



**УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ” -
СКОПЈЕ
- СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ -
(Магистерски студии)**

Д-р Јасмин Фидоски

**ПРОЦЕНА НА КЛИНИЧКАТА ЕФИКАСНОСТ ОД
УПОТРЕБАТА НА НАНО-ЕМУЛЗИЈА/ГЕЛ КАЈ ОРАЛНО-
ХИРУРШКИ МЕКО-ТКИВНИ РАНИ**

- МАГИСТЕРСКИ ТРУД -

Ментор
Проф. Д-р Алберто Бенедети

Скопје, Мај 2017



**UNIVERSITY "SS. CYRIL AND METHODIUS" –
SKOPJE
- FACULTY OF DENTAL MEDICINE -
(Master Studies)**

Dr. Jasmin Fidoski

**ASSESTMENT OF THE CLINICAL EFFICIENCY FROM THE
USE OF NANO-EMULSION/GEL IN ORAL SURGERY SOFT
TISSUE WOUNDS**

- MASTER'S THESIS -

Supervisor

Prof. Dr. Alberto Benedetti

Skopje, May 2017

СОДРЖИНА

Вовед.....	4
Преглед од литературата.....	8
Цели на трудот.....	15
Материјал и методи.....	17
Резултати.....	32
Дискусија.....	53
Заклучок.....	59
Референци.....	61

1. ВОВЕД

Раните во оралната празнина се многу честа појава и се предизвикани од траума или како резултат на хируршка интервенција.

Здравувањето на меките ткива во оралната празнина се одвива по истите принципи и стадиуми како и во останатите делови на човечкото тело (на пример, како во кожата). Клинички гледано, зараснувањето на орално-мукозните рани се разликува од зараснувањето на кожните рани по брзината со која тој процес се одвива како и по тоа што во неа многу ретко настанува сврзно–ткивна лузна. Причината најверојатно лежи во тоа што при зараснувањето на раните во оралната празнина присутна е редуцирана инфламација која произлегува од побрзата клеточна пролиферација и побрзата миграција^(1,2). Второ, оралната мукоза е мошно високо васкуларизирана⁽³⁾. Влажната средина во оралната празнина исто така има големо влијание во зараснувањето. Точниот механизам сеуште не се знае, но се смета дека влажната атмосфера во оралната празнина не дозволува да дојде до дехидратација на клетките. Влажната средина овозможува реепитализацијата да биде уште побрза. Исто така доводот на нутритивенти и кислород е многу подобар во влажна средина⁽⁴⁾. Плунката не само што ја креира влажната средина во устата таа содржи некои протеини и пептиди коишто го засилуваат зараснувањето на раните директно или индиректно^(5,6).

Стратифицираниот епител од мукозата (кој што содржи и до 20 слоја на кератоноцити) претставува многу важна бариера помеѓу надворешната средина и организмот⁽⁷⁾, а исто така ја регулира и функцијата и интегритетот на сврзното ткиво под него.

Процесот на заздравување на раните е специфичен биолошки процес поврзан со општиот феномен на раст и ткивна регенерација. Тој се

карактеризира со формирање на гранулационо ткиво кое се состои од инфламаторни клетки, ново формирани крвни садови и фибробласти кои се наоѓаат во колагениот екстрацелуларен матрикс. Критични моменти при овој процес се реепителизацијата, ангиогенезата и депонирањето на екстрацелуларниот матрикс⁽⁸⁾.

Заздравувањето на раните е резултат на сложени биохемиски и клеточни интеракции и зависи од повеќе фактори кои генерално може да се поделат на општи и локални⁽¹⁾.

Најчестите проблеми при зараснувањето на раните се: одложена епителизација, аберантна синтеза на матриксот, редуцирана васкуларизација како и појавата на бактериски инфекции. При секоја од овие секвенци може да дојде до патолошки одговор којшто доведува до фиброза или хронични улцерации.

Колагенот претставува главна компонента на екстрацелуларното ткиво.

