



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



SAŠA MARIN

**UTICAJ HIJALURONSKE KISELINE NA
ZARASTANJE POSTEKSTRAKCIONIH
RANA KOD OSOBA OBOLJELIH OD
DIABETES MELLITUSA TIP 2**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BANJA LUKA, 2019. GODINE



UNIVERSITY OF BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE



SAŠA MARIN

**THE EFFECT OF HYALURONIC ACID
ON POST-EXTRACTION WOUND
HEALING IN PATIENTS WITH
DIABETES MELLITUS TYPE 2**

DOCTORAL DISSERTATION

BANJA LUKA, 2019.

MENTOR:

Prof. dr Srećko Selaković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

KOMENTOR:

Prof. dr Snježana Popović Pejičić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

NASLOV:

UTICAJ HIJALURONSKE KISELINE NA ZARASTANJE POSTEKSTRAKCIONIH RANA KOD OSOBA OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUSA TIP 2

REZIME: Loše regulisan *diabetes mellitus* tip 2 dovodi do mikro i makrovaskularnih komplikacija. Posljedice ovih komplikacija se uočavaju i u ustima pacijenta. Među njima su povećana učestalost stomatoloških oboljenja i otežano zarastanje rana. U literaturi se navode pozitivne osobine hijaluronske kiseline na zarastanje rana, kao i njena upotreba u mnogim granama medicine. Ipak, ne postoji dovoljno istraživanja o primjeni hijaluronske kiseline kod pacijenata rizika, kao što su osobe sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2. Osnovni cilj ovog istraživanja je bio ispitivanje uticaja hijaluronske kiseline na postekstrakciono zarastanje rana kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2. Istraživanje je sprovedeno nakon aplikacije preparata 0,8% hijaluronske kiseline u postekstrakcione alveole pacijenata i upoređivanjem sa rezultatima parametara postekstrakcionog zarastanja alveola u koje nije aplikovana hijaluronska kiselina. Procentualno zarastanje rana i klinički parametri zarastanja po skalama su praćeni petog, desetog, petnaestog, dvadesetog i dvadeset i petog dana. Za određivanje površine rane korišten je digitalni foto-aparat sa mjeračem i *Autocad* program. Takođe, mjereno je vrijeme postignute hemostaze nakon ekstrakcije zuba i intenzitet bola pomoću vizuleno-analogne skale bola. Analizom rezultata uočava se pozitivan uticaj hijaluronske kiseline na zarastanje postekstrakcionih rana i hemostazu. Rezultati ove studije nisu pokazale da hijaluronska kiselina ima uticaj na smanjenje postekstrakcionog bola. Aplikacija hijaluronske kiseline u postekstrakcione rane osoba oboljelih od *diabetes mellitusa* tip 2 pospješuje postekstrakciono zarastanje rana posebno u prvim danima nakon primjene.

Ključne riječi: hijaluronska kiselina, *diabetes mellitus* tip 2, postekstrakciono zarastanje rana

Naučna oblast: Oralna hirurgija

Naučno polje: Stomatologija

Klasifikaciona oznaka prema Cerif šifrarniku za naučnu oblast: B730

Tip odabrane licence Kreativne zajednice: Autorstvo-nekomercijalno (CC BY-NC)

SUPERVISOR:

Professor Srećko Selaković, Full professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

CO-SUPERVISOR:

Professor Snježana Popović Pejičić, Full professor, Faculty of Medicine, University of Banjaluka

TITLE:

THE EFFECT OF HYALURONIC ACID ON POST-EXTRACTION WOUND HEALING IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

SUMMARY: Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a micro and macrovascular complications, and unsatisfying treatment outcomes. Intraorally, patients with poorly controlled diabetes could be susceptible to oral diseases and dental problems. This is evident in the healing of post-extraction wounds, which is often delayed and followed with unfavourable post-extraction socket changes. Previous studies have reported that hyaluronic acid performs a great number of functions and it has become widely used in medical field. Nevertheless, there is a lack of studies about clinical applications of hyaluronic acid and its effect on patients with certain risk, such as patients with poorly controlled type 2 diabetes. The aim of this study is to investigate the efficacy of hyaluronic acid on the post-extraction wound healing in patients with poorly controlled type 2 diabetes. The post-extraction sockets treated with 0.8% hyaluronic acid represented the study group and the sockets where hyaluronic acid was not applied represented the control group. Wound healing scales were created and post-extraction wound healing variables were recorded. The wound area was evaluated using digital photographic controls with a ruler from fixed heights and *Autocad* programme. Patients were followed up on 5th, 10th, 15th, 20th, 25th day after tooth extraction. Furthermore, time to hemostasis and pain intensity in visual analogue scale were recorded. At the extraction site where hyaluronic acid was applied the results showed better epithelization scores and shorter time to hemostasis. However, the efficacy of hyaluronic acid in decreasing pain after tooth extraction was not found. In regards to clinical scores, the sockets treated with hyaluronic acid showed better healing. Based on results in this study, 0.8% hyaluronic acid placed in post-extraction socket in patients with poorly controlled diabetes may improve wound healing, especially in the first days after application.

Keywords: hyaluronic acid, type 2 diabetes mellitus, post-extraction wound healing

Scientific field: Oral Surgery

Research field: Dentistry, Classification CERIF mark: B730

Type of Creative Commons license: Authorship – noncommercial (CC BY-NC)

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mentoru, profesoru Srećku Selakoviću na pomoći i savjetima pri izboru teme i tokom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se i kometoru, profesorici Snježani Popović Pejičić za pomoć u brojnim aspektima izrade disertacije.

Veliku zahvalanost dugujem profesoru Zoranu Tatiću, šefu Katedre za oralnu hirurgiju, Studijskog programa stomatologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na kritičkom stavu i diskusijama iz kojih sam mnogo naučio.

Posebno sam zahvalan doktorici Bojani Carić sa Klinike za unutrašnje bolesti, Odjela za endokrinologiju, Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske na nesebičnoj pomoći, angažovanju i posvećenom vremenu tokom istraživanja.

Zahvalnost dugujem kolegicama dr Adriani Arbutini i dr Nataši Trtić, kao i mojim asistentima Jadranki, Gordani, Nataši i Sandri sa Studijskog programa stomatologija i Dentalne klinike, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci na razumijevanju, strpljenju i vremenu koje je bilo potrebno pri radu sa pacijentima.

Zahvaljujem mr sc. Andreji Marić sa Filološkog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci na uslugama lektorisanja ove disertacije.

Hvala mojim roditeljima i prijateljima koji su mi uvijek bili velika podrška.

Saša Marin

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. PREGLED LITERATURE	2
1.1.1. Diabetes mellitus tip 2	2
1.1.1.1. Opšte osobine.....	2
1.1.1.2. Hemoglobin A1c.....	5
1.1.1.3. Stomatološke komplikacije kod osoba sa diabetes mellitusom tip 2.....	7
1.1.1.4. Stomatološko zbrinjavanje osoba sa diabetes mellitusom tip 2.....	10
1.1.2. Zarastanje rana.....	11
1.1.2.1. Zarastanje rana kod osoba sa diabetes mellitusom tip 2.....	15
1.1.2.2. Evaluacija zarastanja rana nakon ekstrakcije zuba.....	18
1.1.3. Hijaluronska kiselina.....	20
1.1.3.1. Sastav i osobine hijaluronske kiseline.....	20
1.1.3.2. Sinteza hijaluronske kiseline u organizmu.....	21
1.1.3.3. Primjena hijaluronske kiseline u medicini.....	23
1.1.3.4. Primjena hijaluronske kiseline u dentalnoj medicini.....	24
2. HIPOTEZA.....	28
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29
4. MATERIJAL I METODE RADA	30
4.1. ISPITANICI	30
4.2. MATERIJAL I PROCES RADA.....	31
4.3. METODE.....	36
4.3.1. Mjerenje epitelizacije postekstrakcione rane.....	36
4.3.2. Mjerenje postekstrakcione hemostaze.....	38
4.3.3. Mjerenje intenziteta postekstrakcionog bola.....	38
4.3.4. Klinička evaluacija zarastanja postekstrakcionih rana.....	39
4.4. STATISTIČKA ANALIZA I PRIKAZ PODATAKA.....	40
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	41
5.1. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA EPIHELIZACIJU POSTEKSTRAKCIONE RANE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	42

5.2.	REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	60
5.3.	REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA INTENZITET POSTEKSTRAKCIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	61
5.4.	REZULTATI KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	64
5.5.	REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU.....	67
5.6.	REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA INTENZITET POSTEKSTRAKCIONOG BOLA.....	68
5.7.	REZULTATI KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	71
5.8.	REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA ANTIBIOTIKA NA INTENZITET POSTEKSTRAKCIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	73
5.9.	REZULTATI KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE ANTIBIOTIKA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	76
6.	DISKUSIJA.....	79
6.1.	DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA EPITELIZACIJU POSTEKSTRAKCIONE RANE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	79
6.2.	DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	84
6.3.	DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA INTENZITET POSTEKSTRAKCIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	85
6.4.	DISKUSIJA REZULTATA KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	87
6.5.	DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU	

6.6. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA INTENZITET POSTEKSTRACIONOG BOLA.....	89
6.7. DISKUSIJA REZULTATA KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	90
6.8. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA ANTIBIOTIKA NA INTENZITET POSTEKSTRACIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	91
6.9. DISKUSIJA REZULTATA KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE ANTIBIOTIKA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2.....	92
7. ZAKLJUČAK.....	94
8. LITERATURA.....	95

1. UVOD

Diabetes mellitus (DM) obuhvata grupu metaboličkih poremećaja koji dovode do patofizioloških promjena u organskim sistemima. Osnovna karakteristika je stanje hronične hiperglikemije prouzrokovano genetskim i spoljašnjim faktorima, kao i načinom života [1].

Prema patogenetskom procesu koji izaziva hiperglikemiju DM se dijeli na: DM tip 1 (izazvan destrukcijom beta ćelija sa apsolutnim nedostatkom insulina), DM tip 2 (izazvan inzulinskom rezistencijom sa relativnim nedostatkom inzulina i smanjenjem lučenja inzulina prouzrokovanim inzulinskom rezistencijom), gestacijski DM, specifični tipovi DM [2].

Diabetes mellitus tip 1 se uglavnom dijagnostikuje prije tridesete godine života, a DM tip 2 u starijem životnom dobu pacijenta. Ipak, godine života pacijenta više nisu kriterijum za klasifikaciju tipova DM. Razlog je taj što se autoimuna destrukcija beta ćelija (svojevrsna DM tip 1) može pojaviti u bilo kojem životnom dobu pacijenta, a DM tip 2 se može dijagnostikovati kod djece i adolescenata [2].

Istraživanja su pokazala da je u svijetu broj osoba oboljelih od DM u 2014. godini bio 422 miliona i u stalnom je porastu. Globalna prevalenca DM je skoro udvostručena od 1980. godine - sa tadašnjih 4,7% na 8,5%. Smatra se da će broj oboljelih do 2030. godine iznositi blizu 552 miliona [3].

Po učestalosti DM tip 2 predstavlja 85% svih tipova dijabetesa. Posljedice DM tip 2 su mikro i makrovaskularne komplikacije u organizmu. Oboljenje može da perzistira i do deset godina prije nego što bolest bude dijagnostikovana. U tom vremenskom periodu neke od komplikacija su se već razvile kod pacijenata uslijed povišene glikemije. Povišena glikemija u dužem vremenskom periodu dovodi do smanjene proliferacije i migracije ćelija koje učestvuju u procesu zarastanja rane, posebno u procesu stvaranja kolagena. Poremećena je hemotaksa leukocita, sa izmijenjenom funkcijom granulocita i sposobnošću fagocitoze. Krvni sudovi su smanjene elastičnosti i nemogućnost njihove vazokonstrikcije može dovesti do produženog postekstrakcionog i postoperativnog krvarenja. Gorenavedena oštećenja mogu dovesti do posljedica kao što su produženo i otežano zarastanje rana [1-3].

Hijaluronska kiselina (HK) je polisaharid koji je najviše zastupljen vanćelijskom prostoru, hrskavičavom tkivu i bazalnim membranama. Svojim hemijskim i mehaničkim osobinama pospješuje migraciju progenitornih ćelija vezivnog tkiva i angiogenezu, čime se obezbjeđuje kiseonik i ishrana novostvorenog tkiva. U tkivu stvara hidratizirani gel i usporava djelovanje hijaluronidaze čime je usporena difuzija štetnih materija kroz membranu ćelija. Uz gorepomenutu ulogu, utiče i na smanjenje bakterijske kontaminacije hirurške rane. Zbog svojih osobina preparati na bazi HK su našli svoju terapijsku primjenu u mnogim granama medicine [4,5].

Naučna istraživanja iz oblasti oralne hirurgije su usmjerena ka ispitivanju novih i poboljšavanju osobina postojećih materijala koji ubrzavaju proces zarastanja hirurških rana. Često se kod pacijenata koji boluju od sistemskih oboljenja može očekivati usporeno zarastanje rana ili je proces zarastanja praćen komplikacijama. Klinička ispitivanja uticaja HK na zarastanje postekstrakcionih rana kod pacijenata sa loše regulisanim DM tip 2 još uvijek nisu sprovedena.

1.1. PREGLED LITERATURE

1.1.1. Diabetes mellitus tip 2

1.1.1.1. Opšte osobine

Po učestalosti DM tip 2 predstavlja 85% svih tipova dijabetesa. Izazvan je inzulinskom rezistencijom i poremećajem sekrecije inzulina. Smatra se da inzulinska rezistencija i gojaznost prethode poremećaju sekrecije inzulina. Slobodne masne kiseline i leptin izazivaju efekte inzulinske rezistencije, a organizam reaguje hiperinzulinemijom, što dovodi do dekompenzacije funkcija ćelija pankreasa [6].

Simptomi DM su direktno proporcionalni razvoju bolesti, a najčešći su: poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak tjelesne mase, opšta slabost i zamaranje. Kriterijumi za dijagnozu DM objavljeni su od strane Američke asocijacije za DM (ADA) i podrazumijevaju:

- Vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1c) veće od 6,5%;

- Koncentraciju glukoze u plazmi natašte veću od 7 mmol/l;
- Koncentraciju glukoze u plazmi u drugom satu veću od 11,1 mmol/l u toku oralnog testa podnošljivosti glukoze (OGTT);
- Prisustvo simptoma DM sa pojedinačnom koncentracijom glukoze u krvi većom od 11,1 mmol/l [1].

Pacijentima sa povećanim rizikom za dobijanje DM smatraju se oni kod kojih je vrijednost:

- HbA1c: 5,7–6,4%;
- Glukoze u plazmi natašte: 5,6–6,9 mmol/l;
- Glukoze u plazmi u drugom satu: 7,8–11,00 mmol/l [1].

Komplikacije koje se javljaju kod osoba oboljelih od DM tip 2 razlog su učestalosti invaliditeta i mortaliteta. Epidemiološke studije su pokazale da kod osoba oboljelih od DM tip 2 prisutna velika učestalost mikro i makrovaskularnih komplikacija, jer DM tip 2 može da egzistira i 10 godina prije dijagnostikovanja i da skoro 50% osoba oboljelih od DM tip 2 ima jednu ili više komplikacija u vrijeme postavljanja dijagnoze. Takođe, mnogi pacijenti ne znaju koji su osnovni simptomi DM, koji bi ih naveli da potraže pomoć ljekara [2,6].

Mikrovaskularne komplikacije su prvi uočili *Kimmelstiel i Willson* 1936. godine na kapilarima glomerula kod pacijenata sa DM. *Lundbeak* je 1953. godine prvi formulisao termin dijabetesne angiopatije nakon istraživanja komplikacija koje su se pojavile tokom trajanja bolesti [7,8].

Prva istraživanja o promjenama u kapilarnoj građi su rađena pomoću svjetlosnog mikroskopa. Promjene na bazalnoj membrani kapilara su uočene u preko 90% pacijenata koji boluju od DM. Upotrebom elektronskog mikroskopa uočeno je da se promjene dešavaju na svim kapilarnim bazalnim membranama tokom cijelog života pacijenata sa DM, ali se kliničke posljedice uočavaju tek kada dovedu do poremećaja funkcije organa [7,9,10].

Postoje različite pretpostavke o uzrocima nastanka mikrovaskularnih komplikacija. U literaturi su opisani mnogi uzroci kao i mehanizmi nastanka mikrovaskularnih komplikacija. Najčešće se pominju:

- genetska predispozicija,
- hiperglikemija,
- hemodinamske promjene [7].

Danas se odbacuje tvrdnja da postoji genetska predispozicija kao direktan uzrok za mikrovaskularne promjene. Genetski faktori bi mogli imati uticaj na odgovor organizma na povišeni nivo glukoze u organizmu [7].

Hiperglikemija dovodi do nekoliko mehanizama koji pospješuju poremećaj mikrocirkulacije. Jedan od njih je glikoziranje proteina kao što je hemoglobin, koji ima povećan afinitet prema kiseoniku. Takav hemoglobin teže otpušta kiseonik u perifernim tkivima i dovodi do hipoksije i anoksije tkiva. Eritrociti dostavljaju hemoglobin do perifernih tkiva. Povišeni nivo glukoze u krvi dovodi i do promjene u funkciji eritrocita. U slučajevima kada je hemoglobin glikoziran smanjuje se elastičnost eritrocita i mogućnost njihovog prolaska kroz sužene krvne sudove. Gubi se njihov bikonkavan oblik i sposobnost da se deformišu, te postaju rigidni. Osim toga, uočeno je povećano stvaranje agregata eritrocita koji nose glikoziran hemoglobin. Zbog ovog razloga potreban je veći pritisak krvnog suda da bi se razbili novonastali agregati. Hiperglikemija utiče i na stimulaciju proteina krvi, čime se povećava njena viskoznost i mogućnost deponovanja veće količine proteina u bazalnim membranama. U toku hiperglikemije poremećen je oksidativni i neoksidativni put tako da se glukoza metaboliše sorbitol-poliolskim putem. Povišeni nivo sorbitola dovodi do povećanog kapilarnog protoka. Posljedica kapilarne propustljivosti je stvaranja edema i povećana koncentracija profiltriranih proteina. Promjene na bazalnoj membrani nastaju zbog reakcije profiltriranih proteina koji stupaju u reakciju sa proteinima bazalne membrane [7,11].

Hemodinamske promjene nastaju i kao posljedica oštećenja u strukturi bazalne membrane. Bazalna membrana daje čvrstinu kapilarnom zidu, služi kao filter za ćelijske elemente i sprečava izlazak proteina iz krvotoka. Uslijed hiperglikemije i tkivne hipoksije dolazi do povećane potrebe tkiva za kiseonikom a time i do povećanog protoka krvi kroz kapilare. Povišen kapilarni pritisak uzrokuje dilataciju i povećanu permeabilnost krvnih

sudova. Povećanje permeabilnosti dovodi do taloženja proteina iz krvi uz bazalnu membranu krvnih sudova. Deponovanje proteina pospješuje smanjenu kapilarnu dilataciju što ima za posljedicu intrakapilarne hipertenzije, oštećenje krvnih sudova a kasnije i potpuni prekid protoka krvi kroz krvni sud. Ovim mehanizmom nastaju okluzije i mikroaneurizme kapilara [7,12].

Istraživanjem je utvrđeno da dužina trajanja i nekontrolisanost bolesti utiču na pojavu mikrovaskularnih komplikacija ali još uvijek nije jasno zašto se kod nekih pacijenata brže razvijaju komplikacije u odnosu na druge. Ipak se može reći da se u preko 75% pacijenata sa hiperglikemijom razviju mikrovaskularne komplikacije, posebno kod pacijenata sa loše regulisanim DM [7,13].

1.1.1.2. Hemoglobin A1c

Prvi put je HbA1c pomenut pod nazivom „neobični“ hemoglobin kod pacijenata sa DM prije više od 50 godina. *Rahbar* je uočio da je drugačiji hemoglobin u eritrocitima kod pacijenata sa DM nazivajući ga „abnormalni“, a nakon početnih sprovedena su brojna istraživanja koja su pokazala vezu između povećanja glukoze u plazmi u dužem vremenskom periodu i vrijednosti HbA1c [14].

Hemoglobin A1c nastaje kovalentim vezivanjem glukoze za N-terminalni valin β -globinskih lanaca [15]. Ovom vezom nastaje produkt reakcije koji može ostati nepromijenjen ili se disocirati. Da li će doći do disocijacije ili će glikozirani produkt reakcije ostati nepromijenjen zavisi od koncentracije glukoze u krvi. Uslijed povećane koncentracije glukoze u krvi dolazi do stvaranja nepromijenjenog oblika koji ostaje vezan za eritrocite tokom njihovog životnog vijeka [16].

Da bi se smanjio rizik od nastanka komplikacija šećerne bolesti, značajnu ulogu je imalo određivanje testova za mjerenje glukoze u krvi. Standardni metod mjerenja nivoa glukoze u krvi je pokazao nedostatke kao što su velike dnevne varijacije vrijednosti glukoze u krvi.

Glikolizirani hemoglobin prikazuje prosječnu vrijednost glukoze u plazmi u posljednjih 12 sedmica [17]. Prednost je u tome što se prikazuje stanje glikemije

nezavisno od dnevnih varijacija glukoze u krvi. Određivanje vrijednosti HbA1c se može izvoditi u bilo koje doba i ne zahtijeva posebne pripreme pacijenta [18].

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) su sproveli istraživanja koja su redefinisala smjernice mjerenja nivoa glukoze u krvi. Mjerenje HbA1c je postavljeno kao zlatni standard u evaluaciji trenutnog stanja kao i rezultata terapije osoba sa DM [19,20].

Problem se pojavio u vidu različitih analitičkih metoda, osjetljivosti testova i standardizacije koja u početku nije ispunjavala tražene zahtjeve. Rješenje je ponuđeno od strane programa za harmonizaciju mjerenja HbA1c (*National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) i grupe Međunarodne federacije za kliničku hemiju (*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC))). Rezultat rada je preporuka o analitičkoj standardizaciji i ujednačavanju nalaza o vrijednostima HbA1c. Definisan je IFCC-referentni sistem za ujednačenu standardizaciju i sistem u prezentovanju vrijednosti HbA1c u IFCC (mmol/mol) i DCCT/NGSP ekvivalentima (%) [21,22].

Teškoće u implementaciji uočavaju se u literaturi gdje su uočljive razlike. Tako se u američkoj literaturi uglavnom nalaze vrijednosti u DCCT/NGSP ekvivalentima, dok su u vodećoj evropskoj literaturi vrijednosti HbA1c izražene u IFCC vrijednostima. Naučni časopisi su pronašli rješenje i prikazuju dvostruku vrijednost HbA1c, u DCCT/NGSP i u IFCC vrijednostima [23-25].

Vrijednosti HbA1c koje ukazuju na loše regulisan DM su vrijednosti iznad 8,0% (64 mmol/mol). Vrijednosti između 7,0% (53 mmol/l) i 8,0% (64 mmol/l) ukazuju na potrebu za učestalim kontrolama i redovnijim praćenjem pacijenata. Granična vrijednost HbA1C za postavljanje dijagnoze DM od 6,5%, odnosno 48 mmol/mol, uz ostale pomenute testove, dobijena je na osnovu epidemioloških podataka. [1,25].

Prilikom praćenja pacijenata svaka promjena vrijednosti HbA1c od 0,5%, bilo da je riječ o poboljšanju ili pogoršanju, smatra se značajnom. Uvijek se naglašava da, pored napretka u standardizaciji i harmonizaciji u metodama dobijanja vrijednosti HbA1c, treba istaći neophodan značaj saradnje laboratorijske i kliničke medicine da bi se spriječili mogući propusti, kako u dijagnostici, tako i u liječenju pacijenata sa DM [26].

Vrijednost HbA1c veća od 8% u periodu dužem od tri mjeseca je parametar neregulisane šećerne bolesti i ukazuje na dugotrajnu lošu regulaciju glukoze u plazmi,

čime je povećana mogućnost nastanka mikro i makrovaskularnih komplikacija [1]. Potreban je dug vremenski period da bi vrijednost HbA1c, uz propisanu terapiju, bila u intervalu referentnih vrijednosti. [2].

Ograničenost testova za određivanje vrijednosti HbA1C je kod pacijenata koji imaju poremećaj u eritropoezi. U obzir treba uzeti akutna stanja, pacijente sa hemoglobinopatijama, malarijom, oboljenjima jetre, reumatoidnim artritismom, odnosno stanja sa produženim, odnosno smanjenim vijekom eritrocita [26,27].

1.1.1.3. Stomatološke komplikacije kod osoba sa diabetes mellitusom tip 2

Promjene u usnoj duplji koje nastaju kod pacijenata sa DM nazivaju se *stomatitis diabetica*. Učestalost promjena zavisi od dužine trajanja DM i same terapije. Češće su kod pacijenata sa nekontrolisanim DM. Neke od tih promjena su: izražena suvoća usta, kiselost pljuvačke, acetonski zadah, *cheilitis*, sklonost karijesu i gljivičnim infekcijama, *gingivitis*, *lingua geographica*, parodontopatija, parodontalni apsces, otečenost oralne mukoze i jezika, glosodinije i glosopiroze [28].

Smanjenje lučenja pljuvačke (*xerostomia*) iritira sluzokožu usne duplje i dovodi do njene inflamacije. Smanjeno je lučenje svih zaštitnih faktora i enzima, kao i mehanička uloga pljuvačke. U takvoj situaciji otežana je mastikacija i gutanje hrane. Novonastala situacija dovodi do nakupljanja hrane oko zuba, otežanog samočišćenja i nastanka karioznih lezija [29].

Hiposekrecija pljuvačke, hiperkoncentracija glukoze i porast njenih kiselih produkata dovode do acidoze pljuvačke. Acidoza pljuvačke pogoduje razvoju gljivičnih infekcija [30]. Najčešće je uzrokovana *Candidom albicans* koja je uslovno patogena. U zdravim uslovima antimikrobni enzimi pljuvačke inaktiviraju patogeno djelovanje mikroba, dok je njihovo dejstvo umanjeno kod pacijenata koji boluju od DM. Kandidijaza se najčešće javlja kod oboljelih od DM koji koriste duvan, nose totalne proteze, koriste kortikosteroidnu terapiju i imaju loše regulisanu vrijednost glukoze u krvi [30,31].

Osim gljivičnih infekcija uočeno je da su bakterijske infekcije maksilofacijalne regije učestalije kod osoba oboljelih od DM u poređenju sa zdravim osobama. Posebno

se ističe povećana učestalost bakterijskih infekcija u submandibularnom i bukalnom prostoru. Najčešće izolovane bakterije su bile iz familije streptokoka [32,33].

Postojanje suvoće usta, slabijeg mehaničkog čišćenja usne duplje, povećane infekcije i koncentracije glukoze u krvi dovodi do povećanog prisustva karijesa zuba kod pacijenata oboljelih od DM. Povećana incidenca karijesa i ostalih bolesti usne duplje dovodi do povećanog gubitka zuba. DM tip 2 je učestaliji kod starijih osoba i pogoduje ranijem gubitku zuba u odnosu na zdrave osobe istih godina starosti [34].

Pojava neuropatije je multietioloska. Pominju se kako lokalni tako i opšti uzroci. Među njima su suvoća usta, kandidijaza, menopauza, DM, psihološki uzroci, invazivne terapije sistemskih i lokalnih bolesti, deficit vitamina B. Povećanu učestalost polineuropatija kod pacijenata povezuju sa povišenim vrijednostima glukoze u plazmi, ali i svim promjenama u usnoj duplji koje nastaju zbog primarne bolesti [35].

