnogo
1. Imate li bilo kakvih tegoba kod obavljanja napornih poslova, kao što je nošenje kofera ili teške torbe za kupovinu?	1	2	3	4
2. Imate li bilo kakvih tegoba tokom <u>dužih</u> šetnji?	1	2	3	4
3. Imate li bilo kakvih tegoba tokom <u>kratkih</u> šetnji van kuće?	1	2	3	4
4. Da li ste primudjeni da preko dana provodite vreme u krevetu ili stolici?	1	2	3	4
5. Treba li Vam pomoć prilikom jela, oblačenja, kupanja ili odlaska u toalet?	1	2	3	4

### Tokom prošle nedelje :

	Nimalo	Malo	Prilično	Mnogo
6. Da li su Vam na bilo koji način umanjene sposobnosti za obavljanje posla ili dnevnih aktivnosti?	1	2	3	4
7. Da li su Vam umanjene sposobnosti za bavljenje hobijima i drugim aktivnostima u slobodno vreme?	1	2	3	4
8. Da li ste imali gušenje?	1	2	3	4
9. Da li ste imali bolove?	1	2	3	4
10. Da li ste morali da se odmarate?	1	2	3	4
11. Da li ste imali nesanicu?	1	2	3	4
12. Da li ste osećali slabost?	1	2	3	4
13. Da li ste gubili apetit?	1	2	3	4
14. Da li ste imali mučninu?	1	2	3	4
15. Da li ste povraćali?	1	2	3	4

Molimo Vas predjite na sledeću stranu





## EORTC OLO - H&N35

Pacijenti ponekada opisuju sledeće simptome ili probleme. Molimo Vas da označite do koje mere ste osećali ove simptome ili probleme tokom prošle nedelje. Molimo Vas da odgovorite zaokruživanjem broja koji se najviše odnosi na Vašu situaciju.

<b>Tokom prošle nedelje:</b>	<b>Ne uopšte</b>	<b>Malo</b>	<b>Prilično</b>	<b>Veoma mnogo</b>
31. Da li ste imali bolove u ustima?	1	2	3	4
32. Da li ste imali bolove u vilici?	1	2	3	4
33. Da li su vam usta bila osetljiva?	1	2	3	4
34. Da li Vas je bolelo grlo?	1	2	3	4
35. Da li Vam je bilo teško da progutate tečnost?	1	2	3	4
36. Da li Vam je bilo teško da progutate pasiranu hranu?	1	2	3	4
37. Da li Vam je bilo teško da progutate čvrstu hranu?	1	2	3	4
38. Da li ste se gušili prilikom gutanja?	1	2	3	4
39. Da li ste imali problem sa zubima?	1	2	3	4
40. Da li Vam je bilo teško da široko otvorite usta?	1	2	3	4
41. Da li ste imali suva usta?	1	2	3	4
42. Da li Vam je pljuvačka bila lepljiva?	1	2	3	4
43. Da li ste imali problema sa čulom mirisa?	1	2	3	4
44. Da li ste imali problema sa čulom ukusa?	1	2	3	4
45. Da li ste kašljali?	1	2	3	4
46. Da li ste bili promukli?	1	2	3	4
47. Da li ste se osećali bolesno?	1	2	3	4
48. Da li Vas je Vaš izgled uznemiravao?	1	2	3	4

Molimo Vas da pređete na sledeću stranu

<b>Tokom prošle nedelje:</b>		<b>Ne uopšte</b>	<b>Malo</b>	<b>Prilično</b>	<b>Veoma mnogo</b>
49.	Da li ste osećali teškoće prilikom jela?	1	2	3	4
50.	Da li Vam je bilo teško da jedete pred svojom porodicom?	1	2	3	4
51.	Da li Vam je bilo teško da jedete pred drugim ljudima?	1	2	3	4
52.	Da li Vam je bilo teško da uživete u jelu?	1	2	3	4
53.	Da li Vam je bilo teško da pričate sa drugim ljudima?	1	2	3	4
54.	Da li Vam je bilo teško da pričate telefonom?	1	2	3	4
55.	Da li Vam je bilo teško da se družite sa svojom porodicom?	1	2	3	4
56.	Da li Vam je bilo teško da se družite sa svojim prijateljima?	1	2	3	4
57.	Da li Vam je bilo teško da se pojavljujete u javnosti?	1	2	3	4
58.	Da li ste imali teškoće da ostvarite fizički kontakt sa porodicom ili prijateljima?	1	2	3	4
59.	Da li ste bili manje zainteresovani za seks?	1	2	3	4
60.	Da li ste manje uživali u seksu?	1	2	3	4