Процесот на заздравување на рани се одвива во повеќе фази. Во инфламаторната фаза при зараснувањето на раните една од првите линии на одбрана е миграција на полиморфонуклеарите коишто го лоцираат, препознаваат, фагоцитираат, убиваат и го дигестираат микроорганизмот и на крај го елиминираат дебрисот. Овие клетки преку респираторното дишење продуцираат супероксиди од кислородот (како што се водород пероксид, супероксид и хидроксил) за кои што е познато дека се одлучувачки при одбраната од бактериите и другите патогени. Вишокот на овие агенси може да доведе до ткивно оштетување ако тие ги надминат природните антиоксиданси во домаќинот како што е каталазата, супероксид димутазата и глутатион пероксидаза. Антиоксидантите го спречуваат дејството на слободните радикали и со тоа го превенираат оштетувањето на клетките и ткивата и на тој начин го забрзуваат зараснувањето на инфицираните и неинфицираните рани.

Витамиот Ц е органска супстанција која е растворлива во вода и која не се синтентизира во човечкото тело и заради тоа таа мора дневно да се внесува преку исхраната. Витаминаот Ц е вклучен во зараснувањето на раните како и во

продукцијата на колаген преку превенција на оксидацијата на лизил и пролил-хидроксилазата. Тој исто така има значителен антиоксидативен потенцијал.

Примарната функција на Витаминот Е во телото е антиоксидантна. Тој е есенцијален за зачувување на интегритетот на клеточната мембрана (ја превенира липидната пероксидација).

Прополисот е пчелин продукт кој содржи многу антиоксиданти. Неговото второ име е пчелин лепак.

Целта на употребата на најразлични терапевтски или помошни средства при заздравувањето на раните е да се контролираат знаците на инфламацијата, но условите кои владеат во оралната празнина се неповолни и специфични за нив. Поради влажната средина адхезијата на средствата е отежната како и транспортот на активните супстанции/лекови/. Некои од современите средства имаат добра ретенција, но нивната способност за брзо ослободување на активната супстанција е лимитирана. Многу од супстанциите кои тие ги содржат имаат доста негативни /несакани/ особини како со својот состав така и со своето дејство.

Во последниве 10 години значителен развој бележи Нанотехнологијата - таа ќе го донесе човештвото во комплетно нова ера на неговиот развој. Преку неа ќе се создадат сосема нови терапевтски опции. Наноматеријалите содржат партикли кои многу брзо може да бидат ресорбирани и доставени до раната. За медицинска употреба овие активни супстанции ако бидат употребени во својата нано – форма мора да бидат биокомпатибилни. Со нивна употреба може да бидат елиминирани недостатоците на сите производи кои досега се користеле во третманот на раните во оралната празнина. Во медицината постојат бројни обиди да се обезбеди квалитетен нано – носач за достава на лековите.

Со употребата на антиоксидантите може да се контролира оксидативниот стрес при зараснувањето на раните и веројатно така може да се забрза самото зараснување. Антиоксидантната терапија се наоѓа во зародиш и претставува најнов и најсовремен пристап во терапијата на раните.

Антиоксидативната активност на некои продукти кои се во форма на гелови може да се изведе со нивна екстракција во вода и етанол и со одредување на нивниот куприк (cupric – бакар 2) јон редуцирачки антиоксидативен капацитет или т.н. CUPRAC тест. Основа на овој тест е формирање на хромофор Бакар Плус неокупроин хелат како резултат на редокс реакција на антиоксидантите со Бакар 2 плус неокупроин. Вредностите на CUPRAC се изразуваат во микромоли од тролокс еквиваленти на грам тежина ($\mu\text{mol T}\cdot\text{g}^{-1}$).

Производите кои се развиени на база на нанотехнологијата и кои содржат антиоксиданти можно е да се користат како одлични адјувантни средства при зараснувањето на раните.

Единствен таков продукт во светот денеска е НБФ ГИНГИВАЛ ГЕЛ (NBF GINGIVAL GEL®). Тој содржи витамин Ц, витамин Е и прополис во форма на наноемулзија.

Отсуството на комплетирани и објавени студии за неговата клиничка примена претставува одлична можност за да се анализира ефикасноста на овој гел при зараснувањето на орално – хируршките рани.

2. ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА

Третманот на акутните и хроничните рани била посебна медицинска специјалност во античкиот свет – се користеле најразлични хербални екстракти или мед. Најстарите податоци се најдени на глиените плочки од Месопотамија кои потекнуваат од 2500 години пред нашата ера⁽⁹⁾. Во кинеската медицина се користеле и гази со свила⁽¹⁰⁾.