Metaboličke i endokrine bolesti, poremećaj funkcije pljuvačnih žlijezda i dugotrajno prisustvo mikroorganizama utiču na pojavu poremećaja okusa. Naučnici su uočili povećanu učestalost poremećaja čula okusa kod pacijenata koji boluju od DM. Sam poremećaj negativno utiče na primarnu bolest. Poremećaj okusa umanjuje mogućnost za održavanje pravilne ishrane i povećava unošenje hrane koja loše utiče na regulaciju koncentracije glukoze u krvi [36,37].

Parodontopatija je hronično inflamatorno oboljenje koje se ubraja u najšire rasprostranjena oboljenja na svijetu. Nije u vezi sa ekonomskim razvojem zemlje jer podjednako zahvata pacijente kako razvijenih tako i nerazvijenih zemalja [38].

U dentalnom biofilmu se nalaze bakterije koje stvaraju metabolite i enzime. Zbog loše higijene, a često i zbog nepristupačnosti pojedinih dijelova zuba za čišćenje, dugotrajno djelovanje bakterijskih metabolita dovodi do početka inflamatornih procesa na mekim tkivima usne duplje. Posebno su zahvaćeni gingivalni sulkus i tkiva parodonticijuma jer su u najbližem kontaktu sa dentalnim biofilmom. Napredovanjem inflamatornih procesa dolazi do razaranja tkiva parodonticijuma i gubitka zuba. Prisutna je hipertrofija desni i uočene su promjene u njenim krvnim sudovima. Promjene u vidi mikrotromboza i kapilarnih zadebljanja dodatno smanjuju sposobnost eliminacije štetnih metabolita bakterija [39].

Učestalost parodontopatije kod pacijenata oboljelih od DM je opisana u literaturi. Smatra se da postoji dvostruka veza između parodontopatije i DM [40,41]. Posljedice parodontopatije dovode do poremećaja u ishrani, neredovnog uzimanja obroka i hrane koja pogoduje povećanju koncentracije glukoze u krvi. Koncentracija proinflammatoryh citokina (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) u toku parodontopatije je povećana ne samo u tkivima parodontijuma, već i u serumu. Povećanje koncentracije proinflammatoryh citokina je odgovor na lipopolisaharide gram negativnih bakterija posebno *Porphyromonas gingivalis* [42,43].

Osim lipopolisaharida gram negativnih bakterija produkciju proinflammatoryh citokina može direktno da uzrokuje hiperglikemija [44]. Produkti metabolizma glukoze i glikozirani proteini nakupljaju se u ćelijama i tkivima pacijenata sa DM. Njihova povećana koncentracija dovodi do aktivacije monocita i endotelijalnih ćelija što rezultuje povećanjem produkcije proinflammatoryh citokina [39]. Istraživanje na pacovima sa indukovanim DM tip 2 je pokazalo da njihova povećana koncentracija direktno utiče na oštećenje beta ćelija pankreasa [45].

S druge strane uočeno je da je parodontopatija dva do tri puta učestalija kod pacijenata koji boluju od DM. Opisane su i mnoge teorije u kojima se pokušava naći veza između parodontopatije i DM [40,41].

Kod pacijenata oboljelih od DM povećana je aktivnost kolagenaze. Prisutne promjene u građi kolagena sa povećanom aktivnošću kolagenaze dovode do destrukcije tkiva parodontijuma. Ovaj mehanizam utiče i na poremećaj u zarastanju rana [40,46].

Uslijed dugotrajnog povećanja koncentracije glukoze u krvi dolazi do poremećaja u funkciji polimorfonuklearnih leukocita. Njihova smanjena funkcija omogućava bakterijskim metabolitima da dovode do inflamatornih procesa i ubrzanog razaranja parodontijuma [47].

Istraživanja su pokazala da regulisanje glukoze u krvi i smanjenje vrijednosti HbA1c dovodi do poboljšanja parametara koji su značajni za parodontopatiju. Nakon šest mjeseci od regulisanja ishrane uočeno je smanjenje krvarenja prilikom sondiranja parodontalnih džepova bez primjene parodontološke terapije. Suprotno ovim rezultatima, kod pacijenata sa loše regulisanim DM uočava se pogoršavanje stanja tkiva

parodoncijuma, kako u dubini postojećih parodontalnih džepova tako i u gubitka kosti u poređenju sa pacijentima koji imaju dobro kontrolisan DM [48].

Postoje i klinička istraživanja čiji rezultati nisu u saglasnosti sa gorepomenutim rezultatima istraživanja. Sama regulacija glukoze u krvi i nehirurška parodontalna terapija nisu pokazale rezultate u terapiji parodontopatije kod pacijenata oboljelih od nekontrolisanog DM tip 2. Kod ovih pacijenata došlo je poboljšanja tek nakon primjene hirurške terapije [49].

1.1.1.4. Stomatološko zbrinjavanje osoba sa diabetes mellitusom tip 2

Osobe koje boluju od DM i koji su pod odgovarajućom terapijom uglavnom poznaju svoj glukozni status. U toku anamneze mogu se dobiti podaci o posljednjoj posjeti kod specijaliste endokrinologije i rezultatima mjerenja glukoze u krvi ili vrijednostima posljednjeg testa HbA1c. Ipak, poželjno je da svaka stomatološka ambulanta posjeduje aparat za brzo određivanje glukoze u krvi [6].

Pacijenti sa dobro regulisanim DM ne predstavljaju rizik za stomatološke i oralnohirurške intervencije. Iako saglasnost specijaliste interne medicine – endokrinologa nije nužna za oralnohirurške intervencije manjeg obima, poželjno je da je specijalista oralne hirurgije informisan o pojavi mogućih brojnih komplikacija DM koja je uočena u prethodnom periodu [1,6].

Rad sa pacijentima sa loše regulisanim DM zahtijeva drugačiji pristup radu. Potrebno je imati saradnju sa nadležnim specijalistom interne medicine–endokrinologom. Iako mjerenje glukoze u krvi ukazuje uglavnom na trenutno stanje i nije prikaz pacijentovog stanja osnovne bolesti, i dalje se smatra da oralnohirurške intervencije ne treba izvoditi kada je vrijednost glukoze u krvi veća od 11,1 mmol/l, jer koncentracija glukoze u krvi, povišena do ovih vrijednosti, može uticati na agregaciju trombocita i fagocitozu granulocita. Prilikom oralnohirurških intervencija povećan je rizik od nastanka infekcije. Prije svih planiranih intervencija potrebno je da nadležni specijalista interne medicine–endokrinolog modifikacijom terapije reguliše koncentraciju glukoze i nakon toga pošalje pacijenta specijalisti stomatološke protetike [6,50].

Intervencije se trebaju zakazivati u ranim jutarnjim časovima uz prethodno savjetovanje pacijenta da doručkuje i uzme terapiju koju redovno uzima. Intervencije treba da traju što je kraće moguće i u što manje stresnoj atmosferi za pacijenta [6].

Pacijenti mogu da boluju od DM dugi niz godina, a da ne prepoznaju znake bolesti, što onemogućava da se tačno utvrdi stepen oštećenja koji je povišena glukoza uzrokovala u organizmu. Zbog toga uvijek treba imati na umu da je kod ovakvih pacijenata često narušena fagocitna sposobnost granulocita i povećana mogućnost infekcije. Savjetuje se da pacijenti sa loše regulisanim DM, kod kojih se planiraju oralnohirurške intervencije, uzmu antibiotike u profilaktičke svrhe. Razlog je prevencija infekcije, čije je liječenje često otežano zbog narušene sposobnosti imunog sistema. U slučajevima da se pojave znaci infekcije u usnoj duplji, infekcije kod pacijenata sa DM treba tretirati agresivno [1,6,50].

Kod pacijenata sa dobro regulisanim DM lokalni anestetik sa vazokonstriktorom nije kontraindikovano. Kod pacijenata sa loše regulisanim DM poželjno bi bilo koristiti anestetik 3% mepivakain. Za razliku od ostalih anestetika, mepivakain pokazuje i vazokonstriktorno dejstvo. Nisu mu dodata vazokonstriktorna sredstva koja utiču na alfa i beta receptore. Ovim putem povećava se mogućnost glukoneogeneze i razgradnja glikogena u jetri, što dovodi do hiperglikemije [51].

U toku rada sa pacijentima koji boluju od DM potrebno je pažljivo kontrolisati pacijenta i vršiti neprestani monitoring. Ako se pojave znaci hipoglikemije, potrebno je pružiti prvu pomoć i postupiti po protokolu rada u urgentnim stanjima. U slučajevima hiperglikemije sa ketoacidozom, potrebno je ukazati prvu pomoć i pokušati stupiti u kontakt sa nadležnim specijalistom interne medicine–endokrinologom, ili pozvati službu hitne pomoći [6].

1.1.2. Zarastanje rana

Zarastanje rana počinje u trenutku njihovog nastanka. Sam proces zarastanja je složen i odvija se u nekoliko faza:

- zaustavljanje krvarenja,
- inflamatorna faza,

- proliferativna faza,
- faza remodelacije rane [52].

Nakon povrede rane započinje kompleksan mehanizam zaustavljanja krvarenja. On je rezultat vazokonstrikcije, formiranja trombocitnog čepa i kaskadnih mehanizama koagulacije [52,53].

Inflamatorna faza traje 2–3 dana. U literaturi se pominju rana i kasna inflamatorna faza. U ranoj fazi još su prisutni mehanizmi koji dovode do koagulacije ali i do procesa fibrinolize. Proces fibrinolize je neophodan da bi se olakšala infiltracija ćelija koja je karakteristična za kasnu inflamatornu fazu. U ranoj fazi se javlja vazokonstrikcija koja nastaje kao reakcija na povredu. Ova faza ima za cilj inicijalno smanjenje krvarenja. Nakon nje dolazi do vazodilatacije. U toku vazodilatacije i povećanja permeabiliteta zidova krvnog suda, nastanka edema i povećanja agregacije ćelija. Kasnu inflamatornu fazu karakteriše infiltracija ćelija u područje nastale povrede. Infiltracija leukocita se dešava nezavisno o kontaminiranosti rane bakterijama. U slučajevima kada nema prisustva bakterija, infiltracija ćelija nastaje zbog ćelija koje su traumatskim povredama oštećene ili podložne procesu nekroze [52,53].

Trombociti u inflamatornoj fazi imaju funkciju da stvaraju faktore rasta kao što je trombocitni faktor rasta. On ulazi u tkiva i stimuliše ćelije kao što su makrofazi i neutrofili da migriraju u području novonastale rane. U ovoj fazi dolazi do izražaja fagocitna sposobnost ćelija i njihova uloga u debridmanu rane [54].

Makrofazi imaju značajnu ulogu u uklanjanju patogene i oštećenog tkiva. Nakon njihove stimulacije oni se polarizuju u M1 makrofage (proinflamatorne) i u M2 makrofage (antiinflamatorne). M1 makrofazi učestvuju u proizvodnji proinflamatornih citokina i u fagocitozi. M2 makrofazi proizvode antiinflamatorne citokine i faktore koji pozitivno utiču na stvaranje vezivnih vlakana. Njihova uloga je i smanjenje inflamacije, angiogeneza, epitelizacija i zarastanje rane [55]. M1 makrofazi su dominantni u ranoj fazi zarastanja rane, dok su M2 makrofazi dominantniji u kasnoj fazi, kada počinje formiranje novog tkiva. Kod zdravih osoba faza u kojoj su dominantni M1 makrofazi je relativno kratka, dok je faza u kojoj su dominantni M2 makrofazi dužeg vremenskog trajanja. Da bi rana zarasla, potrebna je proliferacija i migracija keratinocita, posebno za epitelizaciju rane [56].

Najznačajniji procesi proliferativne faze dešavaju se u vanćelijskom matriksu koji se sastoji od proteina i gela. Riječ je o procesima stvaranja i razgradnje proteina. U zavisnosti od ravnoteže i dinamike ovog procesa zavisi i proces zarastanja rane. Proteine vanćelijskog matriksa (kolagen fibronektin i laminin) stvaraju fibroblasti i keratinociti, dok ih najčešće razlažu enzimi proteinaze [52,57].

Značajnu ulogu u proliferativnoj fazi imaju faktori rasta. Faktori rasta kontrolišu i inflamatornu i proliferativnu fazu. Njih stvaraju makrofazi, fibroblasti, endotelne ćelije, trombociti, limfociti. Ukoliko su oni funkcionalni i stvoreni u odgovarajućim količinama, utoliko je brži proces zarastanja rane. Suprotno tome, u slučajevima kada preovladava funkcija inhibitora faktora rasta dolazi do poremećaja u zarastanju rana [52].

Koncentracija faktora rasta se mijenja u zavisnosti od faza zarastanja rane. Određivanjem koncentracije određenih faktora omogućava se uvid u starost rane. Najznačajniji faktori rasta su:

- transformišući faktor rasta alfa ($\text{TGF-}\alpha$) – ubrzava epitelizaciju rane i time pospješuje njeno zarastanje;
- transformišući faktor rasta beta ($\text{TGF-}\beta$) – stimuliše hemotaksu fibroblasta, produkciju kolagena i fibronektina, utiče na inhibiciju razgradnje kolagena;
- citokini ($\text{IL-1 } \alpha$, $\text{IL-1 } \beta$, IL-6 , IL-12 , $\text{TNF-}\alpha$) – imaju značajnu ulogu u inflamatornoj fazi pri njihovoj reakciji sa proteinima antagonista, pospješuju funkciju fibroblasta, procese angiogeneze kao i epitelizaciju rane, imaju ulogu u aktivaciji leukocita i matičnih ćelija;
- fibroblastni faktori rasta (bazni faktor fibroblasta bFGF i faktor rasta endotelnih ćelija ECGF) – utiču na proces angiogeneze u rani;
- epidermalni faktor rasta (EGF) - stimuliše proliferaciju endotelnih ćelija i fibroblasta;
- vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) – stimuliše angiogenezu;
- faktori rasta porijeklom iz trombocita (PDGF) – oslobađaju se prilikom adhezije trombocita za zidove rane, imaju značajnu ulogu u stvaranju vezivnog tkiva, aktivaciji fibrocita i sintezi kolagena [58-60].

Faza remodelacije je posljednja faza zarastanja rane. U toku ove faze smanjuju se metaboličke aktivnosti u procesima zarastanja. Dolazi do usporavanja procesa, smanjenja angiogeneze i povećavanja čvrstine tkiva [52].

Postekstrakciona rana prolazi kroz faze:

- formiranja koaguluma,
- proliferacije granulacionog tkiva,
- formiranja vezivnog tkiva iz granulacionog tkiva,
- epitelizacije rane,
- formiranja kosti [58].

Nakon ekstrakcije zuba javlja se krvarenje i formiranje koaguluma. Zdrav koagulum ispunjava alveolu i najčešće ima oblik kupe kod jednokorijenih zuba. Kod višekorijenih zuba je oblik koaguluma uslovljen položajem septuma. Baza koagulumske kupe je okrenuta ka oralnoj strani postekstrakcione alveole [58]

Novonastali koagulum ima nekoliko uloga. Pritiskom na zidove postekstrakcione alveole i male krvne sudove zaustavlja krvarenje. Bitno je da koagulum ima što prisniji kontakt sa zidovima alveole kako zbog zaustavljanja krvarenja tako i zbog njegove ishrane, razmjene materija i nesmetanog organizovanja koaguluma. Prisniji kontakt koaguluma sa zidovima alveole omogućava njegovoj bazi da ima ulogu barijere, koja sprečava ulazak štetnih materija i agenasa u postekstrakcionu ranu. Osim toga, ovim putem se štite novonastali nervni završeci od mehaničkih i hemijskih agenasa, i smanjuje mogućnost nastanka bolnih senzacija. Nakon ekstrakcije zuba primarni koagulum sadrži iste ćelije kao i cirkulišuća krv. Između kolegenih vlakana mogu se naći eritrociti i leukociti. U ovoj fazi koagulum je crvene boje [58,59].

Nakon dva do tri dana od ekstrakcije zuba javlja se i granulaciono tkivo. Uočeno je da se granulaciono tkivo stvara prvo na periferiji rane, a potom sa zidova i dna alveole prorasta prema sredini koaguluma. Kolagena vlakna, koja su prvo postavljena u obliku mreže, u ovoj fazi se javljaju u vidu snopova. Mijenja se i boja koaguluma. Pljuvačka ispira oralnu površinu koaguluma i poslije 48 sati mijenja njegovu boju od crvene u bijelu. Zbog bijele boje postekstrakcione rane mnogi pacijenti pomisle da je prisutna infekcija postekstrakcione rane [58,61].

Od ostataka periodontalnih vlakana počinje proliferacija fibroblasta. Smjer proliferacije fibroblasta je od periferije ka centru alveole. U toku prve sedmice poslije ekstrakcije zuba, osim formiranja vezivnog tkiva, uočava se endotelna proliferacija u ostacima periodoncijuma, koja ukazuje na početak procesa angiogeneze [61].

Ivice alveole počinju pokazivati znake epitelne proliferacije krajem prve sedmice od ekstrakcije zuba. Uočeno je da se proces epitelizacije prvo odvija na rubovima postekstrakcione rane, razdvajajući koagulum od vezivnog tkiva. Nakon toga proces epitelizacije kreće od periferije ka centru alveole. Ivice alveole postepeno se približuju jedna drugoj a između njih se javlja blago ulegnuće koje prekriva epitelni pokrivač. Epitelni pokrivač štiti ranu od infekcije i mehaničkih povreda. Postekstrakciona rana je nakon dvije sedmice potpuno pokrivena epitelom [59,61].

Početak druge sedmice počinje regeneracija aksona, a oko desetog dana javljaju se i prvi znaci kalcifikacije kosti, od spolja ka periferiji. Resorpcija kosti nakon ekstrakcije zuba najveća je u toku prve sedmice. Najveće formiranje kosti dešava se od četrnaestog do šezdesetog dana. Razvoj kosti dešava se uslijed procesa mineralizacije i migracije osteoprogenitornih ćelija [59].

Oko tridesetog dana veći dio alveole je ispunjen koštanim tkivom, a zidovi epitelizirane alveole su niži nego kod ostalih zuba zbog djelovanja osteoklasta. U drugom mjesecu od ekstrakcije zuba uočeno je mnoštvo trabekula u postekstrakcionoj alveoli, a između njih je mikrovaskularni splet. Ovaj splet ima komunikaciju sa krvnim sudovima periosta [59,61].

Alveola je u potpunosti ispunjena koštanim tkivom 4–6 mjeseci nakon ekstrakcije zuba. To je period kada se uočava i degeneracija novonastalih aksona [58].

1.1.2.1. Zarastanje rana kod osoba sa diabetes mellitusom tip 2

Poznato je da se proces zarastanja rane odvija u nekoliko faza koje čine kaskade procesa. Kod pacijenata koji boluju od DM dolazi do metaboličkih poremećaja koji utiču na funkcije ćelija, koje imaju ulogu u pomenutim kaskadama. Istraživanja su pokazala da dugotrajno povišena koncentracija glukoze u krvi, i poremećaj njenog metabolizma, može imati uticaj na faze zarastanja rane [7].

Uslijed deponovanja proteina u bazalnu membranu zidova krvnih sudova i njihovih promjena uslijed povišene koncentracije glukoze u krvi, dolazi do zadebljavanja zidova krvnih sudova i njihove smanjene elastičnosti. Ove promjene utiču na hemostazu, koja predstavlja prvi mehanizam faze zarastanja rane. Uslijed smanjene elastičnosti, smanjena je mogućnost vazokonstrikcije krvnih sudova [7,13].

Inflamatorna faza počinje neposredno nakon oštećenja tkiva. Karakteriše je aktivacija i migracija ćelija na mjesto povrede pomoću sposobnosti hemotakse. Hemoatraktini su supstance koje su prisutne u ovoj fazi na mjestu povrede tkiva. Svojim prisustvom privlače fagocite. Kod osoba oboljelih od DM oštećena je funkcija fagocita. Iako je lučenje hemoatraktina u inflamatornoj fazi prisutno, fagocitna sposobnost neutrofila i monocita je smanjena kod pacijenata sa povišenom koncentracijom glukoze u krvi [62]. Postoje istraživanja koja pokazuju da je redukcijom unosa šećera i regulacijom glukoze u krvi moguće obnoviti oštećenu funkciju neutrofila. Inflamatorni odgovor je narušen i povećanom koncentracijom inflamatornih citokina. Prisustvo inflamatornih citokina smanjuje mehanizam inflamatorne reakcije. Kod pacijenata oboljelih od DM tip 2 uočene su povišene koncentracije TNF- α , što implicira da je smanjen inflamatorni odgovor [62, 63].

Proliferativna faza nastupa nakon inflamatorne faze i čini je nekoliko mehanizama. Opisana je uloga fibroblasta u ovoj fazi. Istraživači su pokušali doći do objašnjenja smanjene funkcije i broja fibroblasta kod pacijenata oboljelih od DM. Rađene su studije na miševima kojima je vještačkim putem stvoren DM i uočili su da je mehanizam apoptoze fibroblasta značajno povišen u ispitivanim grupama koje imaju DM. Postoje istraživanja koja smatraju da povišeni nivo glukoze u krvi direktno utiče na građu fibroblasta a time i na njihovu funkciju. Takođe, oboljeli od DM imaju povišen nivo inflamatornih citokina koji djeluju pozitivno na mehanizam apoptoze [64,65].

Značajan uticaj na mehanizam apoptoze ima faktor rasta TGF- α . Najveća koncentracija TGF- α je prisutna 12–24 časa nakon stvaranja rane. Nakon tog perioda nivo TGF- α se smanjuje. Uočeno je da osobe oboljele od DM imaju povećan nivo TGF- α [66]. Mnogi naučnici povezuju usporeno zarastanje rane upravo sa ovom činjenicom, jer povišeni nivo TGF- α , osim što utiče na apoptozu, utiče i na slabiju proliferaciju i migraciju fibroblasta, keratinocita i endotelних ćelija [67]. U cilju smanjenja funkcije TGF- α rađena su eksperimentalna istraživanja sa njegovim inhibitorima. Uočeno je da

ubrizgavanje inhibitora TGF- α povećava broj proliferišućih fibroblasta, ali samo kod miševa sa hiperglikemijom. Kod normoglikemijskih miševa mali je efekat inhibitora faktora rasta na povećanje broja proliferišućih fibroblasta [66].

Osim TGF- α istraživanja su pokazala da su kod pacijenata koji boluju od DM smanjeni i drugi faktori koji utiču kako na proces granulacije tako i na angiogenezu a veoma često i na više procesa značajnih za zarastanje rane. Faktor EPCs je jedan od tih faktora. Svoju ulogu ima u stvaranju granulacionog tkiva, depoziciji kolagena i stvaranju novih krvnih sudova unutar novoformiranog tkiva [68].

Narušen mehanizam angiogeneze kod oboljelih kod DM je proučavan u mnogim istraživanjima. Pokušavali su se objasniti faktori koji imaju uticaj na mehanizam angiogeneze. Uočeno je da makrofazi imaju značajnu ulogu u angiogenezi. Oni predstavljaju izvor faktora VEGF, kao i drugih medijatora koji pozitivno utiču na angiogenezu. Ispitivanja o ovom mehanizmu su najčešće vršena na posebnim miševima nazvanim db/db miševi, na kojima je vještačkim putem stvoreno stanje hiperlipidemije, gojaznosti i na kojima je indukovano DM. U eksperimentalno stvorenim ranama uočen je manji broj makrofaga i povećan stepen njihove apoptoze. Shodno ovom zapažanju smanjen je i nivo VEGF-a i produženo zarastanje rana [69,70].

Osim istraživanja čiji je fokus bio na faktorima koji pozitivno utiču na angiogenezu, rađena su i istraživanja o faktorima koji imaju negativan uticaj na zarastanje rana, kao što je PEDF. Koncentracija PEDF faktora u cirkulaciji je povišena kod pacijenata kod kojih je bilo prisutno dijabetično stopalo [71].

U formiranju novih krvnih sudova na mjestu povrede veoma je bitan kompleks Ang1/Ang2/Tie2. Odnos dijelova ovog kompleksa je veoma bitan za angiogenezu, a ispitan je na miševima kojima je streptomycinom indukovano DM. Upoređujući zdravu grupu sa onom kojoj je indukovano DM uočen je poremećaj u odnosu između Ang1/Ang2 kompleksa [72].

Poznat je značaj faktora PDGF za maturaciju kapilara. U stanjima kada je povišena koncentracija glukoze u krvi uočena je smanjena koncentracija PDGF [73].

Uloga pljuvačke u zarastanju rana je poznata. Kod pacijenata koji boluju od DM javljaju se promjene kako u količini pljuvačke koja se izlučuje tako i u njenom sastavu. Istraživanja su pokazala povećanu učestalost infekcije u usnoj duplji kod pacijenata koji

boluju od DM. Posljedica je opisanog dvojnog mehanizma – smanjene mehaničke funkcije samočišćenja usne duplje i smanjenja koncentracije antimikrobnih peptida [74].

Smanjena količina lučenja pljuvačke kod pacijenata sa DM nastaje zbog hipofunkcije pljuvačnih žlijezda. Rađena su istraživanja između grupa pacijenata sa dobro kontrolisanim i loše kontrolisanim DM. Uočena je razlika između posmatrane dvije grupe – lučenje pljuvačke iz parotidne žlijezde je manje kod pacijenata sa nekontrolisanim DM u odnosu na pacijentesa kontrolisanim DM [39].

Hipofunkcija submandibularne žlijezde takođe ima uticaja u mehanizmu produženog zarastanja. Ona stvara epidermalni faktor rasta (EGF), tako da hipofunkcija submandibularne žlijezde direktno utiče na količinu faktora EGF. Epidermalni faktor rasta ima ulogu u diferencijaciji ćelija koje imaju ulogu u procesima zarastanja [60].

Povećanjem glukoze u krvi dolazi do povećanja slobodnih radikala. Pojava slobodnih radikala se javlja i u zdravom organizmu i vezana je za proces starenja. Međutim, uočeno je izrazito povećanje u stanjima povećane glukoze u krvi. Sastavni dio pljuvačke čine glutathion i melatonin, koji imaju ulogu odstranjivanja slobodnih radikala. Količina glutathiona i melatonina je smanjena kod pacijenata sa DM čime dolazi do povećanog oksidativnog stresa, koji se uvijek javlja kada postoji povećana koncentracija slobodnih radikala u organizmu. Oksidativni stres utiče na produženo zarastanje rana u organizmu. Ovo je samo jedno objašnjenje zbog čega je uočeno produženo zarastanje rana kod pacijenata sa DM [75,76].

Povećana koncentracija enzima kolagenaze u pljuvački pacijenata sa DM može takođe da ima uticaj na zarastanje rana. Produženo zarastanje je uzrokovano degradacijom ekstraćelijskog matriksa [77].

1.1.2.2. Evaluacija zarastanja rana nakon ekstrakcije zuba

U naučnoj i stručnoj literaturi opisano je nekoliko metoda kojima se procjenjuje stepen zarastanja rana na osnovu različitih parametara. U toku postekstrakcionog zarastanja rana posmatraju se klinički parametri postekstrakcione alveole, stepen epitelizacije, intenzitet bola i drugi. Različite metode procjene zarastanja rana se

primjenjuju u zavisnosti od mogućnosti primjene istih. Nekada su ispitivane površine nepristupačne, a područja udaljena i nemjerljiva [78-80].

Postekstrakciono zarastanje se opisuje nakon opservacije u odgovarajućem vremenskom periodu. Kliničko praćenje zarastanja rana se često procjenjuje opisnim ocjenama. Prije definisanja opisnih ocjena potrebno je odrediti koji parametri će se pratiti u istraživanju. Za svaki parametar se definišu gradacije, od najboljeg do najgoreg. Svaka gradacija parametra je dodijeljena određenoj opisnoj ocjeni. U toku istraživanja postekstrakcionog zarastanja najčešće se prate parametri kao što su prisustvo inflamacije okolnog tkiva, izgled koaguluma i prisustvo proliferativnog granulacionog i epitelnog tkiva [81].