<b>Tokom prošle nedelje:</b>		<b>Ne</b>	<b>Da</b>
61.	Da li ste uzimali lekove protiv bolova?	1	2
62.	Da li ste uzimali neke dodatke ishrani (osim vitamina)?	1	2
63.	Da li ste koristili cev za hranjenje?	1	2
64.	Da li ste izgubili na težini?	1	2
65.	Da li ste dobili na težini?	1	2

## OHIP -20 Upitnik

Identifikacioni broj:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Datum:

--	--	--	--	--	--	--	--

Upitnik je dizajniran da proceni uticaj stanja usne duplje na kvalitet vašeg života. Za svako od sledećih pitanja označite odgovor za koji mislite da je najadekvatniji. Ako pitanje ne odgovara vašoj situaciji molimo Vas da to upišete ispod samog pitanja.

Br.	<i>PITANJA</i>	<i>Uvek</i>	<i>Veći deo vremena</i>	<i>Neko vreme</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>	<i>Nikada</i>
1.	Da li ste imali poteškoće u žvakanju bilo koje hrane zbog problema sa protezama?						
2.	Da li Vam je hrana prolazila ispod proteze?						
3.	Da li ste imali utisak da Vam proteze ne naležu adekvatno ?						
4.	Da li ste imali bolne senzacije u ustima ?						
5.	Da li ste imali utisak neudobnosti u toku uzimanja bilo koje hrane zbog problema sa protezama?						
6.	Da li ste imali bolna mesta u ustima ?						
7.	Da li su Vam proteze bile neudobne ?						
8.	Da li ste bili zabrinuti Vašim problemima sa protezama ?						



9.	Da li ste bili svesni Vašim problemom sa protezama ?						
10.	Da li ste izbegavali uzimanje pojedine hrane zbog problema sa protezama ?						
11.	Da li je Vaša ishrana bila nezadovoljavajuća zbog problema sa protezama ?						
12.	Da li ste bili u nemogućnosti da jedete sa Vašim protezama zbog problema sa njima ?						
13.	Da li ste prekidali obroke zbog problema sa protezama ?						
14.	Da li ste bili uznemireni zbog problema sa protezama ?						
15.	Da li ste bili posramljeni zbog problema sa protezama ?						
16.	Da li ste izbegavali izlazak zbog problema sa zubnim protezama ?						
17.	Da li ste bili manje tolerantni prema ukućanima zbog problema sa protezama ?						
18.	Da li ste bili razdražljivi u odnosima prema drugim ljudima zbog problema sa protezama ?						
19.	Da li ste bili u nemogućnosti da uživate u društvu drugih ljudi zbog problema sa protezama ?						
20.	Da li ste imali utisak da ste manje zadovoljni životom zbog problema sa protezama ?						

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Radivoje Radosavljević

број индекса 177/2011

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**ISPITIVANJE TERAPIJSKIH MODALITETA U KONTROLI RADIJACIONIH  
MUKOZITISA POSTRESEKACIONIH DEFEKATA KARCINOMA  
OROFACIJALNE REGIJE**

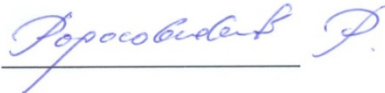
---

---

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора **Radivoje Radosavljević**

Број индекса 177/2011

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада **ISPITIVANJE TERAPIJSKIH MODALITETA U KONTROLI  
RADIJACIONIH MUKOZITISA POSTRESEKACIONIH DEFEKATA  
KARCINOMA OROFACIJALNE REGIJE**

Ментор **Prof.dr Vojkan Lazić**

Потписани/а \_\_\_\_\_

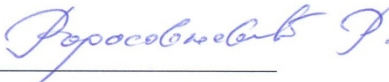
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**ISPITIVANJE TERAPIJSKIH MODALITETA U KONTROLI RADIJACIONIH MUKOZITISA POSTRESEKCIONIH DEFEKATA KARCINOMA OROFACIJALNE REGIJE**

---

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_