Завојните материјали се користат по орално хирушките интервенции за да се редуцира пост оперативната болка, да се забрза заздравувањето и да се превенира инфекцијата^(11,12).

Но, тие може да имаат и штетни ефекти врз оралното ткиво. Регистрирани се оштетувања на нервите, локални ткивни реакции и токсичност⁽¹³⁾. Затоа е многу важно да се знае нивниот состав, нивната употреба и можноста тие да предизвикаат несакани реакции.

Најчесто користени завојни материјали во оралната хирургија се: оксидирана и регенерирана целулоза (пример Surgicel) – која може да предизвика потенцијални неуротоксични ефекти⁽¹³⁾, потоа Вајтхедов лак - неуротоксичност⁽¹³⁾, Карноиев раствор - неуротоксичност⁽¹³⁾, бизмут јодоформ парафински пасти - токсичност^(13,14), цинк-оксидни завои во форма на пасти или цементи коишто можат да содржат еугенол (предизвикуваат алергии и цитотоксичност⁽¹⁵⁾ и инфламаторни реакции⁽¹⁶⁾, алвожил - инфламаторни реакции⁽¹⁷⁾.

Направени се обиди со додавање на најразлични супстанции да се забрза и да се моделира заздравувањето на орално хирушките рани како на пример прополис^(18,19,20).

Прополисот покажува моќни локални антибиотски и антифунгални својства⁽²¹⁾.

Прополисот исто така покажува имуно – модулаторен ефект и имуно – стимулаторен ефект^(22,23,24).

Најновите испитувања во стоматологијата покажуваат дека прополисот може активно да влијае на заштита против дентален кариес и други видови на орални заболувања како резултат на неговите антимицробни својства⁽²⁵⁾.

Тој се употребува за третман на разни ранички во усната шуплина⁽²⁶⁾. Тие заклучиле дека водичките за уста кои содржат прополис го засилуваат репарирањето на интра – букалните хируршки рани и поседуваат аналгетични и анти – инфламаторни ефекти.

Прополисот може да се користи и за иригација на коренските канали при ендодонтски третман на забите⁽²⁷⁾.

Активните состојки во прополисот се флавоноидите, фенолните киселини и нивните естри⁽²⁸⁻³⁰⁾. Покажано е дека ти го забрзуваат зараснувањето на раните и дека го намалуваат оксидативниот стрес^(30,31).

Прополисот бил користен од страна на египќаните и грците. Хипократ, основачот на модерната медицина го користел за здравување на улцерите и афтите во устата. Зборот прополис (руски пеницилин) потекнува од два грчки збора: “рго” – пред, и “polis” – град или во комплетен превод “чувар на градот“⁽³²⁾.

Прополисот има одлична биокомпатибилност⁽³³⁾.

Во природата или на собна температура тој претставува леплива супстанција која станува цврста и кршлива на пониска температура, се состои од смола и балсам (50 – 70%), есенцијални масла и восок (30 – 50 %), полен (5 – 10%) и останати состојки како што се аминокиселини, минерали, витамин А, Б комплекс, витамин Е, и високо биоактивна супстанција позната како биофлавоноид (Витамин П), феноли и ароматични состојки⁽³⁴⁾.

Флавоноидите како растителни состојки имаат антибактериски, антифунгални, антивирусни, антиоксидантни и антиинфламаторни особини⁽²¹⁾. Прополисот е високо ефикасен против грам позитивни бактерии особено спрема стафилококус ауреус⁽³⁵⁾ како и против грам негативни бактерии – салмонела⁽³⁶⁾.

Ефектот на прополисот врз растот и активноста на гликозил трансферазата кај стрептококите била нотирана ин витро и ин виво од страна на Кору и соработниците. Во 2007 година го нотирале антибактерискиот ефект против одредени анаеробни орални патогени како што се *Peptostreptococcus anaerobius*, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinomyces naeslundii*, *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Veillonella parvula* и тие заклучиле дека антибактерискиот ефект се должи на присуството на флавоноиди и ароматични состојки како што е кафеичната киселина⁽³⁷⁾.

Антиоксидантниот потенцијал на прополисот бил нотиран од страна на Крол и неговите соработници⁽³⁸⁾.