Za opisivanje stepena zarastanja rane opisano je nekoliko metoda. Uočava se da su mjerenja najčešće vršena kod pacijenata koji imaju promjene na koži uslijed DM, kod osoba sa opekotinama, dermatološkim oboljenjima ili stepenom smanjena incizija. Uglavnom se koristi digitalna fotografija sa mjeračem, koji služi za kalibrisanje fotografije. Smanjenja površine rane, kao i procenat epitelizacije, izražene su često matematičkim formulama prilikom svake posjete pacijenta. U opisanim formulama uglavnom se oduzimala površina rane na dan mjerenja od površine rane prethodnog dan, ili inicijalne površine prvog dana. Dobijena vrijednost se dijelila sa izračunatom površinom rane prethodnog mjerenja ili prvog dana mjerenja. Vrijednosti su množene sa 100 i dobijana je vrijednost u procentima [82,83].

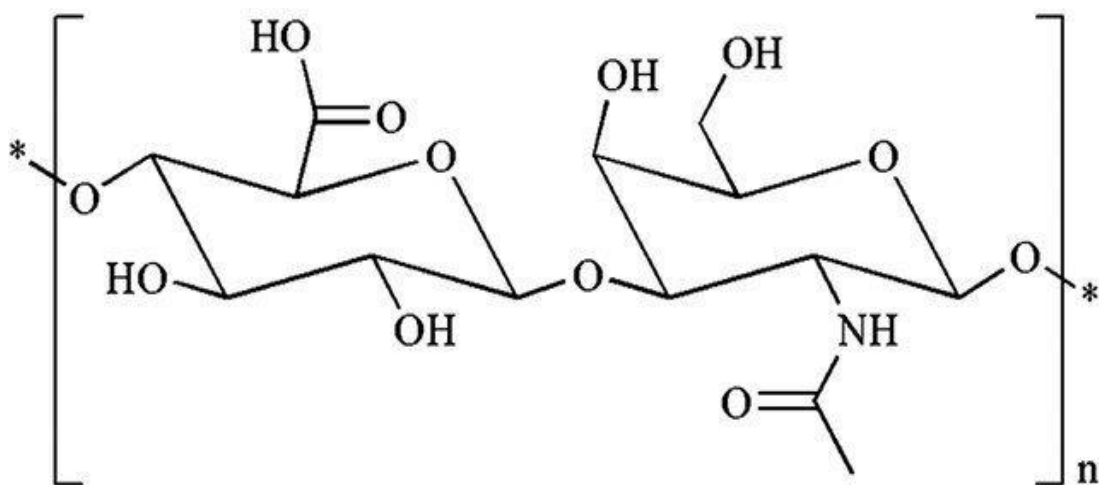
Skala bola (*visual analogue scale* (VAS)) je prvi put korištena dvadesetih godina prošlog vijeka [84]. Prvo je korištena u psihologiji da bi se imao uvid u promjene raspoloženja kod pacijenta. Šezdesetih godina prošlog vijeka VAS skala se počela primjenjivati i za evaluaciju intenziteta bola [85]. Skala se sastoji od linije, najčešće dugačke 10 cm. Često su prisutne oznake na početku i na kraju skale; na početku skale je oznaka “bez bola” dok je na kraju skale oznaka “bol najvećeg mogućeg intenziteta”. Da bi se prevazišli nedostaci VAS skale u vezi sa subjektivnom procjenom bola na osnovu ove skale, opisane su i druge skale kojima se može mjeriti intenzitet bola. Neke od njih su: govorna skala bola, numerička skala bola, skala za procjenu bola uz pomoć nacrtanih ekspresija lica. Iako postoje druge skale, VAS skala je ostala najviše primjenjivana skala kada je riječ o evaluaciji bola [86].

1.1.3. Hialuronska kiselina

1.1.3.1. Sastav i osobine hialuronske kiseline

Karl Meyer i John Palmer, naučnici sa Univerziteta Kolumbija, otkrili su hialuronsku kiselinu 1934. godine, tako što su je eksperimentalno izolovali iz goveđeg oka. Naziv dolazi od grčke riječi *hyaloss* (staklo) i uronske kiseline koja ulazi u sastav hialuronske kiseline [87].

Hialuronska kiselina ili hialuron (HK) spada u polisaharide, familija glikozaminoglikana. Hemijski sastav čine disaharidi glukuronske kiseline i N-acetil-D-glukozamin $[C_{14}H_{20}NNA_{011}]_n$ (slika1). Ima veliku molekularnu težinu 4000–20,000,000 Da [88].



Slika 1. Strukturna formula hialuronske kiseline [89]

Sve ćelije kičmenjaka imaju sposobnost stvaranja hialuronske kiseline. U ljudskom organizmu se nalazi 15g HK. Polovina od ove količine se nalazi u koži. Tokom procesa starenja smanjuje se njena količina u organizmu. Dokazano je da se najveća količina HK nalazi u amnionskoj tečnosti i embrionalnim tkivima. To bi mogao biti jedan

od razloga zašto rane kod fetusa zarastaju bez ožiljnog tkiva. Upoređujući količinu HK, uočeno je da se najmanja količina nalazi kod osoba preko šezdeset godina starosti [90,91].

Hijaluronska kiselina može biti slobodna, vezana sa proteinima ili ugrađena u kompleks koji čini sastavni dio vanćelijske tečnosti. Poluživot HK varira zavisno od procesa eliminacije i zdravlja organizma. Putem jetre se eliminiše 85–90% HK [88].

U organizmu HK se može naći kao visokomolekularna, niskomolekularna i intraćelijska. Niskomolekularna HK (fragmentirana) se može pronaći uglavnom kada se dese povrede, oštećenja tkiva ili kod zapaljenskih procesa [88].

Visokomolekularna HK ima veliki značaj u zdravim tkivima, utičući na stabilnost tjelesnih ćelija i njihov integritet. Uočen je njen uticaj na imuni sistem organizma, tako što podstiče stvaranje imunosupresivnih makrofaga, smanjuje ekspresiju inflamatornih citokina, kao i njen uticaj na inhibiciju procesa apoptoze. Osim imunosupresivnih osobina uočene su njene antiangiogenetske, antiinflamatorne i antikancerogene osobine [92,93].

Količina niskomolekularne HK se povećava prilikom svih oštećenja i traume tkiva. Svojim posebnim receptorima može da identifikuje mjesto oštećenja tkiva u organizmu. Za razliku od visokomolekularne, niskomolekularna HK utiče pozitivno na inflamatorne reakcije i stimulišuće na imuni sistem. Niskomolekularna HK utiče na povećanu ekspresiju endotelijalnog faktora rasta, čime se stimuliše angigeneza, za razliku od visokomolekularne HK koja utiče suprotno, odnosno ima antiangiogenetske osobine [94,95].

Postoje istraživanja koja ukazuju na postojanje i intraćelijske HK. Njena uloga još nije sa sigurnošću utvrđena, ali se smatra da se njena količina povećava pri traumi ćelije i tkiva, odnosno u svim situacijama kada je povećano stvaranje fragmenata niskomolekularne HK [96].

1.1.3.2. Sinteza hijaluronske kiseline u organizmu

Sintezu HK karakteriše nekoliko specifičnosti. Razlikuje se od ostalih glikozaminoglikana jer se odmah luči u vanćelijski prostor i ne podliježe promjeni nakon sintetisanja. Pod uticajem enzima hijaluron-sintetaza HK se stvara iz mnogih ćelija među kojima su fibroblasti, keratinociti, cementoblasti, osteoblasti [95].

Koncentracija HK je relativno niska u neoštećenim tkivima i značajno se povećava nakon povrede. Oštećenje tkiva i krvarenje iniciraju proces stvaranja fragmenata HK. Pri nastanku rane dolazi do poremećaja u snabdjevanju tkiva krvlju, i javlja se anoksija tkiva. Uslijed anoksije dolazi do stvaranja laktata kao produkta anaerobnog metabolizma. Povećano stvaranje laktata dovodi do povećanog stvaranja HK od strane endotelijalnih ćelija. Niska količina kiseonika u području nastalih povreda tkiva dovodi do nakupljanja HK posebno uz ivice rane. Osim HK, povećano je stvaranje i enzima hijaluronidaze [97,98].

Trombociti i megakariociti sadrže veliku količinu visokomolekularne HK ali i enzima hijaluronidaze. Enzim hijaluronidaza razlaže molekule visokomolekularne HK na fragmente. Zajedno sa trombocitima novonastali fragmenti HK se transportuju na mjesto povrede tkiva. Fibrinogen je protein koji veže fragmente i pokušava održati visoku koncentraciju HK na mjestu rane [99,100].

Uočena je sposobnost HK da zadržava tečnost, utičući na širenje edema nakon povrede tkiva. Time se stvara i prostor u koji se infiltriraju prve ćelije procesa inflamacije – neutrofili. Osim što stvara povoljnu sredinu za naseljavanje neutrofila, istraživanja su pokazala da emituje i signale za aktivaciju istih. Neutrofili uklanjaju oštećene i mrtve ćelije sa mjesta povrede [101]. Interesantna je činjenica da visokomolekularna HK održava integritet endotela krvnih sudova i time smanjuje vaskularnu permeabilnost, dok niskomolekularna HK oštećuju endotel i povećava vaskularnu propustljivost, a time i povećanje edema [102]. Neutrofili imaju kratak poluživot od 6–7 sati. Nakon njih, svoju ulogu u inflamatornoj fazi preuzimaju limfociti i monociti. Hijaluronska kiselina predstavlja medijator između oštećenja tkiva i naseljavanja inflamatornih ćelija kao što su monociti [95].

Fibroblasti i depozicija kolagena igraju veliku ulogu u završnoj fazi zarastanja rane. Bitno je napomenuti da je za stimulaciju proliferacije fibroblasta od strane HK veoma bitna veličina fragmenata HK. Maksimalna veličina mora da bude do 70 kDa. Ako se zna kolika je veličina visokomolekularne HK, jasno je da samo mali fragmenti mogu da stimulišu proliferaciju fibroblasta [103,104].

U toku procesa zarastanja i reepitelizacije rane, HK se uočava na marginama rane, gdje reguliše proliferaciju keratinocita. Hijaluronska kiselina je prisutna u području oštećenog tkiva obično deset dana [95].

Kod pacijenata sa DM uočeni su sljedeći mehanizmi, koji su u vezi sa metabolizmom HK. Povišena koncentracija glukoze kod pacijenata, kao i produkata njenog metabolizma, dovodi do povećane proliferacije fibroblasta. Kod osoba sa DM fibroblasti proizvode 30% više laktata nego fibroblasti zdravih pacijenata. Proizvodnja više laktata dovodi do proizvodnje veće količine HK. Iako pacijenti sa DM imaju povećanu količinu HK, njena uloga u zarastanju rana je smanjena jer je kod ovih pacijenata sposobnost stvaranja manjih fragmenata HK, koji bi imali uticaj na zarastanje rana, smanjena. Sve ovo dovodi do pretvaranja akutnih rana u hronične rane, koje su učestale kod osoba sa DM [98,105].

1.1.3.3. Primjena hijaluronske kiseline u medicini

Hijaluronska kiselina ima mogućnost retencije vode i širenja, stvarajući hidratizirani gel. Zbog toga je otporna na pritisak i djeluje kao barijera u vanćelijskom prostoru za rastopljene materije, tečnosti i mikroorganizme [88].

Ova njena uloga našla je svoju primjenu u oftalmologiji. Nisu uočeni negativni efekti niti povećanje pritiska u očnom području nakon korištenja HK poslije hirurških intervencija. Zbog svoje strukture ne izaziva povećanje pritiska na očno područje, a zbog svojih osobina brzo se razlaže fiziološkim mehanizmima. Preparati HK su po strukturi veoma slični po suzama, što predstavlja prednost u situacijama gdje je lučenje istih smanjeno nakon hirurških intervencija [106].

Gorenavedena fizičko-hemijska uloga HK našla je svoju primjenu i u liječenju osteoartritisa. Ubrizgavanje preparata intraartikularno dovelo je do smanjenja inhibicije postojeće HK, obnavljanja sinovijalne ovojnice i smanjenja bola [107]. Upotreba HK u ove svrhe mogla bi dovesti do smanjenja učestalog korištenja velike količine kortikosteroida, i njihovog neželjenog dejstva nakon upotrebe u dužem vremenu periodu [108].

Hijaluronska kiselina se nalazi i u preparatima za kožna i epitelna oboljenja. Svojom strukturom obogaćuje kožu sa potrebnom tečnošću i stvara barijeru za prodor štetnih supstanci unutar organizma kroz kožu [109]. Koristi se u mnogim gelovima za opekotine, jer omogućava migraciju ćelija koje su potrebne za epitelizaciju. Takođe, služi

kao nosač drugih ljekovitih supstanci i sprečava naseljavanje bakterija na mjestu povrede [110,111].

1.1.3.4. Primjena hijaluronske kiseline u dentalnoj medicini

Poznata je upotreba preparata na bazi HK u parodontologiji i oralnoj medicini. U terapiji gingivitisa koriste se različiti preparati i koncentracije HK. Najčešće se primjenjuju u obliku spreja i gela, sa koncentracijom 0,2% [88].

Korištenjem preparata u obliku spreja pet puta na dan, primijećeno je smanjenje krvarenja iz desni i gingivalnog sulkusa nakon jedne sedmice korištenja [112]. Ipak, istraživači koji su se bavili primjenom HK u terapiji gingivitisa predlažu ovu terapiju kao dodatnu, odnosno uz prethodno uklanjanje mekih i čvrstih naslaga. Aplikacija gela HK u koncentraciji 0,2% nakon uklanjanja mekih i čvrstih naslaga je dovela do poboljšavanja parametara kao što su boja desni, krvarenje desni prilikom sondiranja i spontanog krvarenja desni [113-114].

Casale i saradnici su u sistematskom pregledu istraživanja koja se bave uticajem preparata HK na aftozne ulceracije pronašli da je u većini istraživanja primjetno poboljšanje svih parametara i smanjenje bola u grupama u kojima su korišteni preparati HK. U ovim slučajevima najčešće su korišteni preparati sa 0,2% koncentracijom HK [115].

Laboratorijska istraživanja su pokazala da primjena HK utiče na ubrzan proces epitelizacije i zarastanje rane. Hijaluronska kiselina potencira migraciju ćelija koje učestvuju u procesu zarastanja, i stvara sredinu u kojoj je to moguće, praveći mehaničku barijeru za bakterijsko naseljavanje i prodor štetnih materija [88]. Tim svojim mehanizmom smanjuje kolonizaciju parodontoloških patogena kao što su *Campylobacter*, *Prevotella intermedia* i *Porphyromonas gingivalis* [116]. Antibakterijska aktivnost HK prema *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* i *Staphylococcus aureus*, kao i inhibicijsko dejstvo na kolonizaciju *Candida albicans* i *Enterococcus faecalis*, svoju primjenu su pokazali u preparatima za liječenje oboljenja usne duplje [117].

U terapiji hronične parodontopatije najčešće se koristi 0,8% gel na bazi HK kao dodatna terapija nakon uklanjanja mekih i tvrdih naslaga, kao i kiretaže infrakoštanih parodontalnih džepova. Nakon parodontološke terapije aplikuje se 0,2 ml gela subgingivalno. Rezultati su pokazali poboljšanje u parodontološkim parametrima nakon nekoliko sedmica redovne aplikacije gela [118,119]. Uočeno je smanjenje zapaljenskih procesa i lezija parodoncijuma, kao i smanjena ekspresija Ki-G7 antigena za koji se smatra da utiče na proliferaciju epitela gingive [120].

Mnogi istraživači su se bavili uticajem preparata HK na procese zarastanja, nakon podizanja režnja pri hirurškoj parodontalnoj terapiji. Grupa u kojoj su korišteni preparati HK, uz prethodnu hiruršku terapiju, pokazala je bolje rezultate u poređenju sa grupom u kojoj je korištena samo hirurška terapija [121]. Takođe, uočena je smanjena postoperativna recesija gingive nakon hirurške terapije, kada je kao dodatna terapija korišten gel sa HK [122].

Preparati HK našli su primjenu i u oralnohirurškoj praksi. U istraživanjima su korišteni preparati različitih koncentracija HK, ali u oralnohirurškoj praksi najviše se koristi gel sa koncentracijom 0,8%. Aplikacija gela se obavlja uglavnom pomoću fabričke brizgalice, direktno na hiruršku ranu ili u postekstrakcionu alveolu [88].

Ekstrakcija impaktiranih umnjaka je jedna od najčešćih oralnohirurških intervencija. Postoperativni period često je praćen brojnim komplikacijama kao što su bol, otok, trizmus, otežano zarastanje rane, koštane frakture i zapaljenski procesi. Opisane komplikacije negativno utiču na kvalitet života pacijenata. Da bi se smanjile posljedice komplikacija, pacijenti često koriste nesteroidne antiinflamatorne lijekove, antibiotike, a nekada se primjenjuju i kortikosteroidi. Mnoge sprovedene studije su imale za cilj ispitivanje sredstava koja bi umanjila opisane komplikacije, i omogućila lakši postoperativni period pacijentima [123,124].

Yilmaz i saradnici su u svom istraživanju istakli analgetski uticaj HK nakon ekstrakcije impaktiranih molara. Autori su ukazali na mogućnost smanjenja korištenja analgetskih lijekova, a time i pojavu njihovih negativnih dejstava, ukoliko bi se nakon hirurške ekstrakcije impaktiranih zuba koristili preparati na bazi HK [123]. *Koray* i saradnici su upoređivali efekat spreja HK sa benzidamin-hidrohloridnim sprejom. Savjetovano je korištenje spreja tri puta na dan, u toku sedam dana. Pacijenti koji su

koristili sprej na bazi HK su imali manji otok i stepen trizmusa u poređenju sa pacijentima koji su koristili drugi preparat [124].

U istraživanju *Romea* i saradnika uočena je pozitivna uloga HK u procesu zarastanja rana. Tri puta dnevno je primjenjivan preparat koji sadrži HK. Histološka analiza je pokazala da se nakon sedam dana uočava razlika u sekundarnom zarastanju rane između grupe koja je koristila HK i kontrolne grupe [125].

Za razliku od prethodnih istraživanja postoje istraživanja koja nisu pokazala značajan efekat preparata HK na procese zarastanja rana. *Bayoumi* i saradnici su ispitivali uticaj preparata HK na učestalost alveolitisa i intenzitet postekstrakcionog bola. Jednu grupu činili su pacijenti u čiju je alveolu, nakon ekstrakcije zuba, aplikovan preparat koji sadrži HK zajedno sa “Gelfoam” spužvom, dok su drugu grupu činile postekstrakcione alveole samo sa “Gelfoam” spužvom bez preparata HK. U treću grupu postekstrakcionih alveola nisu aplikovani preparati. Nisu uočene statistički značajne razlike između grupa, kako u pojavi znakova alveolitisa, tako ni u intenzitetu postekstrakcionog bola [126].

Statistički značajna razlika nije uočena ni u studiji koja je ispitivala uticaj HK u hirurškoj terapiji povlačenja desni pomoću koronarno pomjernog reznja. Ispitivanje je vršeno kod pacijenata sa Miller klasom 1, tako što su kontrolnu grupu činili slučajevi sa hirurški koronarno pomjerenim reznjem, a testnu grupu slučajevi sa hirurški koronarno pomjerenim reznjem sa dodatnom terapijom gela na bazi HK. Iako nije uočena statistički značajna razlika između grupa, klinički rezultati gingive su bolji u grupi u kojoj je korišten gel na bazi HK [127].

Suočavajući se sa pojavom komplikacija nakon ugradnje implantata, istraživači su pažnju usmjerili ka raznim sredstvima koja bi poboljšala oseointegraciju implantata i smanjila incidencu periimplantitisa. Iako su preparati koji sadrže HK pokazali značajnu ulogu u zarastanju rana, uticaj HK na koštano zarastanje nije još u potpunosti definisan [88].

Alcantara i saradnici su sprovedli istraživanje o uticaju HK na koštano zarastanje tako što su postekstrakcione alveole tretirali sa 1% gelom HK, i njihovo zarastanje poredili sa grupom postekstrakcionih alveola koje nisu tretirane gelom. Nakon 30 dana kliničkog praćenja pacijenata, uočeno je stvaranje veće količine koštanih formacija u

alveolama u koje je aplikovan gel, iako statistički značajna razlika nije pronađena između ispitivanih grupa nakon 90 dana [128].

Zbog svojih osobina, ali i konzistencije u obliku gela, preparati HK su se često koristili kao nosači vještačke kosti. *Chang* i saradnici tvrde da ovakav način korištenja HK ima nekoliko prednosti. Sama potrošnja granula beta-trikalcijum fosfata i hidroksiapatita je smanjena, jer je gubitak granula tokom unošenja smanjen, pošto ih preparati HK svojom strukturom održavaju na željenom mjestu aplikacije. Osim toga, ovom metodom kombinovane su pozitivne osobine HK koje ima na zarastanje mekih tkiva i koštanih zamjenika [111]. Korištenje preparata HK kao nosača koštanih zamjenika našlo je svoju primjenu u situacijama gdje je bilo otežano aplikovati granule na odgovarajuće područje. *Ballini* i saradnici su koristili ovaj mehanizam u liječenju infrakoštanih defekata i uočili da kombinacija alogenih koštanih zamjenika i preparata HA pozitivno utiče na koštano zarastanje [129].

Takođe, kombinacije preparata HK i koštanih zamjenika su svoju primjenu pronašle i u odizanju poda maksilarnog sinusa kao i u tretmanima periimplantitisa [130]. *Mohammad* i saradnici istraživali su površinu implantata nakon tretmana HK. Uočena je veća migracija ćelija kao i povišeni imunohistohemijski parametri, sugerišući na ubrzano koštano zarastanje na mjestima gdje je aplikovan preparat na bazi HK [131].

Postoje i drugačija mišljenja istraživača čija istraživanja pokazuju da HK nema velikog značaja u oseointegraciji implantata. Rezultati *Yazana* i saradnika nisu pokazali statističku značajnu razliku u stvaranju osteoida između dvije grupe implantata, od kojih je jedna grupa tretirana preparatima na bazi HK [132]. Uticaj HK nije pronađen ni u studiji *Lopeza* i saradnika. Oni su ispitali njen uticaj u tretmanu periimplantitisa mjereći kliničke parametre 15 dana nakon tretmana. Statistički značaj nije uočen i efekat HK u terapiji periimplantitisa nije dokazan [133].

2. HIPOTEZA

Hijaluronska kiselina pospješuje zarastanje postekstrakcionih rana kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2, pozitivno utiče na brzinu formiranja koaguluma, smanjenje postekstrakcionog bola i sprečava infekciju postekstrakcione rane

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj istraživanja je bio:

Ispitati uticaj hijaluronske kiseline na postekstrakciono zarastanje rana kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2.

Bliži ciljevi su bili:

1. Ispitati uticaj hijaluronske kiseline na epitelizaciju postekstrakcionih rana kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2;
2. Ispitati uticaj hijaluronske kiseline na postekstrakciono krvarenje kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2;
3. Ispitati uticaj hijaluronske kiseline na intenzitet postekstrakcionog bola kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2;
4. Ispitati učestalost produženog postekstrakcionog krvarenja, intenzitet postekstrakcionog bola i zarastanje postekstrakcionih rana kod pacijenata sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2;
5. Ispitati značaj antibiotika uz primjenu hijaluronske kiseline na postekstrakciono zarastanje rane kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2.

4. MATERIJAL I METODE RADA

4.1. ISPITANICI

Istraživanje je obuhvatilo pacijente sa Odjeljenja endokrinologije sa opštom internom medicinom Klinike za unutrašnje bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra Banja Luka i Službe za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Prije početka istraživanja pristupilo se selekciji pacijenata sa loše kontrolisanim DM tip 2.

Pacijentima sa Odjeljenja endokrinologije sa opštom internom medicinom Klinike za unutrašnje bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra Banja Luka je objašnjena svrha i detalji istraživanja. Izvršen je prvi pregled od strane specijaliste interne medicine – endokrinologa i istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti koji imaju:

- dijagnostikovao DM tip 2,
- vrijednost HbA1c veća od 8% duže od 6 mjeseci.

Nakon pregleda od strane specijaliste interne medicine – endokrinologa, pacijenti su upućeni u Službu za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Pacijentu je objašnjen tok i svrha istraživanja, kao i protokol rada u oralnohirurškoj ambulanti. Nakon razgovora sa pacijentom, pružanja svih potrebnih informacija o istraživanju i dobijanja pismene saglasnosti pacijenta, pristupilo se kliničkom i radiološkom pregledu usta i zuba od strane specijaliste oralne hirurgije.

U istraživanju su učestvovali pacijenti koji:

- imaju indikovao zub za ekstrakciju,
- imaju saglasnost specijaliste interne medicine – endokrinologa za izvođenje ekstrakcije zuba u lokalnoj anesteziji,
- su stariji od 18 godina,
- imaju regulisane vrijednosti glukoze u plazmi prije ekstrakcije zuba (manje od 11,1 mmol/l).

U istraživanju nisu učestvovali pacijenti koji:

- imaju opšte ili lokalne kontraindikacije za primjenu lokalnog anestetičkog rastvora 3% mepivakaina,

- imaju opšte ili lokalne kontraindikacije za ekstrakciju zuba,
- koji imaju teške komplikacije osnovne bolesti kao što su akutni koronarni sindrom ili moždani udar šest mjeseci prije planirane ekstrakcije zuba,
- koriste antibiotsku terapiju ili su koristili antibiotsku terapiju petnaest dana prije planirane ekstrakcije zuba,
- su preosjetljivi na beta-laktamske antibiotike,
- su pod kortikosteroidnom terapijom,
- koji imaju neke od poremećaja koagulacijskog mehanizma ili krvarenja,
- koji koriste duvanske preparate.

Pacijenti koji su činili kontrolnu grupu nemaju dijagnostikovani DM tip 2, imaju indikovani zub za ekstrakciju, imaju odsustvo opštih i lokalnih kontraindikacija za primjenu lokalnog anestetičkog rastvora 3% mepivakaina, odsustvo opštih i lokalnih kontraindikacija za ekstrakciju zuba, ne koriste antibiotsku terapiju, saglasni su sa predloženim terapijskim postupkom i istraživanjem.

4.2. MATERIJAL I PROCES RADA

Sve ekstrakcije zuba su obavljene od strane jednog specijaliste oralne hirurgije. Termin intervencije je zakazan u jutarnjim časovima. Pacijenti su dobili uputstva kojih su se pridržavali: da doručkuju prije same intervencije i uzmu uobičajenu propisanu terapiju za DM. Nakon razgovora sa pacijentom dat je anestetik mepivakain-hidrohlorid (Scandonest 3% plain, Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, France) (Slika 2 i 3).