Според Eshwar Shruthi и неговите соработници како и сите пчелни продукти и кон прополисот може да постои алергија. Причината е кафеичната киселина. Претпазливост е потребна кога тој се потребува од страна на бремени жени, лица алергични на увод од пчели како и болни од астма⁽³⁹⁾.

Витамините Ц и Е се познати елементи со значајни анти – оксидациони својства штитејќи го телото од т.н оксидационен стрес. Витаминот Ц е има големо влијание врз имуниот систем, го стимулира активирањето на фагоцитите и нивната продукција на цитокини и лимфоцити со што директно влијае на одбраната на организмот⁽⁴⁰⁾.

Тој е исто така кофактор во најмалку осум ензимски реакции вклучувајќи неколку реакции на колагена синтеза, а со тоа директно влијае на зараснување на раната и превенира крварење од капиларите. Така да витаминот Ц има мошне поволен ефект во постоперативниот третман на раните⁽⁴¹⁾.

Витаминот Е го скратува процесот на реепителизација⁽⁴²⁾.

Со комбинирање на овие три материи би требало нивните ефекти да бидат потенцирани. Посебно за Витаминот Ц и Витаминот Е, бидејќи е демонстрирано дека тие делуваат синергистично како антиоксиданти. Така да топикалната примена на Л – аскорбинска киселина и Д – токоферол дава четири пати посилна заштита против УВ – индуцирана еритема, во споредба со два пати повисоката заштита кога витамините се користат посебно^(43,44).

Според Boateng и соработниците со самиот почеток на модерната хирургија настанува крупен исчекор во лечењето на раните. Традиционалните средства кои се користат во третманот на раните опфаќаат локално аплицирани течности или полутечни формулаци како и суви завои. Овие средства кои сеуште се користат имаат повеќе недостатоци. На пример: многу малата способност да останат на местото на апликација бидејќи абсорбираат голема количина од флуидот кој е присутен во раните, ги губат своите реолошки карактеристики и не може да се задржат на местото на апликацијата. Модерните средства кои се користат при третманот на раните ги надминуваат овие проблеми – тие имаат способност да ретенираат многу подобро на местото на апликација и да овозможат оптимална влажност и со тоа да го фаворизираат зараснувањето на раните. Во оваа група спаѓаат хидроколоидите, алгинатите и хидрогеловите кои во новите производи се присутни во форма на гелови, тенки филмови или ресорбливи фолии⁽⁴⁵⁾.

Концептот на мукоадхезија за првпат се појавува во 80-тите години од минатиот век и таа е дефинирана како адхезија помеѓу два материјали, од којшто барем еден е мукозна површина⁽⁴⁶⁾.

Поимот Нано – емулзија претставува термодинамичко стабилен изотропен систем на две нерастворливи супстанции во која партиклите на дисперзионата фаза се со големина од 50 – 100 нанометри. Таа има доста поголема слободна енергија во однос на макро – емулзиите и тоа ја прави одличен транспортен систем⁽⁴⁷⁾.

Испитувана е нано – емулзија која содржела рисперидон и нејзината способност да го достави лекот до мозокот преку носот. Биле анализирани составот на лековите, рН, големината на глобулите и зета потенцијалот.

Студијата покажала дека се добил повисок транспорт на рисперидонот во мозокот на глувците⁽⁴⁸⁾.

In Vitro и In vivo студиите демонстрирале дека комбинацијата на витамин Ц, витамин Е и прополис има добар антибактериски ефект посебно во однос на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, таа сигнификантно го намалува нивото на инфламаторни цитокини, на едемот како и тоа дека го зголемува виабилитетот на фибробластите. Тоа значи дека нано – емулзијата е ефективна во заштитата на гингивата како и при третманот на гингивалните болести⁽⁴⁹⁾. Исто така постои студија во која е покажана одличната ефикасност добиена со употребата на нано-емулзионен гел во третманот на гингивални лезии без да се користат антибиотици или било какви средства за испирање⁽⁵⁰⁾.

Испитувањата при кои се споредувала муко-адхезивноста на неколку емулгела (гелови во кои бил додаден микро-емулзионен систем) со или без прополис или со или без Витамин Ц и Е покажале дека геловите кои содржат прополис со витамини поседуваат највисока мукоадхезивност⁽⁵¹⁾.