Slika 2. Anestetik 3% mepivakain-hidrohlorid

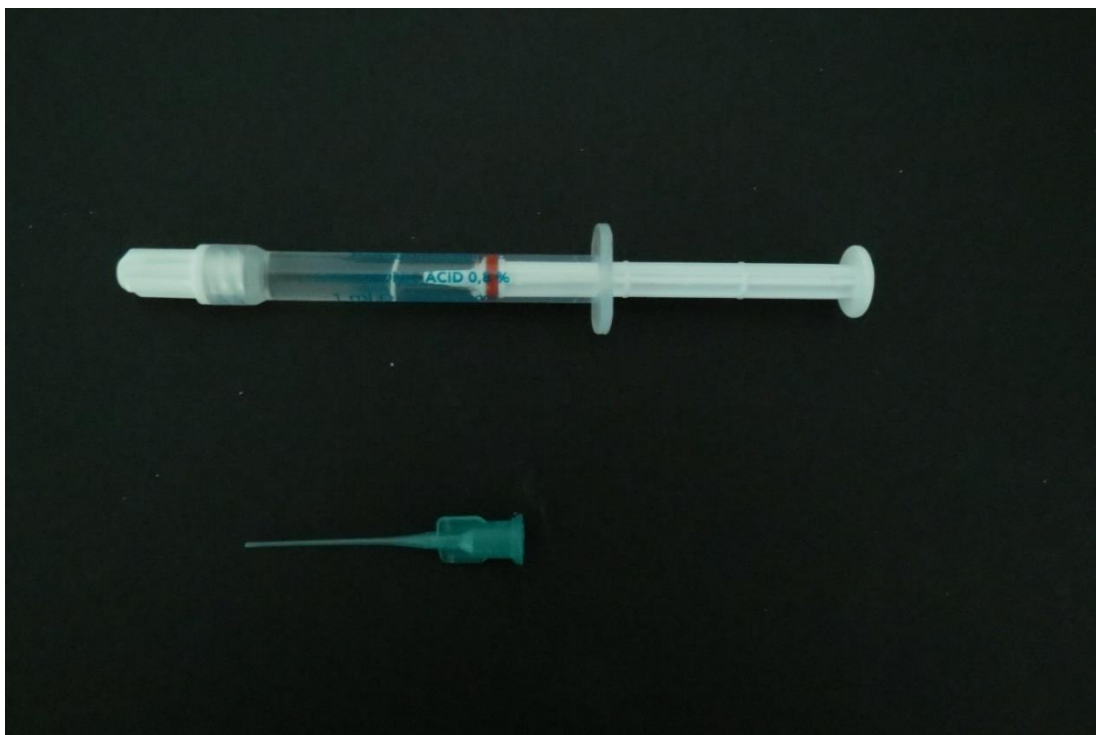


Slika 3. Karpula mepivakaina i brizgalica sa iglom

Nakon postignute lokalne anestezije pristupilo se fazama ekstrakcije zuba (odvajanje pripojnog epitela, aplikacija poluga i kliješta, pokreti za ekstrakciju zuba, izvlačenje zuba iz alveole i obrada rane). Nakon ekstrakcije zuba u planirane postekstrakcione alveole aplikovano je 0,2 ml 0,8% hijaluronske kiseline (Gengigel Prof, Ricefarma srl, Milan, Italy) (Slika 4–6).



Slika 4. Pakovanje 0,8% hijaluronske kiseline



Slika 5. Brizgalica sa hijaluronskom kiselinom i nastavkom za aplikovanje

U toku rada održavana je verbalna komunikacija sa pacijentima i pratili su se njihovi vitalni znaci. Poslije ekstrakcije zuba pacijenti su zadržani u ambulanti još 60 minuta. U tom periodu izvršena je kontrola postekstrakcione rane i zabilježeni su potrebni parametri. Prije odlaska pacijentu su još jednom data uputstva o dolascima na kontrolne preglede i informacija da će biti podsjećan telefonskim putem na dane dolaska na kontrole.

Indikacije za ekstrakciju zuba kod svih ispitivanih grupa su: zubi koji se ne mogu endodontski ni hirurški liječiti, zubi kod kojih postoji neuspjeh endodontskog liječenja i pojava recidiva, a hirurška terapija nije moguća, zaostali gangrenozni korjenovi koje nije moguće endodontski liječiti, zubi koji prouzrokuju akutni ili hronični sinuzitis, ako postoji *fousse rout* koji nije moguće sanirati, zubi uzročnici neuralgija, zubi koji onemogućavaju okluziju i artikulaciju, parodontopatični zubi kod kojih nije moguća konzervativna ni hirurška terapija, zubi čiji raspored nije povoljan za izradu proteze, ako se izrađuje most ili parcijalna proteza a zub je indikovao za ekstrakciju, malponirani zubi koji se ne mogu ortodontski sanirati, iz ortodontskih razloga ako se postiže terapijski efekat.

Istraživanjem nisu obuhvaćeni pacijenti koji su imali indikovani zub za hiruršku ekstrakciju, kao ni pacijenti kojima bi ekstrakcija zuba mogla pogoršati osnovno oboljenje. Pacijenti koji su zadovoljili kriterijume ali je u toku ekstrakcije zuba došlo do frakture zuba i intervencija je završena hirurškom ekstrakcijom nisu učestvovali u daljem istraživanju. Istraživanjem nisu obuhvaćeni pacijenti koji se nisu pojavili na svim planiranim kontrolama.

U istraživanju su praćeni parametri na 120 postekstrakcionih alveola jednokorijenih zuba donje vilice. Formirane su četiri grupe koje čine :

- 30 postekstrakcionih alveola zdravih pacijenata, koji ne boluju od DM tip 2 i koje zarastaju bez aplikovane hijaluronske kiseline (grupa Z);
- 30 postekstrakcionih alveola pacijenata koji imaju loše regulisan DM tip 2 i koje zarastaju bez aplikovane hijaluronske kiseline (grupa DM);
- 30 postekstrakcionih alveola pacijenata koji imaju loše regulisan DM tip 2 u koje je aplikovano 0,2 ml 0,8% hijaluronske kiseline (grupa DM+HK);
- 30 postekstrakcionih alveola pacijenata koji imaju loše regulisan DM tip 2 u koje je aplikovano 0,2 ml 0,8% hijaluronske kiseline i koji su koristili antibiotik i to Amoksisilin 500 mg, dva dana prije i pet dana poslije intervencije svakih osam sati po jedna kapsula (grupa DM+HK+Ab).

Grupe DM i DM+HK su formirane kao „*split-mouth study*“. Šezdeset zuba je ekstrahovano bilateralno sa lijeve i desne strane kod trideset pacijenata koji imaju loše regulisan DM tip 2. Trideset alveola je raspoređeno tako da je zarastalo bez aplikovanog ispitivanog materijala, dok je u ostale alveole aplikovan materijal.



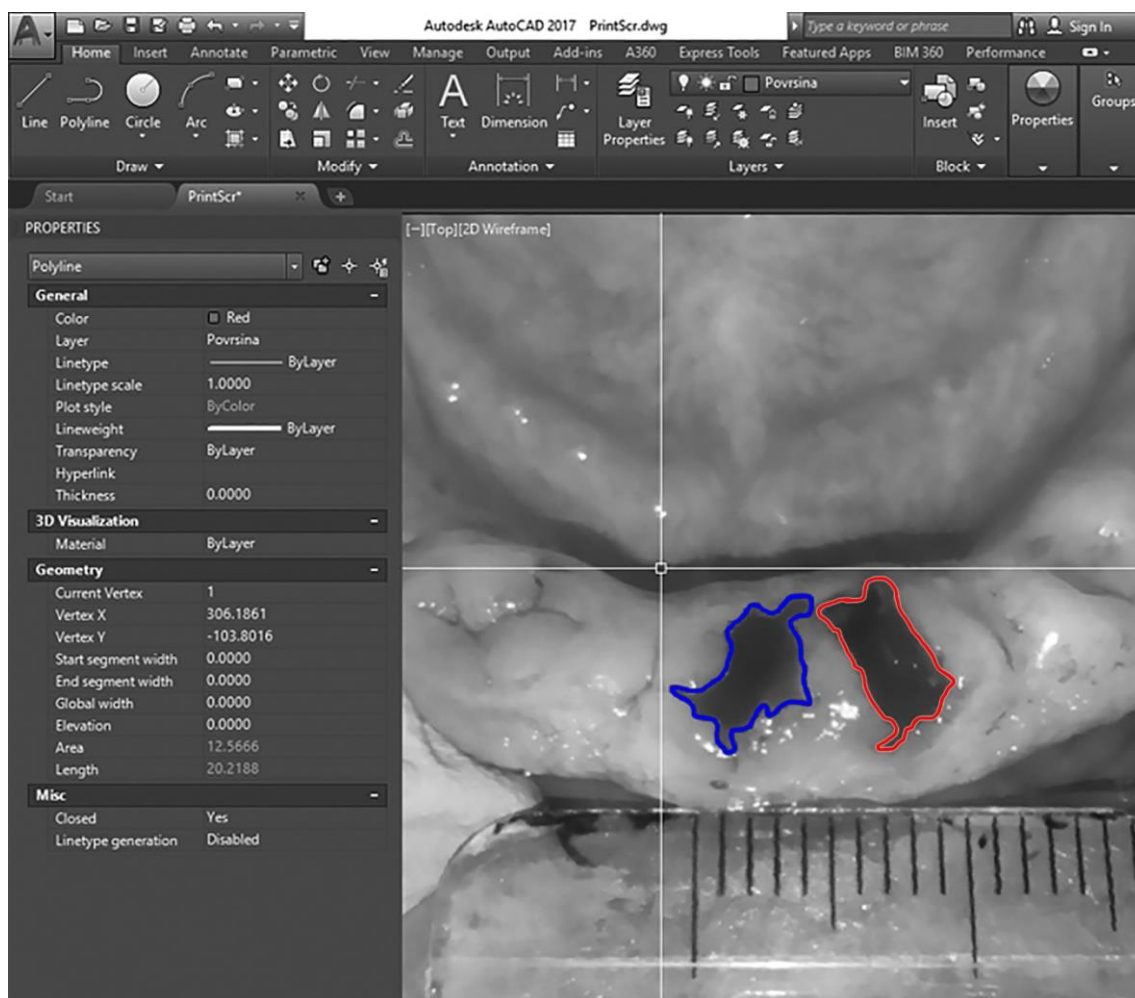
Slika 6. Aplikacija hijaluronske kiseline u postekstrakcionu alveolu

4.3. METODE

4.3.1. Mjerenje epitelizacije postekstrakcione rane

Da bi se ispitao uticaj hijaluronske kiseline na epitelizaciju postekstrakcione rane praćene su promjene u površinama postekstrakcionih rana kod pacijenata. Za mjerenje površine postekstrakcione rane korišten je digitalni foto-aparat, mjerač sa milimetarskom podjelom i program *Autocad* 2017 (computer-aided-drafting (CAD) programme package (Autodesk, Mill Valley, California, United States)).

Tokom svake posjete pacijenta u zakazanim terminima fotografisane su postekstrakcione površine alveola sa iste udaljenosti. Pored postekstrakcionih rana postavljen je mjerač sa milimetarskom podjelom koji je služio kao referentna mjera tokom fotografisanja kadra i osnova za kalibraciju fotografije tokom analize površina postekstrakcionih rana. Prije samog očitavanja površine postekstrakcionih rana potrebno je prvo preko fotografije iscrtati linije površine koju želimo izmjeriti. Za to iscrtavanje površina postekstrakcione rane korištene su linije koje su iscrtavanjem po rubovima postekstrakcione rane činile „zatvorene poligone“. Nakon iscrtavanja zatvorenih poligona očitane su vrijednosti površine postekstrakcionih rana. Pošto je fotografija kalibrisana na milimetarske vrijednosti, dobijena vrijednost površine izražena je u kvadratnim milimetrima (Slika 7).



Slika 7. Mjerenje površine postekstrakcione alveole u *Autocad* programu (plava boja – alveola u koju je aplikovana hijaluronska kiselina, crvena boja – postekstrakciona alveola u koju nije aplikovana hijaluronska kiselina)

Promjene u površini postekstrakcione rane i stepen epitelizacije su praćeni u procentima tako što je kao početna vrijednost 0% zatvaranja rane uzeta površina na dan ekstrakcije zuba. U toku svakog narednog mjerenja stepen epitelizacije je izračunat pomoću formule: $((\text{površina prvog dana mjerenja} - \text{površina na dan mjerenja}) / \text{površina prvog dana mjerenja}) \times 100$. Izračunavanjem ovih vrijednosti dobija se procentualno zatvaranje i epitelizacija rane tokom svake posjete pacijenta [82]. Površine postekstrakcionih rana su mjerene prvog, petog, desetog, petnaestog, dvadesetog i dvadeset i petog dana.

Stepen epitelizacije postekstrakcione rane je praćen po modifikovanoj *Bates-Jensen* skali, koja se prvi put pominje 1990. godine, a vremenom je izvršena revizija i dopuna parametara skale [134,135]. Tokom posjeta pacijenta izmjerena je površina postekstrakcione rane i pretvorena njena površina u procenat u odnosu na inicijalnu vrijednost prvog dana mjerenja. Potom je vrijednost uvrštena u skalu koja je podijeljena na stepene epitelizacije gdje je 0% dok je maksimalno zarastanje označeno kao 100% epitelizacije rane. U skali po *Bates-Jensen*-u stepeni epitelizacije su praćeni u intervalima od 25% (0%–25%, 25%–50%, 50%–75%, 75%–100%). Pošto su površine postekstrakcionih rana relativno male, zabilježen je stepen epitelizacije kroz učestalost pojava u intervalima od 10% radi jasnije analize podataka (0%–10%, 10%–20%, 20%–30%, 30%–40%, 40%–50%, 50%–60%, 60%–70%, 70%–80%, 80%–90%, 90%–100%).

4.3.2. Mjerenje postekstrakcione hemostaze

Vrijeme postekstrakcione hemostaze je mjereno tako što je početak mjerenja bio momenat ekstrakcije zuba iz alveole a kraj mjerenja je zabilježen onda kada je prestalo krvarenje iz postekstrakcione alveole, odnosno kada je alveola ispunjena krvlju koja više nije prelazila rubove postekstrakcione alveole.

Mjerenje je zabilježeno u sekundama. Na osnovu rezultata dobijeni su: aritmetička sredina vrijednosti sa standardnom devijacijom, medijana, te vrijednosti minimuma i maksimuma. Vrijeme hemostaze je zabilježeno i u vremenskim periodima radi jasnije analize podataka (0–5 minuta, 5–10 minuta, 10–15 minuta, 15–20 minuta).

4.3.3. Mjerenje intenziteta postekstrakcionog bola

Za evaluaciju intenziteta bola nakon ekstrakcije zuba korištena je vizuelna analogna skala (VAS). Poređeni su rezultati intenziteta postekstrakcionog bola sa ispitivanim materijalima i bez njih. Pacijentu je objašnjeno da početak skale označava stanje „bez bola“ dok kraj skale označava „bol najjačeg intenziteta“. Intenzitet bola je označavan 24, 48 i 72 sata nakon ekstrakcije zuba. U ovom istraživanju mjerenje intenziteta bola je praćeno u gorepomenutom periodu jer su komplikacije postekstrakcionog zarastanja u vidu bola, otežanog zarastanja, alveolitisa i drugih bolnih senzacija najčešće opisane u literaturi u toku prva tri dana nakon ekstrakcije zuba.

Skala je podijeljena na deset jednakih dijelova i pomoću njih dobijena je vrijednost koju su pacijenti obilježili tokom istraživanja. Na kraju istraživanja dobijena je aritmetička sredina vrijednosti sa standardnom devijacijom, medijana, te vrijednosti minimuma i maksimuma intenziteta bola u određenom vremenskom periodu.

4.3.4. Klinička evaluacija zarastanja postekstrakcionih rana

Za evaluaciju kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana je korištena modifikovana opisna skala *Shenoy* i saradnika [81]. U istraživanju su posmatrane postekstrakcione rane prvog dana (dan ekstrakcije zuba), petog, desetog, petnaestog, dvadesetog i dvadeset i petog dana. Posmatrali su se sljedeći parametri: izgled okolnog tkiva postekstrakcione rane, prisustvo ili odsustvo koaguluma, kao i kolika je ispunjenost alveole koagulumom i proliferativnim granulacionim tkivom. Tokom svake posjete zabilježeno je zarastanje kroz učestalost prema opisnim kategorijama zarastanja.

Na osnovu parametara zarastanje je kategorisano na sljedeći način:

- Odlično zarastanje: bez znakova inflamacije okolnog tkiva postekstrakcione rane, prisustvo koaguluma, potpuna ispunjenost alveole koagulumom i proliferativnim granulacionim tkivom;
- Dobro zarastanje: minimalna inflamacija mekog tkiva rane ili je teško uočljiva, prisustvo koaguluma, dvije trećine ili potpuna ispunjenost alveole koagulumom i proliferativnim granulacionim tkivom;
- Zadovoljavajuće zarastanje: umjerena inflamacija okolnog tkiva postekstrakcione rane, prisustvo koaguluma, ispunjenost pola do dvije trećine alveole koagulumom i proliferativnim granulacionim tkivom;
- Loše zarastanje: umjerena ili veoma izražena inflamacija okolnog tkiva postekstrakcione rane, prisustvo raspadnutog koaguluma ili bez prisustva koaguluma, prisustvo eksponirane kosti i nedovoljno proliferativnog granulacionog tkiva.

4.4. STATISTIČKA ANALIZA I PRIKAZ PODATAKA

Kvalitativni podaci su prikazani kroz broj pojava i procentualnu zastupljenost. Za prikaz kvantitativnih podataka korišteni su pokazatelji deskriptivne statistike (broj ispitanika, aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija, medijana i interkvartilni interval, te ekstremne vrijednosti).

Za upoređivanje razlika u učestalosti navedenih kvalitativnih obilježja prema ispitivanoj grupi korišten je *Pearsonov χ^2* test kontingencije. Normalnost raspodjele kod posmatranih obilježja je testirana *Kolmogorov-Smirnovim* testom normalnosti.

Za upoređivanje srednjih vrijednosti obilježja prema ispitivanoj grupi korišten je *Kruskal Wallis* test za više nezavisnih uzoraka. Za upoređivanje srednjih vrijednosti obilježja između svake dvije ispitivane grupe korišteni su i *Studentov t* test za dva nezavisna uzorka (ako posmatrana obilježja imaju normalnu raspodjelu), odnosno *Mann-Whitney U* test za dva nezavisna uzorka (ako posmatrana obilježja nemaju normalnu raspodjelu). Za upoređivanje srednjih vrijednosti posmatranih obilježja u različitim vremenskim periodima korišten je neparametarski *Wilcoxonov W* test.

Kao statistički značajne uzimane su vrijednosti u kojima je $p < 0,05$. Statistički značajne p vrijednosti su označene „podebljanim“ fontom.

Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišten je sljedeći *software*: *IBM SPSS Statistics 21.0*; *MS Office Word 2016* i *MS Office Excel 2016*. Svi rezultati su predstavljeni tabelarnim prikazom ili grafički.

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Ovim istraživanjem su praćeni parametri zarastanja sto i dvadeset postekstrakcionih alveola zdravih pacijenata koji ne boluju od DM tip 2 (Z), pacijenata sa loše regulisanim DM tip 2 (DM), pacijenata sa loše regulisanim DM tip 2 kojima je aplikovana hijaluronska kiselina u alveolu (DM+HK) i pacijenata sa loše regulisanim DM tip 2 kojima je aplikovana hijaluronska kiselina u alveolu i koji su uzimali antibiotsku zaštitu (DM+HK+Ab). Nije uočena statistički značajna razlika u strukturi ispitivanih grupa prema polu (Tabela 1).

Tabela 1. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema polu i ispitivanoj grupi

Pol ispitanika	Ispitivana grupa							
	Z		DM		DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Muški	11	36.67	16	53.33	16	53.33	17	56.67
Ženski	19	63.33	14	46.67	14	46.67	13	43.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson χ^2 test</i>				<i>p = 0.402</i>				

Razlike u srednjim vrijednostima starosne dobi ispitanika prema ispitivanim grupama nisu statistički značajne (Tabela 2). Takođe, nije uočena statistički značajna razlika između postekstrakcionih alveola po grupi zuba (Tabela 3).

Tabela 2. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za starosnu dob ispitanika prema ispitivanoj grupi

Starosna dob			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
Z	62.37 ± 8.74	65.0 (59.0, 69.0)	40.0 - 77.0
DM	59.53 ± 9.37	60.5 (52.0, 68.0)	41.0 - 75.0
DM+HK	59.53 ± 9.37	60.5 (52.0, 68.0)	41.0 - 75.0
DM+HK+Ab	58.67 ± 10.80	62.0 (52.0, 65.0)	37.0 - 73.0
<i>Kruskal Wallis test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.356</i>

Tabela 3. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema zubima i ispitivanoj grupi

Postekstrakcione alveole	Ispitivana grupa							
	Z		DM		DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Centralni sjekutić	12	40.00	12	40.00	12	40.00	10	33.33
Lateralni sjekutić	9	30.00	8	26.67	8	26.67	10	33.33
Očnjak	9	30.00	10	33.33	10	33.33	10	33.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson χ^2 test</i>				<i>p = 0.995</i>				

5.1. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA EPITELIZACIJU POSTEKSTRAKCIJE RANE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

U ispitivanju uticaja hijaluronske kiseline na površinu i stepen epitelizacije postekstrakcionih rana prvo su izmjerene površine postekstrakcionih rana i formirane „split-mouth“ grupe. Nakon mjerenja i poređenja površina postekstrakcionih rana ispitivanih grupa, pomoću formule opisane u dijelu „Materijal i metode“, dobijene su vrijednosti procentualnog zarastanja rana. Ovim se postigla standardizacija u veličinama postekstrakcionih rana, jer se postekstrakcije rane razlikuju po površinama u odnosu na pacijenta i grupu zuba. U ovom istraživanju razlike u srednjim vrijednostima površina postekstrakcionih rana prvog dan, odnosno dana ekstrakcije zuba između ispitivanih grupa nisu statistički značajne (Tabela 4).

Tabela 4. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za površinu postekstrakcije rane 1. dan (mm²) prema ispitivanoj grupi

Površina postekstrakcije rane 1. dan (mm ²)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	18.38 ± 6.83	16.2 (12.4, 24.8)	9.2 - 33.7
DM+HK	19.02 ± 8.29	15.3 (12.9, 27.7)	7.0 - 36.0
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.871</i>

Srednja vrijednost površine postekstracionih rana petog dan kod ispitanika grupe DM je statistički značajno veća nego kod ispitanika grupe DM+HK. Aritmetička sredina površine postekstracione alveole kod pacijenata grupe DM iznosi 13,28 mm², dok je površina postekstracione alveole u grupi DM+HK 9,44 mm². Uočena je statistički značajana razlika između grupa, čije je vrijednost $p = 0,013$ (Tabela 5).

Tabela 5. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za površinu postekstracione rane 5. dan (mm²) prema ispitivanoj grupi

Površina postekstracione rane 5. dan (mm ²)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	13.28 ± 6.47	10.7 (8.1, 18.7)	4.4 - 25.7
DM+HK	9.44 ± 6.10	7.9 (4.7, 12.2)	1.8 - 27.7
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.013</i>

Srednja vrijednost površine postekstracionih rana desetog dana kod ispitanika grupe DM je statistički značajno veća nego kod ispitanika grupe DM+HK (Tabela 6). Uočene su i statistički značajane razlike u poređenju površina postekstracionih rana između grupa petnaestog ($p = 0,023$) i dvadesetog dana ($p = 0,005$) (Tabele 7 i 8).

Tabela 6. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za površinu postekstracione rane 10. dan (mm²) prema ispitivanoj grupi

Površina postekstracione rane 10. dan (mm ²)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	8.52 ± 5.31	7.3 (5.1, 9.7)	1.4 - 20.2
DM+HK	6.01 ± 4.73	4.2 (3.1, 8.5)	0.6 - 24.2
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.023</i>

**Tabela 7. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za površinu postekstrakcione rane 15. dan (mm²) prema ispitivanoj grupi**

Površina postekstrakcione rane 15. dan (mm²)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	7.25 ± 4.51	6.1 (4.5, 8.6)	0.8 - 17.9
DM+HK	5.00 ± 3.59	3.8 (2.6, 7.3)	0.4 - 15.7
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p = 0.023

**Tabela 8. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za površinu postekstrakcione rane 20. dan (mm²) prema ispitivanoj grupi**

Površina postekstrakcione rane 20. dan (mm²)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	6.35 ± 3.94	5.4 (4.0, 8.0)	0.4 - 15.6
DM+HK	3.78 ± 2.66	3.0 (1.8, 6.0)	0.3 - 10.2
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p = 0.005

Iako je uočena statistički značajna razlika između površina postekstrakcionih rana između grupa dvadeset i petog dana, njena vrijednost je znatno manja u odnosu na prethodne kontrolne dane i skoro je na granici značajnosti $p = 0,043$ (Tabela 9).

**Tabela 9. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za površinu postekstrakcione rane 25. dan (mm²) prema ispitivanoj grupi**

Površina postekstrakcione rane 25. dan (mm²)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	4.85 ± 3.45	4.2 (2.3, 6.0)	0.2 - 13.1
DM+HK	3.12 ± 2.21	2.6 (1.6, 4.9)	0.3 - 8.2
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p = 0.043

Smanjivanje srednjih vrijednosti površina postekstracionih rana sa proteklom vremenom je statistički značajno kod ispitanika obe grupe (Tabele 10 i 11).

Tabela 10. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za površinu postekstracione rane prema proteklom vremenu (grupa DM)

Površina postekstracione rane (grupa DM)			
Proteklo vrijeme	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
1. dan	18.38 ± 6.83	16.2 (12.4, 24.8)	9.2 - 33.7
5. dan	13.28 ± 6.47	10.7 (8.1, 18.7)	4.4 - 25.7
10. dan	8.52 ± 5.31	7.3 (5.1, 9.7)	1.4 - 20.2
15. dan	7.25 ± 4.51	6.1 (4.5, 8.6)	0.8 - 17.9
20. dan	6.35 ± 3.94	5.4 (4.0, 8.0)	0.4 - 15.6
25. dan	4.85 ± 3.45	4.2 (2.3, 6.0)	0.2 - 13.1
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

Tabela 11. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za površinu postekstracione rane prema proteklom vremenu (grupa DM+HK)

Površina postekstracione rane (grupa DK+HK)			
Proteklo vrijeme	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
1. dan	19.02 ± 8.29	15.3 (12.9, 27.7)	7.0 - 36.0
5. dan	9.44 ± 6.10	7.9 (4.7, 12.2)	1.8 - 27.7
10. dan	6.01 ± 4.73	4.2 (3.1, 8.5)	0.6 - 24.2
15. dan	5.00 ± 3.59	3.8 (2.6, 7.3)	0.4 - 15.7
20. dan	3.78 ± 2.66	3.0 (1.8, 6.0)	0.3 - 10.2
25. dan	3.12 ± 2.21	2.6 (1.6, 4.9)	0.3 - 8.2
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

Razlike u srednjim vrijednostima površina postekstracionih rana između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne u kontrolnim danima ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabele 12 i 13).

**Tabela 12. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za površinu postekstrakcione rane prema proteklom vremenu i polu (grupa DM)**

Površina postekstrakcione rane (grupa DM)				
Proteklo vrijeme	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
1. dan	Muški	18.01 ± 7.60	15.5 (12.2, 24.1)	9.2 - 33.7
	Ženski	18.79 ± 6.08	17.1 (14.1, 24.8)	9.4 - 29.2
5. dan	Muški	13.08 ± 6.69	10.7 (8.3, 18.0)	4.4 - 25.7
	Ženski	13.51 ± 6.44	11.8 (7.3, 19.8)	6.3 - 24.3
10. dan	Muški	8.81 ± 5.83	7.3 (6.1, 12.5)	1.4 - 20.2
	Ženski	8.20 ± 4.84	6.9 (4.7, 9.7)	2.9 - 18.3
15. dan	Muški	7.36 ± 4.96	6.2 (4.9, 9.8)	0.8 - 17.9
	Ženski	7.12 ± 4.10	5.5 (4.5, 8.0)	2.9 - 17.0
20. dan	Muški	6.33 ± 4.26	5.4 (4.4, 8.3)	0.4 - 15.6
	Ženski	6.37 ± 3.69	5.2 (4.0, 7.8)	2.1 - 15.0
25. dan	Muški	4.96 ± 3.79	4.0 (3.1, 5.3)	0.2 - 13.1
	Ženski	4.72 ± 3.16	4.2 (2.2, 6.7)	0.7 - 12.6
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (1. dan)</i>				<i>p = 0.406</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (5. dan)</i>				<i>p = 0.901</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (10. dan)</i>				<i>p = 0.771</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (15. dan)</i>				<i>p = 0.708</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (20. dan)</i>				<i>p = 0.835</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (25. dan)</i>				<i>p = 0.901</i>

**Tabela 13. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za površinu postekstrakcione rane prema proteklom vremenu i polu (grupa DM+HK)**

Površina postekstrakcione rane (grupa DM+HK)				
Proteklo vrijeme	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
1. dan	Muški	19.76 ± 9.01	15.8 (13.1, 27.8)	7.6 - 36.0
	Ženski	18.18 ± 7.63	15.3 (12.5, 23.7)	7.0 - 30.7
5. dan	Muški	10.28 ± 6.23	8.7 (6.1, 11.8)	2.4 - 27.7
	Ženski	8.47 ± 6.03	6.8 (4.4, 13.7)	1.8 - 20.2
10. dan	Muški	6.60 ± 5.56	5.2 (3.3, 8.8)	0.8 - 24.2
	Ženski	5.35 ± 3.67	4.0 (3.1, 6.6)	0.6 - 12.8
15. dan	Muški	5.34 ± 3.85	4.5 (2.9, 7.6)	0.4 - 15.7
	Ženski	4.63 ± 3.38	3.4 (2.3, 5.4)	0.7 - 11.7
20. dan	Muški	4.11 ± 2.81	3.6 (2.3, 6.3)	0.3 - 10.2
	Ženski	3.39 ± 2.53	2.5 (1.4, 6.0)	0.3 - 7.8
25. dan	Muški	3.30 ± 2.32	2.6 (1.8, 5.3)	0.3 - 8.2
	Ženski	2.91 ± 2.15	2.5 (1.6, 4.7)	0.4 - 7.3
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (1. dan)</i>				<i>p = 0.708</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (5. dan)</i>				<i>p = 0.262</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (10. dan)</i>				<i>p = 0.480</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (15. dan)</i>				<i>p = 0.533</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (20. dan)</i>				<i>p = 0.430</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (25. dan)</i>				<i>p = 0.708</i>

Procentualno zarastanje rana je izračunato pomoću formule koja je opisana u dijelu „Materijal i metode“. Prvog dana, dana ekstrakcije zuba, procentualno zarastanje je 0%. Srednja vrijednost procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana petog dana kod ispitanika grupe DM je statistički značajno manja nego kod ispitanika grupe DM+HK. Kod ispitanika grupe DM aritemtička sredina procentualnog zarastanja iznosi 29,11%, dok je u grupi DM+HK 51,35% (Tabela 14).

**Tabela 14. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane 5. dan (%) prema ispitivanoj grupi**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane 5. dan (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	29.11 ± 15.94	24.9 (17.8, 36.8)	6.8 - 64.4
DM+HK	51.35 ± 18.35	51.2 (35.6, 66.3)	22.9 - 87.0
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

Srednja vrijednost procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana desetog dan kod ispitanika grupe DM je statistički značajno manja nego kod ispitanika grupe DM+HK. Statistička značajnost je dobijena tokom svih kontrolnih dana (Tabele 15-18).

**Tabela 15. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane 10. dan (%) prema ispitivanoj grupi**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane 10. dan (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	54.71 ± 18.31	46.5 (39.2, 67.2)	30.3 - 88.2
DM+HK	69.89 ± 14.03	71.1 (60.7, 78.3)	32.8 - 94.5
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.002</i>

**Tabela 16. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane 15. dan (%) prema ispitivanoj grupi**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane 15. dan (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	61.61 ± 15.78	59.7 (46.8, 69.0)	36.1 - 91.4
DM+HK	74.86 ± 11.31	75.3 (64.9, 82.5)	56.3 - 97.2
<i>Student t test za nezavisne uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

**Tabela 17. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane 20. dan (%) prema ispitivanoj grupi**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane 20. dan (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	66.19 ± 14.90	64.5 (53.6, 76.9)	37.1 - 96.0
DM+HK	81.17 ± 9.04	81.4 (72.7, 89.6)	67.5 - 98.0
<i>Student t test za nezavisne uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

**Tabela 18. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane 25. dan (%) prema ispitivanoj grupi**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane 25. dan (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	74.53 ± 12.94	71.1 (64.7, 84.4)	52.6 - 98.2
DM+HK	84.36 ± 7.76	84.2 (78.0, 90.9)	70.6 - 98.0
<i>Student t test za nezavisne uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

Povećanje srednje vrijednosti procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana sa proteklom vremenom je statistički značajno kod ispitanika svih grupa (Tabele 19 i 20).

Kod ispitanika grupe DM interval procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana tokom vremenskog perioda istraživanja iznosi od 29,11% do 74,53%. Kod grupe DM+HK taj interval iznosi od 51,35% do 84,36%.

**Tabela 19. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu (grupa DM)**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM)			
Proteklo vrijeme	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
5. dan	29.11 ± 15.94	24.9 (17.8, 36.8)	6.8 - 64.4
10. dan	54.71 ± 18.31	46.5 (39.2, 67.2)	30.3 - 88.2
15. dan	61.61 ± 15.78	59.7 (46.8, 69.0)	36.1 - 91.4
20. dan	66.19 ± 14.90	64.5 (53.6, 76.9)	37.1 - 96.0
25. dan	74.53 ± 12.94	71.1 (64.7, 84.4)	52.6 - 98.2
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (sve kombinacije mjerenja)</i>			<i>p < 0.001</i>

**Tabela 20. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu (grupa
DM+HK)**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM+HK)			
Proteklo vrijeme	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
5. dan	51.35 ± 18.35	51.2 (35.6, 66.3)	22.9 - 87.0
10. dan	69.89 ± 14.03	71.1 (60.7, 78.3)	32.8 - 94.5
15. dan	74.86 ± 11.31	75.3 (64.9, 82.5)	56.3 - 97.2
20. dan	81.17 ± 9.04	81.4 (72.7, 89.6)	67.5 - 98.0
25. dan	84.36 ± 7.76	84.2 (78.0, 90.9)	70.6 - 98.0
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (sve kombinacije mjerenja)</i>			<i>p < 0.001</i>

Razlike u srednjim vrijednostima procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne tokom kontrolnih dana ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabele 21 i 22).

**Tabela 21. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu i polu (DM)**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM)				
Proteklo vrijeme	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
5. dan	Muški	28.48 ± 14.57	24.9 (19.7, 31.4)	11.9 - 64.4
	Ženski	29.83 ± 17.92	26.3 (15.0, 45.9)	6.8 - 56.2
10. dan	Muški	53.82 ± 18.46	43.5 (39.8, 70.6)	33.9 - 87.4
	Ženski	55.73 ± 18.76	62.0 (37.2, 67.2)	30.3 - 88.2
15. dan	Muški	61.61 ± 16.71	55.4 (48.6, 74.8)	42.6 - 91.4
	Ženski	61.61 ± 15.28	64.5 (46.2, 69.0)	36.1 - 88.3
20. dan	Muški	66.75 ± 15.60	61.3 (55.0, 79.7)	49.5 - 96.0
	Ženski	65.55 ± 14.61	69.1 (51.0, 74.5)	37.1 - 91.5
25. dan	Muški	74.37 ± 13.48	70.1 (63.8, 84.0)	52.6 - 98.2
	Ženski	74.72 ± 12.79	71.5 (65.8, 86.0)	55.1 - 97.0
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (5. dan)</i>				<i>p = 0.901</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (10. dan)</i>				<i>p = 0.901</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (15. dan)</i>				<i>p = 0.999</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (20. dan)</i>				<i>p = 0.830</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (25. dan)</i>				<i>p = 0.942</i>

**Tabela 22. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu i polu
(DM+HK)**

Procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM+HK)				
Proteklo vrijeme	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
5. dan	Muški	47.05 ± 17.24	43.1 (32.3, 59.3)	22.9 - 85.4
	Ženski	56.26 ± 18.96	56.9 (35.7, 72.8)	29.7 - 87.0
10. dan	Muški	67.89 ± 15.57	69.5 (60.4, 74.8)	32.8 - 94.5
	Ženski	72.19 ± 12.20	77.0 (62.2, 78.4)	52.1 - 90.7
15. dan	Muški	73.80 ± 11.71	72.2 (66.0, 79.5)	56.3 - 97.2
	Ženski	76.08 ± 11.14	78.7 (64.9, 86.5)	58.9 - 89.9
20. dan	Muški	79.71 ± 9.39	79.1 (71.1, 86.3)	67.5 - 98.0
	Ženski	82.83 ± 8.66	82.9 (74.0, 89.8)	70.9 - 95.6
25. dan	Muški	83.81 ± 7.64	82.3 (78.2, 89.8)	70.6 - 98.0
	Ženski	85.00 ± 8.14	85.1 (77.0, 93.1)	72.2 - 96.5
<i>Student t test za nezavisne uzorke (5. dan)</i>				<i>p = 0.174</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (10. dan)</i>				<i>p = 0.412</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (15. dan)</i>				<i>p = 0.592</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (20. dan)</i>				<i>p = 0.356</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (25. dan)</i>				<i>p = 0.680</i>

Srednja vrijednost prosječnog dnevnog procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana od prvog do petog dana kod ispitanika grupe DM je statistički značajno manja nego kod ispitanika grupa DM+HK (Tabela 23).

Statistički značajna razlika prosječnog dnevnog procentualnog zarastanja zabilježena u narednim vremenskim intervalima nije pokazala statističku značajnost u periodima od šestog do desetog dana, od jedanaestog do petnaestog dana, od šesnaestog do dvadesetog dana. Dobijene vrijednosti p u pomenutim periodima između ispitivanih grupa su bile 0,126, zatim 0,264 i 0,075 (Tabele 24 -26).

U vremenskom intervalu od dvadeset i prvog do dvadeset i petog dana ponovo je dobijena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p = 0,004$) (Tabela 27).

Tabela 3. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 1. do 5. dana (%) prema ispitivanoj grupi

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 1. do 5. dana (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	5.82 ± 3.19	5.0 (3.6, 7.4)	1.4 - 12.9
DM+HK	10.27 ± 3.67	10.3 (7.1, 13.3)	4.6 - 17.4
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

Tabela 4. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 6. do 10. dana (%) prema ispitivanoj grupi

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 6. do 10. dana (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	5.12 ± 3.24	4.5 (3.1, 6.3)	0.0 - 13.6
DM+HK	3.71 ± 2.51	3.5 (2.0, 5.3)	0.1 - 9.6
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.126</i>

Tabela 5. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 11. do 15. dana (%) prema ispitivanoj grupi

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 11. do 15. dana (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	1.38 ± 1.27	0.9 (0.4, 2.2)	0.0 - 4.4
DM+HK	0.99 ± 1.04	0.7 (0.2, 1.5)	-0.2 - 4.7
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.264</i>

Tabela 26. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 16. do 20. dana (%) prema ispitivanoj grupi

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 16. do 20. dana (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	0.92 ± 0.55	1.0 (0.5, 1.4)	0.0 - 2.0
DM+HK	1.26 ± 0.88	1.2 (0.6, 1.6)	-0.4 - 3.1
<i>Student t test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.075</i>

Tabela 27. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 21. do 25. dana (%) prema ispitivanoj grupi

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane od 21. do 25. dana (%)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	1.67 ± 1.31	1.2 (0.6, 2.7)	0.1 - 4.5
DM+HK	0.64 ± 1.24	0.6 (0.1, 1.2)	-3.8 - 3.4
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.004</i>

Srednja vrijednost prosječnog dnevnog procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana kod ispitivanih grupa je statistički značajno veća od prvog do

petog dana nego u kasnijem periodu praćenja. Takođe je i srednja vrijednost prosječnog dnevnog procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana kod svih ispitivanih grupa statistički značajno veća od šestog do desetog dana nego u kasnijem periodu praćenja (Tabele 28 i 29).

Tabela 28. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu (grupa DM)

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM)			
Proteklo vrijeme	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
od 1. do 5. dana	5.82 ± 3.19	5.0 (3.6, 7.4)	1.4 - 12.9
od 6. do 10. dana	5.12 ± 3.24	4.5 (3.1, 6.3)	0.0 - 13.6
od 11. do 15. dana	1.38 ± 1.27	0.9 (0.4, 2.2)	0.0 - 4.4
od 16. do 20. dana	0.92 ± 0.55	1.0 (0.5, 1.4)	0.0 - 2.0
od 21. do 25. dana	1.67 ± 1.31	1.2 (0.6, 2.7)	0.1 - 4.5
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (1-5. dana i 6-10. dana)</i>			<i>p = 0.441</i>
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (11-15. dana i 16-20. dana)</i>			<i>p = 0.125</i>
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (11-15. dana i 21-25. dana)</i>			<i>p = 0.417</i>
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (ostale kombinacije mjerenja)</i>			<i>p < 0.001</i>

Tabela 29. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu (grupa DM+HK)

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM+HK)			
Proteklo vrijeme	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
od 1. do 5. dana	10.27 ± 3.67	10.3 (7.1, 13.3)	4.6 - 17.4
od 6. do 10. dana	3.71 ± 2.51	3.5 (2.0, 5.3)	0.1 - 9.6
od 11. do 15. dana	0.99 ± 1.04	0.7 (0.2, 1.5)	-0.2 - 4.7
od 16. do 20. dana	1.26 ± 0.88	1.2 (0.6, 1.6)	-0.4 - 3.1
od 21. do 25. dana	0.64 ± 1.24	0.6 (0.1, 1.2)	-3.8 - 3.4
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (11-15. dana i 16-20. dana)</i>			<i>p = 0.294</i>
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (11-15. dana i 21-25. dana)</i>			<i>p = 0.103</i>
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (ostale kombinacije mjerenja)</i>			<i>p < 0.001</i>

Razlike u srednjim vrijednostima prosječnog dnevnog procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne tokom kontrolnih dana ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabele 30 i 31).

Tabela 30. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu i polu (grupa DM)

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM)				
Proteklo vrijeme	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
od 1. do 5. dana	Muški	5.70 ± 2.91	5.0 (3.9, 6.3)	2.4 - 12.9
	Ženski	5.97 ± 3.58	5.3 (3.0, 9.2)	1.4 - 11.2
od 6. do 10. dana	Muški	5.07 ± 3.04	4.3 (3.0, 7.0)	0.9 - 10.4
	Ženski	5.18 ± 3.57	4.7 (3.4, 5.0)	0.0 - 13.6
od 11. do 15. dana	Muški	1.56 ± 1.12	1.3 (0.7, 2.2)	0.1 - 3.7
	Ženski	1.18 ± 1.43	0.5 (0.3, 1.3)	0.0 - 4.4
od 16. do 20. dana	Muški	1.03 ± 0.59	1.0 (0.6, 1.6)	0.1 - 2.0
	Ženski	0.79 ± 0.50	0.8 (0.4, 1.2)	0.0 - 1.5
od 21. do 25. dana	Muški	1.52 ± 1.32	1.1 (0.5, 2.6)	0.1 - 4.5
	Ženski	1.83 ± 1.33	1.6 (0.9, 2.7)	0.1 - 4.5
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (od 1. do 5. dana)</i>				<i>p = 0.901</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (od 6. do 10. dana)</i>				<i>p = 0.678</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (od 11. do 15. dana)</i>				<i>p = 0.146</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (od 16. do 20. dana)</i>				<i>p = 0.244</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (od 21. do 25. dana)</i>				<i>p = 0.371</i>

Tabela 31. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane prema proteklom vremenu i polu (grupa DM+HK)

Prosječno dnevno procentualno zarastanje postekstrakcione rane (grupa DM+HK)				
Proteklo vrijeme	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
od 1. do 5. dana	Muški	9.41 ± 3.45	8.6 (6.5, 11.9)	4.6 - 17.1
	Ženski	11.25 ± 3.79	11.4 (7.1, 14.6)	5.9 - 17.4
od 6. do 10. dana	Muški	4.17 ± 2.85	3.5 (2.1, 6.5)	0.1 - 9.6
	Ženski	3.18 ± 2.02	3.5 (1.6, 4.8)	0.2 - 6.5
od 11. do 15. dana	Muški	1.18 ± 1.26	0.9 (0.3, 1.7)	-0.1 - 4.7
	Ženski	0.78 ± 0.71	0.6 (0.2, 1.3)	-0.2 - 2.2
od 16. do 20. dana	Muški	1.18 ± 0.84	1.2 (0.5, 1.5)	0.0 - 3.1
	Ženski	1.35 ± 0.95	1.3 (0.7, 2.3)	-0.4 - 2.8
od 21. do 25. dana	Muški	0.82 ± 0.96	0.5 (0.1, 1.7)	-0.9 - 2.5
	Ženski	0.43 ± 1.51	0.6 (0.1, 0.9)	-3.8 - 3.4
<i>Student t test za nezavisne uzorke (od 1. do 5. dana)</i>				<i>p = 0.175</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (od 6. do 10. dana)</i>				<i>p = 0.291</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (od 11. do 15. dana)</i>				<i>p = 0.297</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (od 16. do 20. dana)</i>				<i>p = 0.609</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (od 21. do 25. dana)</i>				<i>p = 0.547</i>

Za određivanje stepena epitelizacije postekstrakcione rane korištena je modifikovana skala po *Bates-Jensenu*. U ovom istraživanju mjeren je stepen epitelizacije a intervali su podijeljeni na svakih 10%, od 0% do 100%.

Petog dana se uočava da je u grupu DM+HK maksimalna epitelizacija postignuta u tri slučaja gdje je iznosila između 80% i 90%, dok je u grupi DM najveći stepen epitelizacije postekstrakcione rane postignut u jednom slučaju i iznosio je između 60% i 70% u samo jednom slučaju.

Petog i desetog dana uočena je statistički značajna razlika između grupa DM i DM+HK. Vrijednost p su iznosile 0,024 i 0,021 (Tabele 32 i 33).

Tabela 32. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema epitelizaciji postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 5. dan i ispitivanoj grupi

Epitelizacija postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 5. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Zarastanje 100%	0	0,00	0	0,00
Zarastanje 90%-100%	0	0,00	0	0,00
Zarastanje 80%-90%	0	0,00	3	10,00
Zarastanje 70%-80%	0	0,00	2	6,67
Zarastanje 60%-70%	1	3,33	4	13,33
Zarastanje 50%-60%	4	13,33	7	23,33
Zarastanje 40%-50%	2	6,67	4	13,33
Zarastanje 30%-40%	4	13,33	6	20,00
Zarastanje 20%-30%	9	30,00	4	13,33
Zarastanje 10%-20%	8	26,67	0	0,00
Zarastanje 0%-10%	2	6,67	0	0,00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p =0.024

Tabela 33. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema epitelizaciji postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 10. dan i ispitivanoj grupi

Epitelizacija postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 10. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Zarastanje 100%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 90%-100%	0	0.00	3	10.00
Zarastanje 80%-90%	3	10.00	2	6.67
Zarastanje 70%-80%	4	13.33	10	33.33
Zarastanje 60%-70%	7	23.33	9	30.00
Zarastanje 50%-60%	0	0.00	4	13.33
Zarastanje 40%-50%	6	20.00	1	3.33
Zarastanje 30%-40%	10	33.33	1	3.33
Zarastanje 20%-30%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 10%-20%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 0%-10%	0	0.00	0	0.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.021

Petnaestog dana u grupi DM može se uočiti 26,66% slučajeva sa epitelizacijom ispod 50% dok u grupi DK+HK nije uočen nijedan slučaj epitelizacije ispod 50%. Ipak, statistički značajna razlika između grupa nije pronađena (Tabela 34).

Tabela 34. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema epitelizaciji postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 15. dan i ispitivanoj grupi

Epitelizacija postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 15. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Zarastanje 100%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 90%-100%	2	6.67	2	6.67
Zarastanje 80%-90%	3	10.00	8	26.67
Zarastanje 70%-80%	2	6.67	7	23.33
Zarastanje 60%-70%	8	26.67	9	30.00
Zarastanje 50%-60%	7	23.33	4	13.33
Zarastanje 40%-50%	7	23.33	0	0.00
Zarastanje 30%-40%	1	3.33	0	0.00
Zarastanje 20%-30%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 10%-20%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 0%-10%	0	0.00	0	0.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.176

Dvadesetog dana istraživanja uočava se visok stepen epitelizacije postekstrakcione rane u grupi DM+HK u kojoj su svi ispitanici imali zarastanje od 60% do 100%, dok je slabiji stepen epitelizacije postekstrakcione rane uočen u grupi DM. Pomenuta razlika između ispitivanih grupa je statistički značajna ($p = 0,002$) (Tabela 35).

Iako je uočena statistički značajna razlika dvadeset i petog dana ($p = 0,037$) između grupa, uočava se da je njena vrijednost manja u odnosu dvadeseti dan (Tabela 36).

Tabela 35. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema epitelizaciji postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 20. dan i ispitivanoj grupi

Epitelizacija postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 20. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Zarastanje 100%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 90%-100%	3	10.00	6	20.00
Zarastanje 80%-90%	3	10.00	10	33.33
Zarastanje 70%-80%	5	16.67	11	36.67
Zarastanje 60%-70%	7	23.33	3	10.00
Zarastanje 50%-60%	9	30.00	0	0.00
Zarastanje 40%-50%	2	6.67	0	0.00
Zarastanje 30%-40%	1	3.33	0	0.00
Zarastanje 20%-30%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 10%-20%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 0%-10%	0	0.00	0	0.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.002

Tabela 36. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema epitelizaciji postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 25. dan i ispitivanoj grupi

Epitelizacija postekstrakcione rane po Bates-Jensen skali 25. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Zarastanje 100%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 90%-100%	3	10.00	8	26.67
Zarastanje 80%-90%	9	30.00	12	40.00
Zarastanje 70%-80%	4	13.33	10	33.33
Zarastanje 60%-70%	11	36.67	0	0.00
Zarastanje 50%-60%	3	10.00	0	0.00
Zarastanje 40%-50%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 30%-40%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 20%-30%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 10%-20%	0	0.00	0	0.00
Zarastanje 0%-10%	0	0.00	0	0.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.037

5.2. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Srednja vrijednost vremena od ekstrakcije zuba do postignute hemostaze je statistički značajno veća u grupi DM u odnosu na grupu DM+HK. U grupi DM je 523,03 sekunde, dok je u grupi DM+HK je 172,77 sekundi (Tabela 37).

Tabela 37. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za hemostazu (s) prema ispitivanoj grupi

Hemostaza (s)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	523.03 ± 230.19	437.5 (369.0, 695.0)	257.0 - 1,032.0
DM+HK	172.77 ± 80.81	158.0 (113.0, 223.0)	43.0 - 347.0
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p < 0.001

Razlike u srednjim vrijednostima hemostaze između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabela 38).

Tabela 38. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za hemostazu (s) prema ispitivanoj grupi i polu

Hemostaza (s)				
Grupe	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	Muški	550.19 ± 236.73	448.0 (403.5, 767.0)	259.0 - 1,001.0
	Ženski	492.00 ± 227.16	418.5 (311.0, 634.0)	257.0 - 1,032.0
DM+HK	Muški	174.94 ± 88.56	170.0 (123.0, 228.0)	43.0 - 322.0
	Ženski	170.29 ± 74.21	147.0 (113.0, 212.0)	81.0 - 347.0
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (grupa DM)				p = 0.394
Student t test za nezavisne uzorke (grupa DM+HK)				p = 0.878

Posmatrajući vremenske intervale uočava se da je u grupi DM najčešće zabilježena hemostaza u vremenskom intervalu između pet i deset minuta, dok je u grupi DM+HK u vremenskom intervalu do petog minuta. Razlika između grupa je statistički značajna (Tabela 39).

Tabela 39. Učestalost i procentualna zastupljenost zabilježene hemostaze prema vremenskim intervalima i ispitivanoj grupi

Hemostaza	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
0-5 minuta	4	13,33	27	90,00
5-10 minuta	17	56,67	3	10,00
10-15 minuta	7	23,33	0	0,00
15-20 minuta	2	6,67	0	0,00
Ukupno	30	100,00	30	100,00
Pearson CHI2 test				p <0.001

5.3. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA INTENZITET POSTEKSTRAKCIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Razlike u srednjim vrijednostima intenziteta bola, prema VAS skali, dvadeset i četiri sata nakon ekstrakcije zuba između ispitivanih grupa nisu statistički značajne. Srednja vrijednost u grupi DM je 2,68, dok je u grupi DM+HK 3,04.

Razlike između intervala zabilježenog minimuma i maksimuma bola takođe nisu značajno različite. U grupi DM minimum je 0,3 a maksimum 7,3, dok je minimum u grupi DM+HK 0,5 a maksimum 7,3 (Tabela 40).

Tabela 40. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za VAS - skalu bola 24 sata nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (24 sata)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	2.68 ± 2.06	2.2 (0.8, 4.2)	0.3 - 7.3
DM+HK	3.04 ± 1.93	3.3 (1.4, 4.1)	0.5 - 7.3
Student t test za nezavisne uzorke			p = 0.480

Razlike u srednjim vrijednostima u intenzitetu bola između grupa četrdeset i osam sati ($p = 0,125$) i sedamdeset i dva sata ($p = 0,148$) nakon ekstrakcije zuba između ispitivanih grupa nisu statistički značajne (Tabele 41 i 42).

**Tabela 41. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 48 sata nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (48 sati)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	1.09 ± 1.47	0.4 (0.0, 1.6)	0.0 - 4.5
DM+HK	1.48 ± 1.29	1.5 (0.0, 2.2)	0.0 - 4.6
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.125</i>

**Tabela 42. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 72 sata nakon ekstrakcije prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (72 sata)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM	0.36 ± 0.79	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 3.1
DM+HK	0.60 ± 1.00	0.0 (0.0, 1.1)	0.0 - 4.0
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.148</i>

Smanjenje srednjih vrijednosti intenziteta bola sa proteklom vremenom nakon ekstrakcije zuba je statistički značajno za ispitivane grupe (Tabele 43 i 44).

**Tabela 43. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM) prema proteklom vremenu**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM)			
Proteklo vrijeme (sati)	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	2.68 ± 2.06	2.2 (0.8, 4.2)	0.3 - 7.3
48	1.09 ± 1.47	0.4 (0.0, 1.6)	0.0 - 4.5
72	0.36 ± 0.79	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 3.1
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

**Tabela 44. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM+HK) prema proteklom vremenu**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM+HK)			
Proteklo vrijeme (sati)	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	3.04 ± 1.93	3.3 (1.4, 4.1)	0.5 - 7.3
48	1.48 ± 1.29	1.5 (0.0, 2.2)	0.0 - 4.5
72	0.60 ± 1.00	0.0 (0.0, 1.1)	0.0 - 4.0
Wilcoxon test za uparene uzorke			<i>p</i> < 0.001

Razlike u srednjim vrijednostima intenziteta bola između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne ni u jednoj od ispitivanih grupa tokom kontrolnih dana. Kod oba pola primjetno je smanjivanje inteziteta bola nakon ekstrakcije zuba u toku vremenskog perioda istraživanja (Tabele 44 i 45).