Последните студии за нанотехнологијата јасно покажуваат дека многу механички и биолошки својства на материјалите се менуваат кога тие се произведени во нано-димензии. На пример: нано-партиклите пенетрираат во клетките многу поефикасно во однос на кога се со нормални димензии, некои имаат посилни биолошки особини, па дури и комплетно различни во однос на партиклите кои се со иста хемиска природа, а се со нормални димензии^(52,53).

Постојат повеќе начини за да се анализира интеракцијата помеѓу муцинот и муко-адхезивните системи како и да се измери мукоадхезивниот потенцијал на различните терапевтски средства⁽⁵⁴⁾.

Еден од можните пристапи е да се одреди адхезивната сила помеѓу биополимерот и атачираниот субстрат. Тоа може да се одреди преку мерење на силата потребна да деатачираат двата системи преку апликација на надворешна сила во форма на влечење, притисок или одлепување⁽⁵⁵⁾.

Додавање на целулоза овозможува побавно ослободување на терапевтската супстанција од мукоадхезивните гелови⁽⁵⁶⁾.

In vitro студиите покажуваат дека геловите кои содржат карбоксиметилцелулоза имаат значително повисока мукоадхезивност во однос на геловите кои содржат метилцелулоза⁽⁵⁷⁾.

Евалуацијата на заздравувањето на орално-хируршките рани било правено со помош на Индексот на заздравување по Landry, Turnbull and Howley^(58,59,60). Други автори користеле друг индекс (користејќи Linkert тип означување на вредности)⁽⁶¹⁾.

НБФ ГИНГИВАЛ ГЕЛ (NBF GINGIVAL GEL®) е високо функционален Нано-Био фузионерен гел, создаден за прв пат со нова технологија наречена Нано-Био фузиона која претставува спој на две врвни технологии (од една страна - нанотехнологијата, а од друга страна - медицинската биотехнологија).

Овој гел и технологија се развиени од страна на NanoCureTech институтот кој е формиран во 2007. НБФ ГИНГИВАЛ ГЕЛ-от во себе содржи патентирана и за првпат во светот создадена високо биокompatibilна НАНО-ЕМУЛЗИЈА од стабилен и активен нано-витамин Ц, екстракт од прополис и нано-витамин Е.⁽⁶²⁾

Сурас методот е развиен од страна на група турски хемичари под водство на Проф. Д-р Решат Апак.⁽⁶³⁾

Бидејќи употребената технологија при производството на нано-емулзијата на многу едноставен начин го решава проблемот со мукоадхезивноста (наноемулзијата како слабо позитивно наелектризирана лесно адхерира на негативно наелектризираната орална мукоза) може да се очекува дека НБФ гелот претставува зачеток на една нова генерација терапевтски средства во стоматологијата, а посебно во третманот на раните.

Нано-витамините Ц и Е се материи кои имаат значителни антиоксидативни дејства. Прополисот покажува антимикробни и анти-

инфламаторни ефекти. Поради тоа е очекувано НБФ гелот да демонстрира одлична терапевтска ефикасност .

Адхезивната технологија која е употребена во овој гел како и неговиот состав значително би моожела да го подобри и забрза постоперативното зараснување на раните, да ја превенира појавата на компликациите кои може да настанат и на крајот да ја намали цената на постоперативниот третман на раните при орално-хируршките интервенции.

Употребата на овој гел би придонела за многу повисок постоперативен комфорт на орално–хируршките и воопшто стоматолшките пациенти и таа би требала да биде прифатена како стандардна процедура во постоперативниот протокол по секоја орално–хируршка интервенција.

3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Следејќи и анализирајќи го развојот на средствата кои денес се достапни и се користат во третманот при зараснувањето на раните во оралната празнина како и на можностите и потенцијалот на новите нано технологии, а во оскудност во светски рамки на релевантни податоци за ефикасноста од примена на првиот нано-антиоксидантен гел, **главна цел** при нашето истражување беше **да се направи евалуација на ефектите од употребата на нано-емулзионен гел при заздравувањето на орално-хируршки рани на меките ткива во оралната празнина.**

При тоа специфично:

- се анализираше и евалуираше терапевскиот потенцијал на биокompatибилен гел (Тип 1) кој содржи нано-емулзија од витамин Ц, витамин Е и прополис при зараснувањето на меко-ткивните рани во оралната празнина, како и да се одреди зависноста и корелацијата помеѓу ефикасноста на овој гел и зараснувањето на раните,
- се анализираше и евалуираше терапевтскиот потенцијал на биокompatибилен плацебо гел (Тип 2) кој не содржи нано-емулзија од витамин Ц, витамин Е и прополис, при зараснувањето на меко-ткивните рани во оралната празнина како и да се одреди зависноста и корелацијата помеѓу ефикасноста на овој гел и зараснувањето на раните,
- се спореди ефикасноста на овие два гела при зараснувањето на меко-ткивните рани,
- се спореди нивната ефикасност при зараснувањето на меко-ткивните рани во однос на негативна (контролна) група кај која не е применето локално терапевтско средство,
- се измери и спореди антиоксидативниот потенцијал кај двата типа гела.

Реализацијата на поставените цели во овој магистерски труд, имаше со цел да придонесе во разрешување на дилемата во однос на ефикасноста на НБФ гелот при третманот на раните во оралната празнина.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Нултата хипотезата која беше тестирана е дека нема разлика во ефектот на геловите и контролната група во потпомагањето (забрзано зараснување на раните) - параметар кој е предмет на овој труд/студија.

Оваа хипотеза беше тестирана преку клиничка евалуација на ефикасноста на геловите меѓу себе и со контролната група како и преку одредување на антиоксидативниот потенцијал на геловите.

Сите интервенции беа извршени по сите генерални и општо прифатени водечки принципи за изведување на орално-хируршките оперативни зафати.

Во рамките на овој магистерски труд, за реализацијата на поставените цели, на Клиниката за Максило-фацијална хирургија при Стоматолошкиот факултет во Скопје беа проследени вкупно 90 пациенти од обата пола кои ќе ги задоволат критериумите на студијата и кај кои беше извршена комплетно следење и тие беа поделени во неколку различни старосни групи и тоа: до 20 години, од 21 до 30 години, од од 31 до 40 години, од 41 до 50 години, од 51 до 60 години и над 60 години.

Планираната студија беше рандомизирана, контролирана и двојно слепа.

Пациентите со помош на програм рандомизација преку минимизација беа секвенционално поделени во три групи со помош на независно лице кое помагаше во студијата. Значи, рандомизацијата беше направена со помош на минимизација. Големина на примерок не беше направена.

Во текот на испитувањато се опфатија пациенти кај кои беа изведени следниве орално-хируршки интервенции: оперативно отстранување на

бенигни туморски промени, продлабочување на вестибулум, екстракција на импактирани и семи-импактирани заби, егзостози и френулектомии.

Во неа не беа вклучени пациентите ако беше присутен некој од следниве критериуми: пациенти со неконтролиран дијабет, ако постоеше алергија на пчелни производи или убоди како и преосетливост на прополис, бремени жени и доилки, како и присуство на некоја орално-мукозна инфламаторна состојба во устата или ако раната е инфицирана).

Сите пациенти добија детални објаснувања и потпишаа образец за согласност пред да бидат вклучени во студијата.

Кај сите пациенти се земаа анамнестички податоци, се изврши клинички преглед и ако беше потребно и рентген анализа.

ПРОТОКОЛ НА АПЛИКАЦИЈАТА: По сутирањето на хируршките рани гелот беше аплициран користејќи пластичен шприц во тенок филм доволен да ја препокрие раната со нежна масажа во времетраење од 1 минута (се внимаваше местото на апликација да не биде контаминирано со плунка). На сите пациенти им беше даден совет за постоперативна нега. Гелот беше аплициран и од страна на пациентот по три пати дневно до денот на вадење на сутурите. На пациентите им беа дадени усмени инструкции како гелот сами да го аплицираат и тој им беше даден во оригиналната амбалажа туку во посебно припремени мали кутивчиња во различни бои на кои не беше назначено името, составот и функцијата на гелот.

Една група на пациенти беше оставена без апликација на било какво средство и кај нив оставивме раната спонтано да зараснува (посебно беше акцентирано да не користат никакви дополнителни средства за заштита или испирање, водички, чаеви...).

Контроли беа спроведени два пати по поставувањето на сутурите (третиот и седмиот ден кога сутурите беа вадени).

За сутирање беше користен свилен конец.