**Tabela 45. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM) prema proteklom vremenu i polu**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM)				
Proteklo vrijeme (sati)	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	Muški	2.44 ± 1.78	2.2 (1.0, 3.3)	0.4 - 6.6
	Ženski	2.95 ± 2.38	2.3 (0.8, 5.1)	0.3 - 7.3
48	Muški	1.06 ± 1.32	0.5 (0.0, 1.9)	0.0 - 4.2
	Ženski	1.12 ± 1.67	0.2 (0.0, 1.6)	0.0 - 4.5
72	Muški	0.29 ± 0.65	0.0 (0.0, 0.2)	0.0 - 2.2
	Ženski	0.44 ± 0.94	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 3.1
Student t test za nezavisne uzorke (24 sata)				<i>p</i> = 0.508
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (48 sati)				<i>p</i> = 0.826
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (72 sata)				<i>p</i> = 0.955

Tabela 46. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM+HK) prema proteklom vremenu i polu

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM+HK)				
Proteklo vrijeme (sati)	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	Muški	2.85 ± 1.80	2.8 (1.1, 4.1)	0.5 - 6.2
	Ženski	3.26 ± 2.11	3.3 (1.4, 4.2)	0.6 - 7.3
48	Muški	1.37 ± 1.14	1.5 (0.3, 2.1)	0.0 - 3.9
	Ženski	1.60 ± 1.48	1.6 (0.0, 2.7)	0.0 - 4.5
72	Muški	0.51 ± 0.72	0.0 (0.0, 1.2)	0.0 - 2.1
	Ženski	0.71 ± 1.26	0.0 (0.0, 0.7)	0.0 - 4.0
<i>Student t test za nezavisne uzorke (24 sata)</i>				<i>p = 0.566</i>
<i>Student t test za nezavisne uzorke (48 sata)</i>				<i>p = 0.633</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (72 sati)</i>				<i>p = 0.982</i>

5.4. REZULTATI KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Nisu uočene statistički značajne razlike između ispitivanih grupa prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana petog dana. Iako nije pronađena statistički značajna razlika, uočava se da je odlično zarastanje u grupi DM prisutno u jednoj postekstrakcionoj alveoli, dok je u grupi DM+HK prisutno pet postekstrakcionih alveola. Loše zarastanje je uočeno samo u grupi DM (Tabela 47).

Tabela 47. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 5. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 5. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Loše	1	3,33	0	0,00
Zadovoljavajuće	10	33,33	4	13,33
Dobro	18	60,00	21	70,00
Odlično	1	3,33	5	16,67
Ukupno	30	100,00	30	100,00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.090</i>

Najlošije kliničko zarastanje postekstrakcionih rana desetog dana uočeno je u grupi DM. Od ukupnog broja 26,66% postekstrakcionih alveola imalo je loše ili zadovoljavajuće zarastanje.

Kod grupe DM+HK taj procenat iznosi 10,00%. Odlično zarastanje u grupi DM je prisutno u tri postekstrakcione alveole, dok je taj broj u grupi DM+HK iznosio četrnaest. Razlike između posmatranih grupa su statistički značajane ($p=0,013$) (Tabela 48).

Tabela 48. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 10. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 10. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Loše	1	3.33	0	0.00
Zadovoljavajuće	7	23.33	3	10.00
Dobro	19	63.33	13	43.33
Odlično	3	10.00	14	46.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				$p = 0.013$

Petnaestog dana uočeno je sporije kliničko zarastanje postekstrakcionih rana u grupi DM. Nije uočeno nijedno loše zarastanje u obe grupe, ali uočjiva je razlika u broju postekstrakcionih rana koje imaju odlično zarastanje.

Takođe, 13.33% postekstracionih alveola u grupi DM imalo je zadovoljavajuće zarastanje, dok je taj procenat u grupu DM+HK 3,33%. Iako je pronađena statistički značajana razlika, on je na granici značajnosti ($p = 0,049$) (Tabela 49).

Tabela 49. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 15. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 15. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	4	13.33	1	3.33
Dobro	20	66.67	13	43.33
Odlično	6	20.00	16	53.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.049</i>

Statistički značajne razlike između grupa nisu uočene ni dvadestog dana, kao ni dvadeset i petog dana istraživanja. U obe grupe se uočava veći broj postekstrakcionih alveola u grupama koje karakterišu dobro i odlično zarastanje. Primjećuje se da ne postoji u grupama u oba ispitivana vremenska intervala nijedno zabilježeno loše postekstrakciono zarastanje (Tabele 50 i 51).

Tabela 50. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 20. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 20. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	4	13.33	1	3.33
Dobro	9	30.00	7	23.33
Odlično	17	56.67	22	73.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.442</i>

Tabela 51. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 25. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 25. dan	Ispitivana grupa			
	DM		DM+HK	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	3	10.00	1	3.33
Dobro	8	26.67	6	20.00
Odlično	19	63.33	23	76.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.644</i>

5.5. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU

Srednja vrijednost vremena od ekstrakcije zuba do postignute hemostaze je statistički značajno veća u grupi DM u odnosu na grupu Z i iznosi 523,03 sekunde. Dobijena vrijednost u grupi Z je 296,83 sekunde. Uočava se izuzetno značajna statistička razlika između dvije grupe (Tabela 52).

Tabela 52. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za vrijeme krvarenja (s) prema ispitivanoj grupi

Hemostaza (s)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
Z	296.83 ± 119.52	289.0 (212.0, 346.0)	123.0 - 682.0
DM	523.03 ± 230.19	437.5 (369.0, 695.0)	257.0 - 1,032.0
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke</i>			<i>p < 0.001</i>

Razlike u srednjim vrijednostima vremena krvarenja između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabela 53).

Tabela 53. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za hemostazu (s) prema ispitivanoj grupi i polu

Hemostaza (s)				
Ispitivana grupa	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
Z	Muški	293.36 ± 139.58	275.0 (212.0, 325.0)	123.0 - 682.0
	Ženski	299.88 ± 103.50	312.5 (205.0, 376.5)	143.0 - 472.0
DM	Muški	550.19 ± 236.73	448.0 (403.5, 767.0)	259.0 - 1,001.0
	Ženski	492.00 ± 227.16	418.5 (311.0, 634.0)	257.0 - 1,032.0
<i>Student t test za nezavisne uzorke (grupa Z)</i>				<i>p = 0.885</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (grupa DM)</i>				<i>p = 0.394</i>

Posmatrajući vremenske intervale uočava se da je u grupi Z najčešće zabilježena hemostaza u vremenskom intervalu do petog minuta (53,33%), dok je u grupi DM u vremenskom intervalu od pet do deset minuta (56,67%). Razlika između grupa je statistički značajna ($p = 0,002$) (Tabela 54).

Tabela 54. Učestalost i procentualna zastupljenost zabilježene hemostaze prema vremenskim intervalima i ispitivanoj grupi

Hemostaza	Ispitivana grupa			
	Z		DM	
	n	%	n	%
0-5 minuta	16	53.33	4	13.33
5-10 minuta	13	43.33	17	56.67
10-15 minuta	1	3.33	7	23.33
15-20 minuta	0	0.00	2	6.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.002</i>

5.6. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA INTENZITET POSTEKSTRACIONOG BOLA

Razlike u srednjim vrijednostima intenziteta bola dvadeset i četiri sata nakon ekstrakcije zuba između ispitivanih grupa nisu statistički značajne. Srednja vrijednost u grupi Z je 2,75, dok je u grupi DM 2,68. Razlike između intervala zabilježenog minimuma i maksimuma takođe nisu značajno različite. U grupi Z minimum je 0,4 a maksimum 7,5 dok je minimum u grupi DM 0,3, a maksimum 7,3 (Tabela 55).

**Tabela 55. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 24 sata nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (24 sata)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
Z	2.75 ± 1.88	2.3 (1.2, 4.1)	0.4 - 7.5
DM	2.68 ± 2.06	2.2 (0.8, 4.2)	0.3 - 7.3
Student t test za nezavisne uzorke			p = 0.882

Razlike u srednjim vrijednostima VAS skale bola četrdeset i osam sati i sedamdeset i dva sata nakon ekstrakcije zuba između ispitivanih grupa nisu statistički značajne. Vrijednosti p nakon četrdeset i osam sati je 0,341, dok je nakon sedamdeset i dva sata vrijednost p bila 1,000 (Tabele 56 i 57).

**Tabela 56. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 48 sata nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (48 sati)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
Z	1.25 ± 1.34	1.2 (0.0, 2.0)	0.0 - 5.4
DM	1.09 ± 1.47	0.4 (0.0, 1.6)	0.0 - 4.5
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (grupe 1 i 2)			p = 0.341

**Tabela 57. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 72 sata nakon ekstrakcije prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (72 sata)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
Z	0.36 ± 0.77	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 2.7
DM	0.36 ± 0.79	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 3.1
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p = 1.000

Smanjenje srednjih vrijednosti VAS skale bola sa proteklom vremenom nakon ekstrakcije zuba je statistički značajno za obe ispitivane grupe. Razlike u zabilježenim vremenskim intervalima su statistički značajne (Tabela 58 i tabela 43).

Tabela 58. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa Z) prema proteklom vremenu

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa Z)			
Proteklo vrijeme (sati)	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	2.75 ± 1.88	2.3 (1.2, 4.1)	0.4 - 7.5
48	1.25 ± 1.34	1.2 (0.0, 2.0)	0.0 - 5.4
72	0.36 ± 0.77	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 2.7
<i>Wilcoxon test za uparene uzorke (ostale kombinacije mjerenja)</i>			<i>p < 0.001</i>

Razlike u srednjim vrijednostima intenziteta bola između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne ni u jednoj od ispitivanih grupa tokom kontrolnih dana (tabele 59 i tabela 45).

Tabela 59. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa Z) prema proteklom vremenu i polu

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa Z)				
Proteklo vrijeme (sati)	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	Muški	2.70 ± 1.64	2.4 (1.3, 4.1)	0.5 - 5.2
	Ženski	2.80 ± 2.12	2.2 (1.2, 4.1)	0.4 - 7.5
48	Muški	1.36 ± 1.23	1.4 (0.0, 2.2)	0.0 - 4.1
	Ženski	1.15 ± 1.46	0.6 (0.0, 1.7)	0.0 - 5.4
72	Muški	0.26 ± 0.64	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 2.3
	Ženski	0.45 ± 0.88	0.0 (0.0, 0.5)	0.0 - 2.7
<i>Student t test za nezavisne uzorke (24 sata)</i>				<i>p = 0.887</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (48 sati)</i>				<i>p = 0.461</i>
<i>Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (72 sata)</i>				<i>p = 0.715</i>

5.7. REZULTATI KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Između ispitivanih grupa uočava se statistički značajna razlika ($p = 0,027$). U obe ispitivane grupe najviše slučajeva se zabilježeno kao dobro zarastanje. Ipak, kod pacijenata grupe Z prisutno je devet slučajeva odličnog zarastanja, dok je taj broj u grupi DM samo jedan slučaj (Tabela 60).

Tabela 60. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 5. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 5. dan	Ispitivana grupa			
	Z		DM	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	1	3.33
Zadovoljavajuće	5	16.67	10	33.33
Dobro	16	53.33	18	60.00
Odlično	9	30.00	1	3.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				$p = 0.027$

Loše zarastanje postekstrakcionih rana desetog dana uočeno je u grupi DM. U grupi Z nije pronađen nijedan slučaj lošeg kliničkog zarastanja. Desetog dana čak 50,00% slučajeva grupe Z imalo je odlično zarastanje, dok je taj procenat u grupi DM samo 1%. Između posmatranih grupa zabilježena je statistički značajna razlika. Vrijednost p je 0,004 (Tabela 61).

Tabela 61. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 10. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 10. dan	Ispitivana grupa			
	Z		DM	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	1	3.33
Zadovoljavajuće	2	6.67	7	23.33
Dobro	13	43.33	19	63.33
Odlično	15	50.00	3	10.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				$p = 0.004$

Statistički značajna razlika je uočena između grupa i petnaestog dana. Nijedan slučaj lošeg kliničkog zarastanja nije uočen (Tabela 62).

Tabela 62. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 15. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 15. dan	Ispitivana grupa			
	Z		DM	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	1	3.33	4	13.33
Dobro	5	16.67	20	66.67
Odlično	24	80.00	6	20.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p < 0.001

Dvadesetog dana statistička značajnost između grupa je na granici iznosi 0,050. Obe grupe imaju najviše slučajeva odličnog postekstrakcionog zarastanja. U grupi Z je taj broj dvadeset i šest, dok je u grupi DM taj broj sedamnaest (Tabela 63).

Statistički značajna razlika dvadeset i petog dana između grupa nije pronađena. Vrijednost p je 0,083 (Tabela 64).

Tabela 63. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 20. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 20. dan	Ispitivana grupa			
	Z		DM	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	0	0.00	4	13.33
Dobro	4	13.33	9	30.00
Odlično	26	86.67	17	56.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.050

Tabela 64. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 25. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 25. dan	Ispitivana grupa			
	Z		DM	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	0	0.00	3	10.00
Dobro	3	10.00	8	26.67
Odlično	27	90.00	19	63.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.083</i>

5.8. REZULTATI ISPITIVANJA UTICAJA ANTIBIOTIKA NA INTENZITET POSTEKSTRACIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Nije uočena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima VAS skale bola dvadeset i četiri sata nakon ekstrakcije zuba između ispitivanih grupa. Srednja vrijednost u grupi DM+HK je 3,04, dok je u grupi DM+HK+Ab 2,90. Razlike između intervala zabilježenog minimuma i maksimuma takođe nisu značajno različite. U grupi DM+HK minimum je 0,5 a maksimum 7,3, dok je minimum u grupi DM+HK+Ab 0,0 a maksimum 7,4 (Tabela 65).

Tabela 65. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike za VAS - skalu bola 24 sata nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (24 sata)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM+HK	3.04 ± 1.93	3.3 (1.4, 4.1)	0.5 - 7.3
DM+HK+Ab	2.90 ± 1.97	2.5 (1.4, 4.2)	0.0 - 7.4
<i>Student t test za nezavisne uzorke</i>			<i>p = 0.772</i>

Nije pronađena statistički značajana razlika u srednjim vrijednostima intenziteta bola nakon ekstrakcije zuba ni nakon četrdeset i osam, kao ni nakon sedamdeset i dva sata (Tabele 66 i 67).

**Tabela 66. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 48 sati nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (48 sati)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM+HK	1.48 ± 1.29	1.5 (0.0, 2.2)	0.0 - 4.5
DM+HK+Ab	1.24 ± 1.60	0.5 (0.0, 2.2)	0.0 - 5.3
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p = 0.238

**Tabela 67. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola 72 sata nakon ekstrakcije zuba prema ispitivanoj grupi**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (72 sata)			
Ispitivana grupa	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
DM+HK	0.60 ± 1.00	0.0 (0.0, 1.1)	0.0 - 4.0
DM+HK+Ab	0.80 ± 1.79	0.0 (0.0, 1.3)	0.0 - 9.0
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke			p = 0.735

Smanjenje srednjih vrijednosti VAS skale bola sa proteklom vremenom nakon ekstrakcije zuba je statistički značajno za ispitivane grupe (Tabela 68 i Tabela 44).

Kod grupe DM+HK+Ab minimumi tokom kontrolnih dana su isti, ali se uočava da je maksimum najveći bio nakon sedamdeset i dva sata i iznosio je devet.

**Tabela 68. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa 4) prema proteklom vremenu**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (DM+HK+Ab)			
Proteklo vrijeme (sati)	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	2.90 ± 1.97	2.5 (1.4, 4.2)	0.0 - 7.4
48	1.24 ± 1.60	0.5 (0.0, 2.2)	0.0 - 5.3
72	0.80 ± 1.79	0.0 (0.0, 1.3)	0.0 - 9.0
Wilcoxon test za uparene uzorke (sve kombinacije dana)			p < 0.001

Razlike u srednjim vrijednostima intenziteta bola između ispitanika muškog i ženskog pola nisu statistički značajne ni u jednoj od ispitivanih grupa tokom kontrolnih dana (Tabele 69 i Tabela 46).

**Tabela 69. Osnovni pokazatelji deskriptivne statistike
za VAS - skalu bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM+HK+Ab) prema proteklom vremenu i polu**

Visual analogue scale (VAS) - Skala bola nakon ekstrakcije zuba (grupa DM+HK+Ab)				
Proteklo vrijeme (sati)	Pol	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
24	Muški	2.60 ± 1.60	2.4 (1.3, 4.2)	0.5 - 4.9
	Ženski	3.30 ± 2.40	2.6 (2.1, 5.3)	0.0 - 7.4
48	Muški	0.90 ± 1.10	0.0 (0.0, 1.7)	0.0 - 2.6
	Ženski	1.70 ± 2.10	0.9 (0.0, 3.1)	0.0 - 5.3
72	Muški	0.30 ± 0.50	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 - 1.6
	Ženski	1.50 ± 2.50	0.0 (0.0, 1.7)	0.0 - 9.0
Student t test za nezavisne uzorke (1. dan)				p = 0.335
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (2. dan)				p = 0.488
Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (3. dan)				p = 0.077

5.9. REZULTATI KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE ANTIBIOTIKA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Poređenjem grupa petog dana i petnaestog dana nisu dobijene statistički značajne razlike prema skali kliničkog postekstrakcionog zarastanja. Nije zabilježeno nijedno loše zarastanje petog dana u obje grupe, a najviše slučajeva je zabilježeno da ima dobro zarastanje. Slična raspodjela je dobijena desetog dana, ali se uočava značajno povećanje slučajeva koji imaju odlično zarastanje. U grupi DM+HK zabilježeno je četrnaest slučajeva, dok je u grupi DM+HK+Ab zabilježeno jedanaest slučajeva (Tabele 70 i 71).

Tabela 70. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 5. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 5. dan	Ispitivana grupa			
	DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	4	13.33	6	20.00
Dobro	21	70.00	21	70.00
Odlično	5	16.67	3	10.00
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.825</i>

Tabela 71. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 10. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 10. dan	Ispitivana grupa			
	DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	3	10.00	2	6.67
Dobro	13	43.33	17	56.67
Odlično	14	46.67	11	36.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.779</i>

Za razliku od prethodnih ispitivanih dana, petnaestog dana istraživanja najviše slučajeva je zabilježeno da ima odlično kliničko postekstrakciono zarastanje. U grupi

DM+HK taj procenat je iznosio 53,33%, dok je u grupi DM+HK+Ab dobijen procenat od 46,67%. Statistički značajna razlika nije pronađena između grupa (Tabela 72).

Tabela 72. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 15. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 15. dan	Ispitivana grupa			
	DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	1	3.33	2	6.67
Dobro	13	43.33	14	46.67
Odlično	16	53.33	14	46.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.918

Dvadesetog i dvadeset i petog dana istraživanja uočava se povećavanje procenta odličnog kliničkog zarastanja u obje grupe. Statistički značajna razlika između grupa nije pronađena ni dvadesetog kao ni dvadeset i petog dana (Tabele 73 i 74).

Tabela 73. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 20. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 20. dan	Ispitivana grupa			
	DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	1	3.33	0	0.00
Dobro	7	23.33	10	33.33
Odlično	22	73.33	20	66.67
Ukupno	30	100.00	30	100.00
Pearson CHI2 test				p = 0.654

Tabela 74. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema skali kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 25. dan i ispitivanoj grupi

Skala kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana 25. dan	Ispitivana grupa			
	DM+HK		DM+HK+Ab	
	n	%	n	%
Loše	0	0.00	0	0.00
Zadovoljavajuće	1	3.33	0	0.00
Dobro	6	20.00	8	26.67
Odlično	23	76.67	22	73.33
Ukupno	30	100.00	30	100.00
<i>Pearson CHI2 test</i>				<i>p = 0.727</i>

6. DISKUSIJA

6.1. DISKUSIJA REZULTATA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA EPITELIZACIJU POSTEKSTRAKCIONE RANE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Za mjerenje površine rane najčešće se koristi digitalna fotografija sa mjeračem. Na osnovu početnih dimenzija površine posmatrane rane prate se promjene koje nastaju u toku određenog vremenskog perioda [136]. Ovaj metod i dalje predstavlja zlatni standard u kliničkoj procjeni promjena rana. Analizirajući najbolji način procjene promjene površine rana istraživači su istakli značaj preciznog obilježavanja ivica rane [137].

U ovom istraživanju takođe je korištena digitalna fotografija i mjerač. Izračunavanje površine rane je rađeno pomoću *Autocad* programa, koji sa velikom preciznošću, pomoću sistema zatvorenih poligona, može da jasno obilježi ivice rane. Takođe, ovim načinom se prevazišlo klasično prebrojavanje dijelova milimetarskog papira, kao i mjerenje dužine i širine rane. Program je pomoću iscrtanih linija omogućio automatsko dobijanje površine rane izražene u kvadratnim milimetrima. Ograničavajući se na pretraživanje literature u toku ovog istraživanja, primjena *Autocad* programa za mjerenje zarastanja rana i stepena epitelizacije postekstrakcionih rana nije pronađena.

U literaturi se pominju i druge metode koje pokušavaju da unaprijede klasične načine kliničkog mjerenja rana [78,79]. *Constantine* i saradnici su uporedili klasične načine sa laserom koji se koristio zbog mjerenja dimenzija rane. Rezultati istraživanja dobijeni laserom nisu bili statistički značajno različiti u odnosu na klasične metode pomoću digitalne fotografije. Istaknuto je da je ovaj način skuplji za korištenje, kao i mane slične klasičnom načinu mjerenja, ukoliko bi se u istraživanju posmatrali parametri koji zahtijevaju trodimenzionalnu sliku [138].

Istraživanja o visokomolekularnoj i niskomolekularnoj HK su pokazala njihovu različitu ulogu. Istaknut je značaj niskomolekularne HK nakon povrede tkiva. Istraživači su sintetisali i koristili različite preparate na bazi HK proučavajući njen uticaj, kako na ćelijskom nivou tako i tokom kliničke primjene [88,139].

Zhao i saradnici su istraživali uticaj egzogene HK na ekspresiju kolagena tipa jedan i tipa tri. Uočili su da je u slučajevima u kojima je korištena HK povećana ekspresija kolagena jedan i kolagena tri, kao i da je promijenjen odnos između vrsta kolagena [140].

Zbog opisanih svojstava HK proučavan je njen uticaj kako na akutne rane i opekotine tako i na hronične rane. U odnosu na istraživanja u kojima su učestvovali pacijenti rizika, najviše studija je rađeno sa osobama koje imaju neke od posljedica DM [141].

Osim direktnog uticaja, HK je često zbog svojih fizičkih osobina korištena kao nosač za neke druge supstance, koje imaju drugačije dejstvo na zarastanje rana. Ovim putem su se pokušavali prevazići nedostaci koje ima HK. Takođe, prevaziđene su poteškoće aplikovanja i zadržavanja nekih materijala na određenom mjestu. Zbog njihove prirode nekada je teško aplikovati koštane zamjenike kao što su granule trikalcijum-fosfata. Kombinacijom preparata na bazi HK i koštanih zamjenika riješen je problem aplikacije, a dobijeni rezultati su pokazali pozitivno dejstvo na zarastanje mekih i koštanih tkiva [111,142].

Najučestalija oralnohirurška intervencija je ekstrakcija zuba, dok se najviše postoperativnih komplikacija javlja nakon ekstrakcije trećih molara. Zbog jasnih statističkih podataka, najviše se istraživao efekat preparata HK na postoperativne tegobe nakon hirurške ekstrakcije trećih molara. U istraživanjima mjereni su parametri bola, otoka i učestalost alveolitisa [123,124,126,143].

Osim gorepomenutih parametara *Afat* i saradnici su ispitivali mekotkivno zarastanje alveola i epitelizaciju nakon ekstrakcije umnjaka i primjene HK zajedno za leukocitima i trombocitima obogaćenog fibrina (L-PRF). Rezultati studije su pokazali da su postekstrakcione alveole u koje je aplikovan preparat sa HK pokazale bolje zarastanje mekih tkiva i bolji stepen epitelizacije u odnosu na kontrolnu grupu [144].

U ovom istraživanju je korišten preparat na bazi HK koji je aplikovan u postekstrakcione alveole pacijenata sa loše regulisanim DM. Ispitivao se uticaj HK na promjenu površine rane i njenu epitelizaciju. Postekstrakcione alveole u koje nije aplikovan preparat činile su grupu DM, dok su grupu DM+HK činile postekstrakcione alveole u koje je aplikovan preparat HK.

Interval veličina postekstrakcionih rana prvog dana u grupi DM je bio od 9,2 mm² do 33,7 mm², dok je taj isti interval u grupi DM+HK imao vrijednosti od 7,0 mm² do 36,0 mm². Upoređujući površine postekstrakcionih rana prvog dana između grupa DM i DM+HK nije pronađena statistički značajna razlika ($p = 0,871$). Statistički značajne razlike su pronađene u toku svih ostalih mjerenja. U obje grupe dobijeno je statistički značajno smanjenje površine postekstrakcione rane u toku vremenskog perioda istraživanja. Tako je aritmetička sredina površina postekstrakcionih rana prvog dana u grupi DM iznosila 18,38 mm², a dvadeset i petog dana 4,85 mm². U grupi DM+HK aritmetička sredina površina postekstrakcionih rana prvog dana iznosila je 19,02 mm², a dvadeset i petog dana 3,12 mm².

Zbog mogućih razlika u površinama postekstrakcionih zuba različitih ispitanika urađena je standardizacija tako što je epitelizacija postekstrakcionih rana praćena u procentima zarastanja. Istraživači su predložili nekoliko formula kojima se omogućava standardizacija rana u zavisnosti koji parametri rana se posmatraju [82,83]. U ovom istraživanju je korištena formula koja je omogućila procentulno praćenje promjena rana koje se dešavaju u periodu nakon ekstrakcije zuba i opisana je u poglavlju "Materijal i metode". Interval zarastanja je bio od 0%, koji je označavao ranu neposredno nakon ekstrakcije zuba, odnosno prvi dan istraživanja), do 100% zarastanja, koje bi bilo ukoliko bi alveola bila potpuno prekrivena epitelom i površina postekstrakcione rane nemjerljiva pomoću *Autocad* programa koji je korišten za mjerenje površina. Petog dana nakon ekstrakcije zuba uočava se da je površina rane smanjena više od polovine u grupi DM+HK odnosno 51,35% u odnosu na površnu postekstrakcione rane prvog dana. U grupi DM aritmetička sredina procentualnog zarastanja petog dana je bila 29,11%. Razlike su vidljive i kada se uporede minimum i maksimum procentualnog zarastanja. U grupi DM+HK izračunata je minialna vrijednost od 22,9% što je približno aritmetičkoj sredini grupe DM. Maksimalna vrijednost u DM+HK grupi iznosila je do 87,0%. U grupi DM vrijednosti minimuma i maksimuma su znatno manje i kreću se u intervalu od 6,8% do 64,4%. Iako je i desetog dana zarastanja prisutna statistički značajna razlika, ipak je uočljiva manja diskrepanca između rezultata. Vrijednosti aritmetičkih sredina procentualnog zarastanja postekstrakcionih rana su i dalje veće u grupi DM+HK. Ipak, promjena u grupi DM je veća u pomenutom intervalu. Petog dana aritmetička vrijednost je iznosila 29,11% a desetog dana 54,71%, dok je grupi DM+HK petog dana bila 51,35%, a desetog dana 69,89%. Ovaj značaj HK na zarastanje neposredno nakon nastale rane a

manjeg uticaja na kasniji period bi se mogao objasniti njenom eliminacijom iz organizma. Kada se diskutuje o uticaju HK u vremenskom periodu potrebno je istaći njen kratak poluživot i eliminaciju iz organizma. Eliminacija HK se odvija putem metabolizma u jetri, lokalnih metaboličkih procesa u zglobovima i limfnim putevima. Lokalno aplikovani preparati HK dospijevaju u krv. Veći dio HK dospjele do cirkulacije se eliminiše putem jetre (85% - 90%) a 10% putem bubrega. Studije su pokazale da je poluživot HK do tri dana [145].

Statistički značajne razlike su pronađene i u ostalim danima. Posljednjeg dana istraživanja najbolje procentualno zarastanje u grupi DM je bilo 98,2%, a u grupi DM+HK 98,0%. Aritmetička sredina u grupi DM je iznosila 74,53%, a u grupi DM+HK 84,36%

Osim kratkog dejstva koje HK ima nakon aplikacije, treba napomenuti da endogena HK djeluje u istom vremenskom periodu nakon povrede tkiva. Porast HK neposredno nakon povrede je prvi opisao *J.Engelbert Dunphy* sa svojim saradnicima [146]. Naučnici su uočili da se nakon tri dana dostiže maksimum koncentracije HK a nakon toga je zabilježen pad. Aplikovan preparat HK svoje funkcije pokazuje od trenutka aplikovanja i podliježe procesu smanjenja koncentracije nakon nekoliko dana. U tom vremenskom periodu značajan je zajednički uticaj HK, kako egzogene koja je aplikovana u alveolu, tako i endogene HK koja nastaje nakon povrede tkiva. Ova istraživanja su u saglasnosti sa dobijenim rezultatima koji pokazuju najveće promjene u površini rane u prvih pet dana nakon ekstrakcije zuba. [143,147].

Izačunavanjem prosječnog zarastanja rane u toku dana unutar vremenskih intervala može se izvući sličan zaključak. Analizirajući prosječno dnevno procentualno zarastanje uočava se značajna razlika između određenih vremenskih intervala. Promjene u površinama postekstrakcionih rana su najveće do prvih pet dana gdje je i očekivana statistički značajna razlika između grupa DM i DM+HK. Zbog početnog uticaja HK i značajne promjene do koje dovodi u toku prvih pet dana nakon aplikacije u alveolu, grupa DM+HK pokazuje bolje rezultate, u odnosu na grupu DM, kada se porede površine rana u određenom vremenskom periodu. Međutim, kada se posmatra izolovano prosječno dnevno procentualno zarastanje, uočava se da uticaj HK opada nakon petog dana. Statistički značajna razlika u dnevnom zarastanju nije pronađena u intervalima od šestog dana do desetog dana, od jedanaestog dana do petnaestog dana, od šesnaestog dana do

dvadesetog dana. Osim toga, procentualno dnevno zarastanje u grupi bez preparata je čak i veće nego u grupi gdje je aplikovana HK u vremenskom intervalu od dvadeset i prvog dana do dvadeset i petog dana.

Razlike između polova ispitanika nisu uočene. Nema statistički značajne razlike između ispitanika muškog i ženskog pola kako u prosječnim aritmetičkim sredinama postekstrakcionih rana tako ni u procentualnom zarastanju. Takođe, razlike nisu pronađene ni u procentualnom dnevnom zarastanju.

Al Bayati i saradnici su istraživali uticaj preparata na bazi HK na zarastanje rana kod pacova kojima su steptomycinom indukovali DM. U grupama u kojima je topikalno aplikovana 0,8% HK uočeno je bolje zarastanje. Makroskopski rezultati su pokazali povećanje broja makrofaga, migraciju fibroblasta, regeneraciju kolagena i bolju epitelizaciju u grupama u kojima su korišteni preparati HK u odnosu na grupe kod kojih nisu korišteni [148].

Prekrivenost rane epitelom je izraženija u *Bates-Jensen* skali pomoću intervala od 25% u odnosu na procenat epitelizacije rane [134,135]. U ovom istraživanju skala je proširena sa intervalima od 10%. Razlog za to su veličine rana u usnoj duplji u odnosu na kožne rane. Rane u usnoj duplji su uglavnom manjih površina i zbog lakšeg praćenja promjena u istraživanju modifikovani su inicijalni intervali. Pet dana nakon ekstrakcije zuba u grupi DM uočeno je da postoje rane čija epitelizacija je u intervalu od 0% do 10%, a maksimalna izmjerena epitelizacija je u intervalu od 60% do 70%. U grupi DM+HK nije pronađena nijedna postekstrakciona rana koja ima epitelizaciju 0-10%. Najniži zabilježeni interval je bio od 20% do 30%, dok je maksimum bio 80% do 90%. Ovi rezultati potvrđuju prethodne teze o značaju HK u prvih pet dana nakon nastale rane. Statistički značajna razlika je pronađena i tokom desetog dana, ali je manja, dok petnaestog dana nije bilo statistički značajne razlike između grupa.

Dvadeset i petog dana postoji različita raspodjela između vremenskih intervala, ali je uočljivo da je u grupi u kojoj nije primijenjen preparat HK najlošija epitelizacija zabilježena u intervalu 50% do 60% iako je najveći broj alveola imao epitelizaciju u intervalu 60% do 70%. U grupi u kojoj je aplikovan preparat HK najlošija epitelizacija je bila u intervalu od 70% do 80% a najviše slučajeva je imalo epitelizaciju u intervalu 80% do 90%. Iako je prisutna statistički značajna razlika između dvije grupe, na kraju istraživanja uočava se da je ona manja nego dvadesetog dana i da je uočeno poboljšanje

u obje grupe u odnosu na ostale vremenske periode. I ovdje dobijene razlike se pojavljuju uglavnom zbog najveće početne razlike koja je dobijena u toku prvih pet dana, kada je uticaj preparata HK najveći. Stepem poboljšanja epitelizacije u toku istraživanja sugerise da su se u daljem periodu razlike u epitelizaciji postekstrakcionih alveola smanjivale.

Iako su rezultati u mnogim studijama potvrdili pozitivan uticaj HK na zarastanje rana, postoje istraživanja u kojima nije dokazano dejstvo HK u odnosu na kontrolne grupe. U istraživanju *Abdalla* i saradnika rezultati su pokazali da HK utiče na povećano formiranje krvnih sudova i depoziciju kolagena. Međutim, statistički značajna razlika nije pronađena između kontrolne i testne grupe kada su se poredili rezultati depozicije kolagena. Takođe, nije potvrđena antioksidativna uloga HK [149].

Uticaj HK na zarastanje incizionih rana nije pronađen u istraživanju koje su sprovedi *Galli* i saradnici. Oni su aplikovali 0,2 ml 0,8% preparata HK preko hirurške incizije koja je ušivena koncem 5-0. Nakon sedam dana nije uočena razlika u zarastanju incizije između rana na koje je aplikovan preparat na bazi HK i onih incizija koje su zarastale bez aplikacije preparata [150].

6.2. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Pretraživanjem literature uočava se diskrepanca u učestalosti istraživanja o uticaju HK na zarastanje rana u poređenju sa uticajem HK na krvarenje. U literaturi su prisutna drugačija stanovišta u vezi sa HK i njenim efektom na hemostazu. *Chang* i saradnici smatraju da HK utiče na inhibiciju antitrombina. Slobodne molekule HK blokiraju lokalno efekat antitrombina na trombin čime dovode u vezu ovaj mehanizam sa reumatskim artritisom [151].

Drugačije stanovište imaju istraživači koji su uočili da je krvarenje povećano nakon korištenja veće količine HK. Opisan je slučaj plućnog krvarenja jedan dan nakon aplikacije HK u obliku dermalnih filera. Napomenuto je da je aplikovano 60 ml a preporučena doza je bila od 1,5 ml do 6 ml [152].

Gocmen i saradnici su sprovedi istraživanje o efektu HK na krvarenje nakon hirurške ekstrakcije umnjaka. U istraživanju je učestvovalo 40 pacijenata. Pacijenti su

podijeljeni u dvije grupe. U kontrolnu grupu nije aplikovano ništa nakon ekstrakcije umnjaka, dok je u testnu grupu aplikovano 0,2 ml 0,8% HK. Dobijena je statistički značajna razlika između dvije grupe. Produženo krvarenje je bilo u grupi u kojoj je aplikovana HK [143].

Rezultati u ovom istraživanju nisu u saglasnosti sa studijom *Gocmen-a* i saradnika. Hemostaza je postignuta u značajno kraćem vremenskom periodu u grupi DM+HK u odnosu na grupu DM, u kojoj nije aplikovana HK. Razlika je uočljiva i kada se analiziraju vremenski minimum i maksimum postignute hemostaze. Maksimum u grupi DM+HK je 347 sekundi, dok je minimum u grupi DM iznosio 257 sekundi. Razlike između polova u obje grupe nisu pronađene.

Analiziranjem vremenskih intervala od pet minuta u kojima je postignuta hemostaza između grupa dobijena je takođe statistički značajna razlika. U grupi DM najčešće je postignuta hemostaza u vremenskom intervalu nakon 5 do 10 minuta nakon ekstrakcije zuba, dok je u grupi DM+HK čak u 90% slučajeva zabilježena hemostaza u vremenskom intervalu do pet minuta nakon ekstrakcije zuba.

Procesi koagulacije su kompleksni i ne može se posmatrati izolovno samo jedan mehanizam kada je riječ o postignutoj hemostazi. Iako rezultati ovog istraživanja pokazuju da HK pozitivno utiče na hemostazu nakon ekstrakcije zuba, njen uticaj je isključivo mehanički. Svojom strukturom i fizičkim osobinama vrši pritisak na krvne sudove i stvara strukturu koja omogućuje brže stvaranje koaguluma. Zbog malog broja sprovedenih studija i ograničenosti ovog istraživanja ne može se tvrditi da HK ima direktan uticaj na faktore koji čine kaskadu procesa koagulacije.

6.3. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA HIJALURONSKE KISELINE NA INTENZITET POSTEKSTRAKCIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Za razliku od uticaja HK na koagulaciju, njen značaj u smanjivanju intenziteta bola je opisan u literaturi. Istraživanja koja su poredila nesteroidne antiinflamatorne lijekove i preparate na bazi HK su pokazala da je smanjenje simptoma bola kod pacijenata koji imaju osteoartritis koljena prisutno prilikom korištenja i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova i preparata HK. Uočen je i pozitivni efekat HK nakon

tonzilektomije. Pacijenti koji su koristili preparate HK imali su manji postoperativni bol [153,154].

Iako su mnoge studije istakle značaj upotrebe HK na smanjenje simptoma bola, mehanizam djelovanja HK na bol još uvijek nije u potpunosti objašnjen. Navodi se da HK ima sposobnost prekrivanja receptora bradikinina u sinovijalnim tečnostima. Osim direktnog uticaja, indirektno utiče na bol tako što ima antiedematozni i antiinflamatorni efekat [141,145].

Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali da HK ima uticaj na postekstrakcioni bol. Upoređujući rezultate između dvije grupe nisu pronađene statistički značajne razlike u periodima mjerenja pomoću VAS skale. Rezultati aritmetičke sredine ukazuju da je veća vrijednost prema VAS skali bila u grupi DM+HK, iako nije uočena značajna razlika. Takođe, nisu pronađene statistički značajne razlike između polova unutar grupa.

Smanjivanje intenziteta bola je uočljivo kada se posmatraju obje grupe. Najveći intenzitet bola u obje grupe je zabilježen nakon 24 časa i u grupi DM je iznosio 2,68, a u grupi DM+HK 3,04. Najmanji intenzitet bola u obje grupe bio je nakon 72 sata. Aritmetička sredina u grupi DM je 0,38, a u grupi DM+HK je 0,60.

Suprotno od gorepomenutih rezultata, rezultati istraživanja koje su dobili *Yilmaz* i saradnici, te *Koray* i saradnici ukazuju na pozitivan uticaj HK na smanjivanje bola nakon ekstrakcije zuba. U istraživanju *Koray*-a i saradnika nije pronađena statistički značajna razlika između grupe koja je koristila HK i grupe koja je koristila nesteroidne antiinflamatorne lijekove. Autori u oba istraživanja navode sve veću učestalost korištenja nesteroidnih antiinflamatornih lijekova nakon ekstrakcije umnjaka. Takođe, u oralnohirurškoj praksi ljekari se susreću sa sve većim brojem pacijenata koji zbog osnovnog oboljenja ne mogu da koriste nesteroidne antiinflamatorne lijekove. Skrenuta je pažnja na posljedice dugotrajnog i sve učestalijeg korištenja nesteroidnih antiinflamatornih lijekova. Ističe se mogućnost primjene preparata na bazi HK radi smanjenja simptoma bola, a time i mogućnost smanjene upotrebe lijekova koji imaju štetno dejstvo na organizam. [123,124,143].

Dubovina i saradnici su ispitivali uticaj HK na alveolitis. U alveole u kojima je dijagnostikovao alveolitis aplikovani su sljedeći preparati: HK, aminikapronska kiselina sa HK i "Alvogyl", koji je najčešće korišćeni preparat u terapiji alveolitisa.

Rezultati su pokazali da je intenzitet bola bio manji u grupama u kojima se koristila HK, samostalno ili sa aminokaprionskom kiselinom [155].

6.4. DISKUSIJA REZULTATA KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Upoređujući grupu DM sa grupom DM+HK, u odnosu na parametre kliničkog zarastanja rana prema skali koju su predložili *Shenoy* i saradnici [81], nije pronađena statistički značajna razlika petog dana nakon ekstrakcije zuba, iako su parametri kliničkog zarastanja pokazali bolje rezultate u grupi DM+HK. U obje grupe najučestalija ocjena zarastanja je bila dobro zarastanje (u grupi DM učestalost je 60,00%, dok je u grupi DM+HK 70,00%). Razlika postoji već u sljedećoj učestalosti po ocjenama zarastanja. U grupi DM je 33,33% imalo ocjenu zadovoljavajuće zarastanje, a u grupi DM+HK odlično odnosno 16,67%.

Statistički značajna razlika između grupa je pronađena desetog dana i petnaestog dana nakon ekstrakcije zuba. Desetog dana istraživanja dobijena vrijednost p je 0,013, dok je petnaestog dana bila blizu granice značajnosti i iznosila je 0,049. Dvadesetog dana nije pronađena statistički značajna razlika. Postojeće razlike u učestalosti parametara i opisnim ocjenama postaju manje. Od dvadesetog dana u obje grupe najučestalije zarastanje po ocjenama je odlično zarastanje, a najmanje učestalo je zadovoljavajuće zarastanje.

Posljednjeg, dvadeset i petog dana, u obje grupe većina alveola je imala dobro zarastanje. U grupi DM učestalost dobrog zarastanja je bila 63,33%, a u grupi DM+HK 76,67%. Prisutna razlika u raspodjeli nije uticala na statistički značaj u poređenju grupa.

Analizom ovih rezultata jasno je da upotreba HK utiče na raspodjelu i bolje rezultate parametara kliničkog zarastanja, posebno u prvim danima nakon ekstrakcije zuba. Međutim, nakon tri sedmice efekat HK se smanjuje i nema statističkog značaja u zarastanju između alveola u koje je aplikovana HK i bez nje.

U ostalim istraživanjima mogu se naći različiti rezultati o značaju HK na kliničke parametre zarastanja rana. Za razliku od ovog istraživanja, većina drugih istraživanja je ispitivala uticaj HK na zarastanje rana kod zdravih pacijenata.

Istu količinu i koncentraciju HK su koristili *Gocmen* i saradnici nakon ekstrakcije umnjaka. Iako su rezultati pokazali da u grupi u kojoj je korištena HK postoji smanjena leukocitna infiltracija i povećana angiogeneza, što sugerise na antiinflamatorni efekat HK, razlike u kliničkim parametrima između grupa nisu pronađene [143].

Upotreba HK je pokazala pozitivne efekte na kliničke parametre zarastanja, zbog svojih antiinflamatornih sposobnosti i mogućnosti stimulisanja angiogeneze. Navode se i pozitivne osobine preparata HK koja zbog svoje strukture može da stabilizuje krvni ugrušak i spriječi njegovu degradaciju koja je karakteristična za alveolitis [81,143,155].

Dobijeni su i drugačiji rezultati istraživanja u kojima je proučavana učestalost alveolitisa kod zdravih pacijenata nakon primjene preparata HK. Nisu pronađene razlike u učestalosti alveolitisa između grupe u kojoj su alveole zarastale prirodnim putem i grupe u kojoj je aplikovana HK u alveolu [126].

6.5. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA POSTEKSTRAKCIONU HEMOSTAZU

Povišena koncentracija glukoze u krvi utiče na mikrocirkulaciju i makrocirkulaciju u organizmu. U literaturi je opisano nekoliko mehanizama kojim hiperglikemija može da utiče na krvotok i hemostazu. Kod pacijenata koji boluju od DM opisani su poremećaji funkcije trombocita (skraćen je njihov životni vijek, povećana je adherencija i agregacija trombocita). Osim trombocita poremećeni su i drugi elementi koji imaju ulogu u koagulaciji. Povišen je fibrinogen, faktor VIII i tromboksan, a smanjena je koncentracija prostaciklina, koji je moćan antiagregacijski prostaglandin. Uočeno je i narušavanje mehanizma fibrinolize. Sve navedene promjene doprinose procesima ateroskleroze i tromboze, kojima pogoduje i oštećeni endotel krvnih sudova [156].

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je u vremenskom periodu brže postignuta hemostaza kod zdravih osoba. Vrijeme najbrže postignute hemostaze u grupi Z je 123 sekunde, a najduže 682 sekunde. Poredeći ove rezultate sa grupom DM uočava se statistički značajna razlika jer je u toj grupi za 257 sekundi najbrže postignuta hemostaza, a najduže zabilježeno vrijeme je 1032 sekunde. Razlike između polova unutar grupa nisu statistički značajne.

Ako se postignuta hemostaza analizira u vremenskim periodima od pet minuta uočava se da je hemostaza u grupi Z najčešće postignuta u vremenskom intervalu od 0 do 5 minuta (53,33%), dok je u grupi DM u vremenskom intervalu od 5 do 10 minuta (56,67%). Hemostaza u obje grupe je većinom postignuta do desetog minuta, odnosno u grupi Z u 96,66% slučajeva, a u grupi DM 70,0%.

Iako je u literaturi opisano da hiperglikemija utiče na povećanu adhezivnost trombocita i na faktore koji pozitivno utiču na agregaciju, potrebno je obratiti pažnju na nekoliko činjenica. Trombocitima je smanjen životni vijek i njihova funkcija nije u potpunosti izražena iako je njihova sposobnost agregacije povećana. Funkcija endotela krvnih sudova je narušena posebno kod osoba sa loše regulisanim DM [157,158]. Nakon povrede tkiva, krvni sudovi reaguju vazokonstrikcijom. Uslijed promjene u strukturi bazalne membrane, povećanih naslaga na zidovima krvnih sudova i aterosklerotičnih promjena koje su opisane kod pacijenata sa hiperglikemijom i pratećom hiperlipidemijom, vazokonstrikcija krvnih sudova je smanjena i može dovesti do inicijalnog produženog krvarenja. Potrebno je navesti i mikrovaskularne promjene mekih tkiva koje dovode do hiperemije i inflamacije. Promjene na tkivu parodontijuma kod pacijenata sa DM su često prisutne i bez pojave prvih kliničkih znakova. Svi opisani faktori mogu uticati na hemostazu nakon povrede tkiva kod pacijenata sa loše regulisanim DM [159]. Iako se osnovni pokazatelji hemostaze između grupa razlikuju, u obje grupe je postignuta hemostaza bez digitalne kompresije i drugih pomoćnih mjera do dvadesetog minuta.

6.6. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA LOŠE REGULISANOG DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA INTENZITET POSTEKSTRACIONOG BOLA

Razlika između grupe Z i grupe DM u intenzitetu bola nije pronađena. U obje grupe intenzitet bola se smanjuje sa povećanjem vremenskog perioda. U grupi Z najveći intenzitet bola je bio nakon 24 sata od ekstrakcije zuba i prosječna vrijednost na VAS skali je iznosila 2,75, dok je najmanji intenzitet bola bio nakon 72 sata i prosječna vrijednost je bila 0,36. Slična raspodjela bila je i u grupi DM gdje je prosječna vrijednost nakon 24 sata bila 2,68, a nakon 72 sata takođe 0,36. Statistički značajne razlike između polova unutar grupa nisu pronađene.

6.7. DISKUSIJA REZULTATA KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Produženo zarastanje rana kod pacijenata sa DM detaljno je opisano u literaturi. Poznatno je da je proces zarastanja rana kompleksan i sačinjen od nekoliko kaskada. Istraživanja o uticaju DM na procese zarastanja su dala objašnjenja mehanizama koji utiču na produženo zarastanje rana.

Uslov za fiziološko zarastanje tkiva nakon povrede je dobra prokrvljenost koja je kod osoba sa DM kompromitovana. Promjene na endotelu krvnih sudova, promijenjena funkcija trombocita i ostalih faktora dovode do aterosklerotičnih promjena koje smanjuju protok krvi a time utiču i na perfuziju tkiva. Izmijenjen oblik eritrocita doprinosi hipoksiji tkiva što utiče na procese zarastanja rana. Osim kompromitovane ishrane dolazi do poremećaja u ekspresiji faktora rasta koji imaju značajnu ulogu u procesu zarastanja [10,52,158].

U istraživanju koje su sproveli *Yamano* i saradnici dobijeni histološki rezultati pokazuju slabiju migraciju epitelnih ćelija u grupi u kojoj je miševima indukovani dijabetes u odnosu na rezultate kontrolne grupe. Smanjena je i ekspresija TGF- β a time i hemotaksa fibroblasta, stvaranje kolagena i fibronektina [160].

Analizom rezultata skale kliničkog zarastanja postekstrakcionih rana u ovom istraživanju dobijena je statistički značajna razlika između grupe Z i grupe DM nakon pet dana od ekstrakcije zuba. Iako je prisutna statistički značajna razlika, u obje grupe je preko 50% postekstrakcionih rana ocijenjeno kao dobro zarastanje. Treba napomenuti da je dobijena veća učestalost u grupi DM (60,00%) u odnosu na grupu Z (53,33%). Razlike su uočljive pri poređenju grupa u ocjeni odličnog zarastanja, jer je učestalost u grupi Z 30,00%, a u grupi DM 3,33%.

Poboljšano zarastanje je bilo u obje grupe u sljedeće dvije posjete, odnosno desetog dana i petnaestog dana. U grupi Z je preko 90,00% postekstrakcionih alveola imalo ocjenu dobro ili odlično zarastanje i desetog dana i petnaestog dana. U grupi DM je taj procenat nakon petnaest dana od ekstrakcije zuba iznosio 86,67%, odnosno dobro zarastanje 66,67%, a 20,00% odlično zarastanje.

Statistički značaj između grupa se smanjivao tako da je dvadesetog dana p iznosio graničnih 0,05, a dvadeset i petog dana nije pronađen statistički značaj ($p = 0,083$). Takođe, dvadeset i petog dana u obje grupe je zabilježeno da postekstrakcione alveole imaju ocjenu dobro ili odlično zarastanje u preko 90,00% slučajeva. U grupi Z su sve postekstrakcione alveole imale dobro ili odlično zarastanje, dok je u grupi DM odlično zarastanje imalo 63,33%, a 26,67% dobro zarastanje. Upoređujući rezultate dvadeset i petog dana sa rezultatima petog dana uočava se usporeno zarastanje u grupi DM u vremenskom periodu neposredno nakon ekstrakcije zuba, ali nakon tri sedmice nije uočljiva statistička razlika između grupa.

Histološki rezultati u eksperimentalnim studijama na životinjama pokazuju da je kompromitovano zarastanje u grupi sa loše regulisanim DM nakon ekstrakcije zuba. Upoređujući rezultate sa kontrolnom grupom uočava se sporija epitelizacija i razlika u stvaranju kolagena [161].

Za razliku od eksperimentalnih studija na životinjama čiji rezultati sugerišu na promjene koje dovode do otežanog zarastanja, rezultati kliničkih istraživanja nakon ekstrakcije zuba kod osoba sa DM su različita. *Huang* i saradnici su ispitivali učestalost otežanog zarastanja kod osoba sa DM tip 2. Nakon četiri sedmice učestalost otežanog zarastanja je iznosila 6,9%, a kod osoba sa DM je bila 5,4% [162].

Hassan i saradnici nisu dobili statistički značajnu razliku kada su ispitivali učestalost otežanog zarastanja između zdravih pacijenata i osoba sa DM tip 2. U obje grupe je učestvovalo 100 ispitanika, a otežano zarastanje u kontrolnoj grupi je bilo u 10 slučajeva, dok je u testnoj grupi zabilježeno 8 slučajeva [163].

Za razliku od rezultata gorenavedenih kliničkih studija, *Karabassi* i saradnici ističu vezu između DM i otežanog zarastanja rana, kao i značaj kontrolisanja glukoze prije oralnohirurških intervencija. Dobijeni rezultati pokazuju veću učestalost infekcije i alveolitisa kod osoba sa DM [164].

6.8. DISKUSIJA REZULTATA ISPITIVANJA UTICAJA ANTIBIOTIKA NA INTENZITET POSTEKSTRACIONOG BOLA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Postoji nekoliko mehanizama koji kod osoba sa DM povećavaju mogućnost razvoja infekcije nakon oralnohirurške intervencije. Povećana koncentracija glukoze u krvi i produkti koji nastaju metabolizmom glukoze utiču na fagocite i njihovu funkciju. Osobe sa DM imaju smanjen broj i oštećenu funkciju neutrofila. U istraživanjima se može naći da je hemotaksa neutrofila i monocita oštećena kada je koncentracija glukoze u krvi veća od 11 mmol/l. Osim smanjene funkcije fagocita, na mogućnost razvoja infekcija u usnoj duplji kod osoba sa DM utiče i smanjena mehanička i antimikrobna uloga pljuvačke [165].

Zbog povećane mogućnosti razvoja infekcije, posebno kod osoba sa loše regulisanim DM, preporučuje se profilaktičko uzimanje antibiotske terapije nakon oralnohirurških intervencija [166]. Iako postoje istraživanja koja pokazuju povećanu učestalost infekcija i komplikacija kod osoba sa DM, nedovoljno su obrazložene situacije i razlozi primjene antibiotske terapije kod pacijenata ove vrste rizika. Zbog nekontrolisane potrošnje antibiotika i povećane rezistencije na iste, poželjno je istražiti sredstva koja bi pomogla u prevenciji potencijalne infekcije i smanjiti upotrebu antibiotika. Iz tog razloga u ovom istraživanju su ispitivani uticaji HK i amoksicilina nakon ekstrakcije zuba kod osoba sa loše regulisanim DM. Nije pronađena statistički značajna razlika u intenzitetu bola između grupe u kojoj je osim HK korišten antibiotik u odnosu na grupu gdje je samo korištena HK. Takođe, nije bilo statistički značajne razlike između polova unutar grupa.

6.9. DISKUSIJA REZULTATA KLINIČKE EVALUACIJE ZARASTANJA POSTEKSTRAKCIONIH RANA NAKON PRIMJENE ANTIBIOTIKA KOD OSOBA SA LOŠE REGULISANIM DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Prema skali kliničkog zarastanja zuba statistički značajna razlika nije pronađena između grupa DM+HK i DM+HK+Ab. Petog dana u obje grupe je najviše postekstrakcionih rana imalo ocjenu dobrog i odličnog zarastanja. Desetog dana je taj procenat povećan. U grupi DM+HK je 90,00% postekstrakcionih alveola imalo dobro i odlično zarastanje, a u grupi DM+HK+Ab učestalost je bila 93,34%. Dvadeset i petog

dana učestalost je povećana, i u grupi DM+HK je taj procenat bio 96,66%, dok su u grupi DM+HK+Ab sve postekstrakcione alveole ocijenjene kao dobro ili odlično zarastanje.

U literaturi se navode prednosti upotrebe antibiotske profilakse kod osoba sa loše regulisanim DM nakon oralnohirurških intervencija. Kao osnovni razlog se navodi mogućnost infekcije koju je teško izliječiti kod osoba sa narušenom funkcijom imunog sistema. Nastale komplikacije mogu dovesti i do pogoršavanja osnovne bolesti [166,167]. Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali razlike u zarastanju postekstrakcionih rana u odnosu na grupu u kojoj nisu korišteni antibiotici. U odnosu na zarastanje rana različitih veličina, kao i na različite pristupe ekstrakciji zuba koji mogu da utiču na zarastanje, treba napomenuti da su u ovom istraživanju zubi minimalno invazivno ekstrahovani. Izbjegnuta je tehnika separacije zuba i odizanje mukoperiostalnog režnja. U literaturi nisu pronađeni rezultati studija o zarastanju oralnohirurških rana sa odizanjem mukoperiostalnog režnja i komplikovanim ekstrakcijama kod pacijenata sa loše regulisanim DM bez primjene antibiotske terapije.