Секоја рана беше фотографирана по поставувањето на сутурите, на секоја контрола (трет и седми ден).

Исто така беа забележувани и појави на постоперативни компликации (како што се: супурација, фистули, абцеси, инфекции и.т.н.).

Пред почетокот на студијата беше побарана и добиено позитивно мислење од Етичката комисија за стоматолошки ивентигации при Стоматолошкиот факултет во Скопје.

За одредување на состојбата на оралната мукоза односно за следењето на зараснувањето се користеше Индексот на Landry, Turnbull and Howley.

Landry, Turnbull и Howley први опишале индекс со кој квантитативно и квалитативно го мереле степенот на заздравување на раните после парадонтолошки хируршки интервенции. Тие ги анализирале бојата на ткивата по интервенциите во текот на зараснувањето, одговорот на палпација, присуството на гранулационо ткиво, изгледот на инцизионите рабови на раните (присуството на епителизација) и присуството на супурација. Овој индекс може да има 5 квалитативни и квантитативни ознаки и тоа:

- Вредност 1 или мошне слабо зараснување - кога се присутни минимум два или сите од следните ознаки:
 1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена на или над 50 % од површината,
 2. На палпација да се јави крварење,
 3. Да е присутно гранулационо ткиво,
 4. Инцизионите рабови да не се епителизирани и да епителот се губи под инцизионите рабови и
 5. Да е присутна супурација.
- Вредност 2 или слабо зараснување - кога се присутни следните критериуми:

1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена на или над 50 % од површината,
 2. На палпација да се јави крварење,
 3. Да е присутно гранулационо ткиво,
 4. Инцизионите рабови да не се епителизирани и сврзното ткиво да е експонирано
- Вредност 3 или добро зараснување - кога се присутни следните критериуми:
1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена помеѓу 25 до 50 % од површината,
 2. На палпација да не се јавува крварење,
 3. Да не е присутно гранулационо ткиво,
 4. Инцизионите рабови - сврзното ткиво да е експонирано
- Вредност 4 или мошне добро зараснување - кога се присутни следните критериуми:
1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена на помалку од 25 % од површината,
 2. На палпација да не се јавува крварење,
 3. Да не е присутно гранулационо ткиво,
 4. Инцизионите рабови - сврзното ткиво да е експонирано
- Вредност 5 или одлично зараснување - кога се присутни следните критериуми:
1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвено-розева,
 2. На палпација да не се јавува крварење
 3. Да не е присутно гранулационо ткиво,
 4. Инцизионите рабови - сврзното ткиво да е експонирано.

За попрецизна анализа на нашите цели вклучивме и усште еден индекс за следење на зараснувањето развиен од Др. Гали и соработниците кои користеле Ликерт тип скала на вредности.

** Евалуацијата на заздравувањето на раната со овој индекс се направи преку користење на следниов систем за бодирање:

- “0” - комплетно затворање на раната без присуство на фибрин;
- “1” - комплетно затворање на раната со присутна тенка линија на фибрин;
- “2” - комплетно затворање на раната со присутен фибрин;
- “3” - некомплетно затворање на раната (дехисценција);
- “4” - некомплетно затворање на раната (некроза).

Антиоксидативната активност на геловите се одредуваше со нивна екстракција во вода и етанол и со одредување на куприк (cupric – бакар 2) јон редуцирачки антиоксидативен капацитет или т.н. CUPRAC тест. Вредностите на CUPRAC се изразија во микромоли од тролокс еквиваленти на грам тежина ($\mu\text{mol T}\cdot\text{g}^{-1}$).

Да резимираме:

Тип на студија: Интервентна (Превентивна). Проспективна.

Дизајн на студија: Алокација – Рандомизирана со минимизација

Крајна класифиција: Студија на ефикасност

Интервенционен модел: Рандомизирана контролирана

Маскирање: Двојно слепа проба (Субјектот, хирургот, испитувачот, надворешниот проценител)

Примарна цел: Превенција

Статистичка анализа:

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во соодветни статистички програми (Analysis ToolPak за Excel и SPSS 20) и подолу во текстот (резултати) се прикажани табеларно и графички.