Učestalost rezistencije bakterija na antibiotike je u porastu, kao i posljedice komplikacija koje kod starijih pacijenata mogu imati fatalan ishod. Smatra se da će od 2050. godine godišnje umirati 10 miliona ljudi od posljedica komplikacija antibiotske rezistencije [168]. Rad sa osobama sa loše regulisanim DM zahtijeva oprez i konsultaciju sa nadležnim endokrinologom zbog mogućih komplikacija. Pažljivom procjenom, savjesnim radom, kao i redovnim kontrolama, upotreba preparata koji pozitivno utiču na zarastanje rana mogla bi dovesti do smanjenja korištenja antibiotika pri oralnohirurškim intervencijama manjeg obima kod osoba sa loše regulisanim DM. Ovim načinom rada mogla bi se smanjiti bakterijska rezistencija na antibiotike i komplikacije koje su posljedica rastuće rezistencije.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu statističke obrade podataka i dobijenih rezultata u ovom istraživanju, mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Hijaluronska kiselina ima pozitivan uticaj na zarastanje postekstrakcionih rana kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2. Svojim osobinama poboljšava epitelizaciju i dovodi do smanjenja površina postekstrakcionih rana.
2. Aplikacija hijaluronske kiseline u postekstrakcionu alveolu dovodi do blage kompresije zidova alveole, hemostaze i skraćanja vremena postekstrakcionog krvarenja kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2.
3. Upotreba hijaluronske kiseline ne dovodi do smanjenja intenziteta bola nakon ekstrakcije zuba kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2.
4. Osobe sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2 imaju duže postekstrakciono krvarenje u odnosu na zdrave osobe. Neregulisani *diabetes mellitus* tip 2 nema uticaj na intenzitet postekstrakcionog bola. Zarastanje rana kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2 je produženo samo u prvim danima nakon ekstrakcije zuba. Nakon tri sedmice konstantovano je postekstrakciono zarastanje kao kod zdravih osoba.
5. Antibiotiska terapija uz primjenu hijaluronske kiseline kod osoba sa loše regulisanim *diabetes mellitusom* tip 2 ne dovodi do poboljšavanja postekstrakcionog zarastanja rana. Nije konstantovana razlika u parametrima kliničkog zarastanja rana u odnosu na primjenu hijaluronske kiseline bez primjene antibiotika.

8. LITERATURA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (1):11- 66.
2. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harisonova načela interne medicine*. Bard-fin Beograd, Romanov Banjaluka 2004;(15): 2109-37.
3. World Health Organisation. Global Report on Diabetes. 2016; 20-30. Available at: <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
4. Nelson FR, Zvirbulis RA, Zonca B, Li KW, Turner SM, Pasierb M et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatol Int* 2015;35(1):43-52.
5. Bashaireh K, Naser Z, Hawadya KA, Sorour S, Al-Khateeb RN. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing Phase IV study. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2063-72.
6. Stanković D, Jovanović G, Problematika bolesti rizika u stomatološkoj praksi, Studentski kulturni centar Niš 2001;105-120.
7. Medić-Zamaklar M. *Diabetes Mellitus: odabrana poglavlja 3, Komplikacije*. Elit-Medica Beograd 1997;1-14.
8. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res* 2017;1-8.
9. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients. *J Clin Invest* 1;47(9):1973-99.
10. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(4):546-51.
11. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res* 2018;11;2018:3086167.

12. Nickerson HD, Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5(4):375-9.
13. Ali A, Iqbal F, Taj A, Iqbal Z, Amin MJ, Iqbal QZ. Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Pak J Med Sci* 2013;29(4):899-902.
14. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM, Studies of unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus, *Biochem Biophys Res Commun*, 1969;36:838-843.
15. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. *J Clin Invest* 1976;57:1652-9.
16. Leslie RGD, Pyke DA, John PN, White JM. Fast glycosylation of glucose. *Lancet* 1979;i:773-4.
17. Natham DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabeteologia* 2007; 50:2239-2244.
18. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327-1334.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
20. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:854–65.
21. Little RR. Glycated hemoglobin standardization-National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1191–8.
22. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78–89.

23. Hanas R, John WG. Update on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabet Med* 2013;30:885–6.
24. Killpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Barth JH. Glycemic control in the 12 months following a change to SI hemoglobin A1c reporting units. *Clin Chem* 2013;59:1457–60.
25. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A1c: a new twist on the path of harmony. *Diabetes Care* 2012;35:2674–80.
26. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013;33:393–400.
27. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chim Acta* 2013;418:63–71.
28. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK, Hermayer K. Oral health and type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2013;345(4):271-273.
29. Molania T, Alimohammadi M, Akha O, Mousavi J, Razvini R, Salehi M. The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Electron Physician* 2017;9(11):5814-5819.
30. Soysa NS, Sammaranayake LP, Ellepola NB. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidiosis, *Diabet Med* 2006;23:455-459.
31. Aitken-Saavedra J, Lund RG, González J, Huenchunao R, Perez-Vallespir I, Morales-Bozo I et al. Diversity, frequency and antifungal resistance of *Candida* species in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Odontol Scand* 2018;76(8):580-586.
32. Rao DD, Desai A, Kulkarni RD, Gopalkrishnan K, Rao CB. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:7–12.
33. Huang TT, Tseng FY, Liu TC, Hsu CJ, Chen YS. Deep neck infection in diabetic patients: Comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:943–7.

34. Latti BR, Kalburge JV, Birajdar SB, Latti RG. Evaluation of relationship between dental caries, diabetes mellitus and oral microbiota in diabetics. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018;22(2):282.
35. Borgnakke WS, Anderson PF, Shannon C, Jivanescu A. Is there a relationship between oral health and diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep* 2015;15(11):93.
36. Wasalathanthri S, Hettiarachchi P, Prathapan S. Sweet taste sensitivity in pre-diabetics, diabetics and normoglycemic controls: a comparative cross sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:67
37. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2010;2:3.
38. Poul EP. Priorities for research for oral health in the 21st Century - the approach of the WHO Global Oral health program. *Community Dental Health* 2005;22:71–4.
39. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2011;11(2):179-86.
40. Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. *World J Diabetes* 2015;6(7):927-35.
41. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012;55(1):21-31.
42. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, Rehman Q, Hasturk H, Apovian CM, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol* 2011;186:1162–72.
43. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNF alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol* 1998;3:40–50.
44. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J Nutr Biochem* 2011;22:450–8.

45. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003;112:1788–90.
46. Hennessey PJ, Ford EG, Black CT, Andrassy RJ. Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *J Pediatr Surg* 1990;25(1):75-8.
47. Pettersson US, Christoffersson G, Massena S, Ahl D, Jansson L, Henriksnäs J, Phillipson M. Increased recruitment but impaired function of leukocytes during inflammation in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *PLoS One* 2011;6(7):e22480.
48. Yuen HK, Wolf BJ, Bandyopadhyay D, Magruder KM, Salinas CF, London SD. Oral health knowledge and behavior among adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:239–46.
49. Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D'Aiuto F. The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *J Evid Based Dent Pract*. 2014;14(3):127-32.
50. Wray L. The diabetic patient and dental treatment: an update. *Br Dent J*. 2011;211(5):209-15.
51. Selaković S, Farmakologija lokalnih anestetika, Naučna stomatološka misao u Vojvodini, Novi Sad, 2003; 18-55.
52. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol* 2016;91(5):614-620.
53. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-42.
54. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Müller W et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol* 2010;184(7):3964-77.
55. Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol*. 2008;181(6):3733-9.

56. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e23.
57. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861-85.
58. Todorović Lj, Petrović V, Jurišić M, Kafedžiska – Vračar V. Oralna hirurgija. Nauka Beograd, 2002;53-55.
59. Kafedžiska – Vračar V. Zarastanje rana u ustima. Nauka Beograd, 2003;7-24.
60. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585-601
61. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000*. 2015;68(1):122-34.
62. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One*. 2011;6(8): e23366.
63. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol*. 2004;76(6):1104-10.
64. Desta T, Li J, Chino T, Graves DT. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds. *J Dent Res* 2010;89(6):609-14.
65. Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233(1):4-11.
66. Siqueira MF, Li J, Chehab L, Desta T, Chino T, Krothpali N. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF- α dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia* 2010;53(2): 378-388.
67. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1219-22.
68. Asai J, Takenaka H, Kusano KF, Ii M, Luedemann C, Curry C et al. Topical sonic hedgehog gene therapy accelerates wound healing in diabetes by enhancing endothelial progenitor cell-mediated microvascular remodeling. *Circulation* 2006;113(20):2413-24.

69. Michaels J 5th, Churgin SS, Blechman KM, Greives MR, Aarabi S, Galiano RD et al. db/db mice exhibit severe wound-healing impairments compared with other murine diabetic strains in a silicone-splinted excisional wound model. *Wound Repair Regen.* 2007;15(5):665-70.
70. Seitz O, Schürmann C, Hermes N, Müller E, Pfeilschifter J, Frank S et al. Wound healing in mice with high-fat diet- or ob gene-induced diabetes-obesity syndromes: a comparative study. *Exp Diabetes Res* 2010;2010:476969.
71. Qi W, Yang C, Dai Z, Che D, Feng J, Mao Y et al. High levels of pigment epithelium-derived factor in diabetes impair wound healing through suppression of Wnt signaling. *Diabetes* 2015;64(4):1407-19.
72. Isidori AM, Venneri MA, Fiore D. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1235-1246.
73. Hellberg C, Ostman A, Heldin CH. PDGF and vessel maturation. *Recent Results Cancer Res* 2010;180:103-14.
74. Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF, Singh J. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem.* 2004;261(1-2):137-42.
75. Fischer TW, Slominski A., Zmijewski M.A., Reiter R.J. Paus R. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp. Dermatol* 2008;17:713-30.
76. Gümüş P, Buduneli N., Cetinkalp S. et al. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study. *J. Periodontol* 2009;80:1440-6.
77. Costa PP, Trevisan G.L., Macedo G.O. et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J. Periodontol* 2010;81:384-91.

78. Shah A, Wollak C, Shah JB. Wound Measurement Techniques: Comparing the Use of Ruler Method, 2D Imaging and 3D Scanner. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2015;5(3):52-7.
79. Chang AC, Dearman B, Greenwood JE. A comparison of wound area measurement techniques: visitrak versus photography. *Eplasty* 2011;11:e18.
80. Bilgin M, Güneş UY. A comparison of 3 wound measurement techniques: effects of pressure ulcer size and shape. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2013;40(6):590-3.
81. Shenoy KV, Baliga M, Mahajan S, Ramesh KV. The Effects of Topical Hemocoagulase Solution on the Healing Process of Post-extraction Wounds: A Split Mouth Design. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(3):586-93.
82. Cukjati D, Rebersek S, Miklavcic D. A reliable method of determining wound healing rate. *Med Biol Eng Comput* 2001;39(2):263-71.
83. Vidal A, Mendieta Zerón H, Giacaman I, Camarillo Romero MD, López SP, Meza Trillo LE et al. A Simple Mathematical Model for Wound Closure Evaluation. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2016;7(1-3):40-49.
84. Freyd M. The graphic rating scale. *J Educ Psychol* 1923;14:83–102.
85. Bond MR, Pilowsky I. Subjective assessment of pain and its relationship to the administration of analgesics in patients with advanced cancer. *J Psychosom Res* 1966;10:203–8.
86. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain* 2016;13:67-75
87. Meyer K, Palmer JW. The Polysaccharide of the Vitreous Humor. *J. Biol. Chem* 1934; 107:629–34.
88. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(4):572-582.
89. Wang Y, Cai LQ, Nugraha B, Gao Y, Leo HL. Current hydrogel solutions for repairing and regeneration of complex tissues. *Curr Med Chem* 2014;21(22):2480-96.

90. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol* 2008; 26: 106-22.
91. Reed MJ, Damodarasamy M, Chan CK, Johnson MN, Wight TN, Vernon RB. Cleavage of hyaluronan is impaired in aged dermal wounds. *Matrix Biol* 2013;32:45–51.
92. Nakamura K, Yokohama S, Yoneda M, Okamoto S, Tamaki Y, Ito T, et al. High, but not low, molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice. *J Gastroenterol* 2004;39:346–54.
93. Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Myakishev-Rempel M, Abulaeva J, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 2013;499:346–9.
94. Li L, Asteriou T, Bernert B, Heldin CH, Heldin P. Growth factor regulation of hyaluronan synthesis and degradation in humandermal fibroblasts: importance of hyaluronan for the mitogenic response of PDGF-BB. *Biochem J* 2007;404:327-36.
95. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen* 2014;22(5):579-93.
96. Hascall VC, Majors AK, De La Motte CA, Evanko SP, Wang A, Drazba JA, et al. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta* 2004;1673:3–12.
97. Monslow J, Sato N, Mack JA, Maytin EV. Wounding-induced synthesis of hyaluronic acid in organotypic epidermal cultures requires the release of heparin-binding EGF and activation of the EGFR. *J Invest Dermatol* 2009;129:2046–58.
98. Stern R, Shuster S, Neudecker BA, Formby B. Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44:the Warburg effect revisited. *Exp Cell Res* 2002;276: 24-31.
99. Shirali AC, Goldstein DR. Activation of the innate immune system by the endogenous ligand hyaluronan. *Curr Opin OrganTransplant* 2008;13:20-5.
100. De la Motte C, Nigro J, Vasanji A, Rho H, Kessler S, Bandyopadhyay S, et al. Platelet-derived hyaluronidase 2 cleaves hyaluronan into fragments that trigger

monocytemediated production of proinflammatory cytokines and chemokines. *Am J Pathol* 2009;174:2254-64.

101. Teder P, Heldin P. Mechanism of impaired local hyaluronan turnover in bleomycin-induced lung injury in rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17: 76-85.,

102. Lennon FE, Singleton PA. Hyaluronan regulation of vascular integrity. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:200-13.

103. Ghosh K, Ren XD, Shu XZ, Prestwich GD, Clark RA. Fibronectin functional domains coupled to hyaluronan stimulate adult human dermal fibroblast responses critical for wound healing. *Tissue Eng* 2006;12:601-13.

104. Meran S, Thomas DW, Stephens P, Enoch S, Martin J, Steadman R, et al. Hyaluronan facilitates transforming growth factor- β 1-mediated fibroblast proliferation. *J Biol Chem* 2008;283: 6530–45.

105. Yevdokimova NY, Podpryatov SE. Hyaluronic acid production and CD44 expression in cultured dermal fibroblasts of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with and without chronic ulcers on the lower extremity. *Wound Repair Regen* 2005;13:181-8.

106. Saranraj P, Naidu MA. Hyaluronic Acid Production and its Applications - A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives* 2013;4(5):853-9.

107. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(12):2022-41.

108. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(6):611-9.

109. Reed MJ, Damodarasamy M, Chan CK, Johnson MN, Wight TN, Vernon RB. Cleavage of hyaluronan is impaired in ageddermal wounds. *Matrix Biol* 2013;32:45-51.

110. Dalmedico MM, Meier MJ, Felix JV, Pott FS, Petz Fde F, Santos MC. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50(3):522-8.

111. Chang YL, Lo YJ, Feng SW, Huang YC, Tsai HY, Lin CT. Improvements Using Hyaluronic Acid and Hydroxyapatite/Beta-Tricalcium Phosphate in Combination: An Animal Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8301624.
112. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int*. 2005;36(7-8):531-8.
113. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2015;42(3):236-46.
114. Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmabhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel ®) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. *Oral Health Dent Manag* 2014;13(3):779-85.
115. Casale M, Moffa A, Vella P, Rinaldi V, Lopez MA, Grimaldi V, Salvinelli F. Systematic review: the efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31(4 Suppl 2):63-69.
116. Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul SI, Jentsch H. Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2013;84(7):941-9.
117. Vokruka S, Skardova J, Hruskova R, Kabatova-MAxova K, Svoboda T, Bystricka E, Steinerova K, Koza V. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) onj oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogenic stem cells transplantation. *Med Sci Monit* 2011;17(10):572-576.
118. Polepalle T, Srinivas M, Swamy N, Aluru S, Chakrapani S, Chowdary BA. Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19(1):37-42.
119. Rajan P, Baramappa R, Rao NM, Pavaluri AK, P I, Rahaman SM. Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trail. *J Clin Diagn Res* 2014;8(12):11-4.

120. Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F et al. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol* 2002;17(3):747-53.
121. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int.* 2013;44(3):231-40.
122. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1229-36.
123. Yilmaz N, Demirtas N, Kazancioglu HO, Bayer S, Acar AH, Mihmanli A. The efficacy of hyaluronic acid in postextraction sockets of impacted third molars: A pilot study. *Niger J Clin Pract* 2017;20(12):1626-31.
124. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, Tanyeri H. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(11):1399-403.
125. Romeo U, Libotte F, Palaia G, Galanakis A, Gaimari G, Tenore G et al. Oral soft tissue wound healing after laser surgery with or without a pool of amino acids and sodium hyaluronate: a randomized clinical study. *Photomed Laser Surg* 2014;32(1):10-6.
126. Bayoumi AM, Jan A, Al-Amoudi W, Shakir M. The Effects of Using Hyaluronic Acid on the Extraction Sockets. *International Journal of Dentistry and Oral Health* 2015;2(1):1-5.
127. Kumar R, Srinivas M, Pai J, Suragimath G, Prasad K, Polepalle T. Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18(6):746-50.
128. Alcântara CEP, Castro MAA, Noronha MS, Martins-Junior PA, Mendes RM, Caliarì MV et al. Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: a randomized triple-blind clinical trial. *Braz Oral Res* 2018;32:e84.

129. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci* 2009;6(2):65-71.
130. Schwatz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(2): 204-211.
131. Mohammad HM, Al-Ghaban N. The effects of hyaluronic acid on bone-implant interface in rabbits (immunohistochemical study for TNF- α). *International Journal of Advanced Biological Research* 2017;7(4):733-738.
132. Yazan M, Kocyigit ID, Atil F, Tekin U, Gonen ZB, Onder ME. Effect of hyaluronic acid on the osseointegration of dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019;57(1):53-57.
133. Lopez MA, Manzulli N, D'Angelo A, Lauritano D, Papalia R, Candotto V. The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of peri-implantitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4 Suppl 2):123-7.
134. Bates-Jensen BM, Vredevoe, D, Brecht ML. Validity and reliability of the Pressure Sore Status Tool. *Decubitus* 1992;5(6):20-28.
135. Harris C, Bates-Jensen B, Parslow N, Raizman R, Singh M, Ketchen R. Bates-Jensen wound assessment tool: pictorial guide validation project. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2010;37(3):253-9.
136. Mohafez H, Ahmad SA, Roohi SA, Hadizadeh M. Wound Healing Assessment Using Digital Photography:A Review. *Journal of Biomedical Engineering and Medical Imaging* 2016;3(5):1-13.
137. Palaia G, Tenore G, Tribolati L, Russo C, Gaimari G, Del Vecchio A et al. Evaluation of wound healing and postoperative pain after oral mucosa laser biopsy with the aid of compound with chlorhexidine and sodium hyaluronate: a randomized double blind clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2018 Oct 30. doi: 10.1007/s00784-018-2735-0.

138. Constantine RS, Bills JD, Lavery LA, Davis KE. Validation of a laser-assisted wound measurement device in a wound healing model. *Int Wound J*. 2016;13(5):614-8.
139. Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J*. 2014;11(2):159-63.
140. Zhao JY, Chai JK, Song HF, Zhang J, Xu MH, Liang YD. Influence of hyaluronic acid on wound healing using composite porcine acellular dermal matrix grafts and autologous skin in rabbits. *Int Wound J*. 2013;10(5):562-72.
141. Longinotti C. The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review. *Burns Trauma*. 2014;2(4):162-8.
142. Aslan M, Simsek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl*. 2006;20(3):209-20.
143. Gocmen G, Aktop S, Tüzüner B, Goker B, Yarat A. Effects of hyaluronic acid on bleeding following third molar extraction. *J Appl Oral Sci*. 2017; 25(2):211-216.
144. Afat IM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: A prospective clinical study. *J Craniomaxillofac Surg* 2019;47(2):280-6.
145. Shuborna NS, Chaiyasamut T, Sakdajeyont W, Vorakulpipat C, Rojvanakarn M, Wongsirichat N. Generation of novel hyaluronic acid biomaterials for study of pain in third molar intervention: a review. *J Dent Anesth Pain Med*. 2019;19(1):11-9.
146. Dunphy JE. Wound healing. *Surg Clin North Am* 1978;wound58:907–16.
147. Dunphy JE, Udupa KN. Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wounds. *N Engl J Med* 1955; 253:847–51.
148. Al-Bayat F, Abdulla M, Abu-Hassan I, Masud M. Wound healing potential by hyaluronate gel in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scientific research and essays* 2010;5(18):2756-60.

149. Abdalla S, Makhul G, Duong M, Chiu RC, Cecere R. Hyaluronan acid base hydrogel induces neovascularization and improves cardiac function in a rat model of myocardial infraction. *Interact Cardiovasc Thorac surgery* 2013;17:767-72.
150. Galli F, Zuffetti F, Capelli M, Fumagalli L, Parenti A, Testori T et al. Hyaluronic acid to improve healing of surgical incisions in the oral cavity: a pilot multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2008;1(3):199-206.
151. Chang X, Yamada R, Yamamoto K. Inhibition of antithrombin by hyaluronic acid may be involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(2):268-73.
152. Basora JF, Fernandez R, Gonzalez M, Adorno J. A case of diffuse alveolar hemorrhage associated with hyaluronic acid dermal fillers. *Am J Case Rep* 2014;15:199-202.
153. Das A, Neher JO, Safranek S. Clinical inquiries. Do hyaluronic acid injections relieve OA knee pain? *J Fam Pract* 2009;58:281c-e.
154. Hancı D, Altun H. Effectiveness of hyaluronic acid in post-tonsillectomy pain relief and wound healing: A prospective, double-blind, controlled clinical study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1388-92.
155. Dubovina D, Mihalović B, Bukumirić Z, Vlahović Z, Miladinović M, Miković N et al. The use of hyaluronic and aminocaproic acid in the treatment of alveolar osteitis. *Vojnosanint Pregl* 2016;73(11):1010-5.
156. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2010;7(4):260-73.
157. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:918267.
158. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care* 2011;34:Suppl 2:S285-90.

159. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:56.
160. Yamano S, Kuo WP, Sukotjo C. Downregulated gene expression of TGF- β s in diabetic oral wound healing. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41(2):e42-8.
161. Devlin H, Garland H, Sloan P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(9):1087-91.
162. Huang S, Dang H, Huynh W, Sambrook PJ, Goss AN. The healing of dental extraction sockets in patients with Type 2 diabetes on oral hypoglycaemics: a prospective cohort. *Aust Dent J* 2013;58(1):89-93.
163. Hassan S, Shah A, Hakim T, Farooq S. The Healing of Dental Extraction Sockets In Patients with Type 2 Diabetes on Oral Hypoglycaemics: A Prospective Study. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2015;2(5):1258-61.
164. Karbassi MHA, Salehi R, Kheirollahi K, Targhi MG, Sadrabad MJ, Yousefipour B. The Relationship between Socket Blood Sugar and Post-Extraction Complications in Type II Diabetic and Non-Diabetic Patients. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2015;7(5):12-9.
165. Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. *Bosn J Basic Med Sci* 2010;10(3):186-91.
166. Barasch A, Safford MM, Litaker MS, Gilbert GH. Risk factors for oral postoperative infection in patients with diabetes. *Spec Care Dentist* 2008;28(4):159-66.
167. Ramu C, Padmanabhan TV. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice-review. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012;2(9):749-54.
168. Tagliabue A, Rappuoli R. Changing Priorities in Vaccinology: Antibiotic Resistance Moving to the Top. *Front Immunol* 2018 30;9:1068.

BIOGRAFIJA

Mr sc. Saša Marin je rođen 14.05.1980. godine, u Rozenhajmu, Njemačka. Osnovnu školu "Dositej Obradović" je završio 1995. godine kao nosilac diplome "Vuk Karadžić", a banjalučku Gimnaziju je završio 1999. godine sa prosjekom 5,0. Medicinski fakultet, Studijski program stomatologija, je završio 24.05.2006. godine sa prosječnom ocjenom 9,24 kao "Student generacije". Dobitnik je stipendije "Mihajlo Pupin" za najbolje studente 2002. godine, njemačke "DAAD" stipendije 2009. godine, švajcarske "ITI" stipendije 2017. godine.

Postdiplomski studij je završio sa prosječnom ocjenom 10,00, a magistarski rad pod nazivom "Ispitivanje učestalosti i vrste oralnohirurških oboljenja stanovništva Banja Luke na osnovu ortopantomograma" je odbranio 30.6.2011. godine.

Specijalistički ispit iz oralne hirurgije je položio 17.05.2013. godine i time stekao zvanje specijaliste oralne hirurgije.

Obrazovanje je nastavio 2014. godine na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Debrecinu iz oblasti matičnih ćelija. Proveo je godinu dana (2017-2018) na Klinici za Dentalnu medicinu, Univerziteta u Gracu, kao prvi kandidat iz Bosne i Hercegovine kojeg su implantološko udruženje "ITI" i firma "Straumann" nagradili usavršavanjem iz oblasti implantologije.

U zvanje asistenta na Katedri za oralnu hirurgiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci je biran 2008. godine, a u zvanje višeg asistenta 2011. godine.

Član je Komore doktora stomatologije Republike Srpske i Austrijskog implantološkog udruženja. Učestvovao je na brojnim naučnim skupovima i stručnim skupovima i autor je nekoliko naučnih radova u naučnim časopisima sa impakt faktorom.

Изјава 2

Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом
„Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих
од diabetes mellitusa тип 2".

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступном.

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

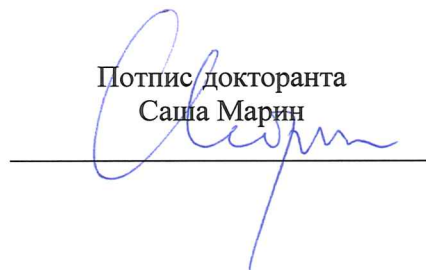
Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у
Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце
Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

- ☐ Ауторство
- ☐ Ауторство – некомерцијално
- ☒ Ауторство – некомерцијално – без прераде
- ☐ Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима
- ☐ Ауторство – без прераде
- ☐ Ауторство – дијелити под истим условима

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

У Бањој Луци, дана 05.07.2019. године

Потпис докторанта
Саша Марин



Изјава 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем
да је докторска дисертација

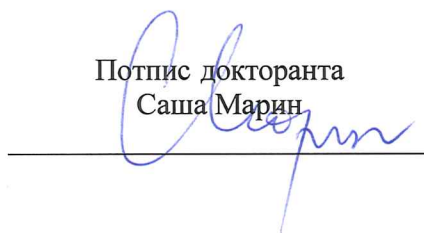
Наслов рада „Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих од diabetes mellitusa тип 2".

Наслов рада на енглеском језику The effect of hyaluronic acid on post-extraction wound healing in patients with diabetes mellitus type 2

- ☒ резултат сопственог истраживачког рада,
- ☒ да докторска дисертација, у цјелини или у дијеловима, 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.

У Бањој Луци, дана 05.07.2019. године

Потпис докторанта
Саша Марин



Изјава 3

Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора: Саша Марин

Наслов рада: „Утицај хијалуронске киселине на заостање постекстракционих рана код особа обољелих од diabetes mellitusa тип 2"

Ментор: Проф. др Срећко Селаковић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској верзији коју сам предао за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, дана 05.07.2019. године

Потпис докторанта
Саша Марин