Се користеа следните статистички анализи:

- Стандардни дескриптивни и аналитички методи,
- Анализа на структура на примероците по однос на критериумите,
- Одредување на статистичка значајност во однос на разликите на групите,
- Испитување на нормалноста на дистрибуцијата,
- Степенот на согласност помеѓу независните испитувачи беше одредувана со *Kappa* коефициентот,
- Разликата во зараснувањето на раните меѓу трите групи се направи со: Мен-Витниев тест како непараметарски пандан на т-тестот за независни примероци и со Крускал-Валисовата анализа како непараметриски пандан на АНОВА тестот.

Начин на кој се вршеше алокацијата со рандомизација – посебно приготвена скрипта



Клиника за хирургија на лице, вилицы и врат (Максилофацијална хирургија)

Име на студија: Клиничка евалуација на ефикасноста на нано-биофузионен гел.
Опис на студија: Рандомизирана интервентна студија со минимизација. Број на партиципанти - 90.
Организатор на студија: Јасмин Фидоски
Ментор: Алберто Бенедети

Алокација

Формулар за алокација на учесниците

- Ако сакате алокацијата да биде комплетна пополнете ги сите полиња.
- Алокацијата да биде испратена на следнава е-маил адреса: dental.macedonia@gmail.com

Податоци за пациентот:

Име и презиме:

Возраст: <20
 21-30
 31-40
 41-50
 51-60
 >61

Пол:

Статус на цигари: Користи цигари
 Не користи цигари

Антибиотик: Користи антибиотик
 Не користи антибиотик

Формулари за работа кои беа користени

АНКЕТЕН ПРАШАЛНИК

Име и презиме на пациентот: _____ Број на здравствена
картичка (Идент. број): _____
ЕМБГ: _____ Датум на раѓање: _____

ЗАОКРУЖЕТЕ ГО ОДГОВОРОТ (Ако прашањето не го разбирате не го одговарајте)

Дали Вашата општа здравствена состојба е добра? ДА/НЕ Ако одговорот е НЕ – напишете од која болест боледувате _____

Дали претходно сте имале проблеми со лекување на забите и устата? ДА/НЕ Ако сте имале, наведете какви _____

Дали секојдневно ја одржувате оралната хигиена / четкање заби? ДА/НЕ
Дали користите течности за плакнење на устата? ДА/НЕ

Дали сте пушач? ДА/НЕ

Ако одговорот е Да во колкава е количината на испушени цигари дневно?

Дали консумирате алкохол? ДА/НЕ

Дали користите некои лекови вклучувајќи и лекови кои може да се земат без рецепт?

Ако одговорот е Да – кои? _____

Дали имате алергија или некоја несакана реакција спрема некој лек, храна, на увод на пчели, на пчелни продукти (мед, прополис)?

Ако одговорот е Да – наведете на што _____

Дали некој од Вашата фамилија боледувал од некоја хронична болест?

Ако одговорот е Да – од која? _____

Само за жени: Дали сте бремени? ДА – НЕ

Дали доите? ДА - НЕ

Ако е нешто испуштено, Ве молиме наведете овде: _____

Одговорив сам на секое од прашањата целосно и точно, најдобро што знаев. Ќе го известам мојот стоматолог за сите промени и мојата здравствена состојба или лековите кои ги земам.

Потпис на пациентот:

Датум:

ОБРАЗЕЦ ЗА ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ

Јас,

(име, татково име, презиме, година на раѓање, адреса на живеење)

Овој дел од формуларот се пополнува само од лица, кои што немаат навршено 18 години, или лица лишени од деловна способност:

Со, број на идентификационен документ.: _____, од:
сум законски старател

(мајка, татко, посвоител, татор, доверител) на детето или на лицето лишено од деловна способност:

(име, татково име, презиме на детето или на лицето лишено од деловна способност, година на раѓање).

Доброволно се согласувам да се спроведе на мене (застапуваниот - од мене) предвидената хируршка интервенција и го замолувам персоналот на медицинската установа за нејзино спроведување.

Потврдувам дека сум запознат/а со карактерот на процедурата.

Разјаснети ми се и потполно сум свесен за текот и особеностите на претстојното лекување.

- Објаснето ми е и јас сум свесен/а, дека за време на процедурата е возможно да се јават странични реакции и компликации.

- До одговорниот лекар ги пријавив сите здравствени проблеми и за лековите кои ги земам или сум ги земал порано,

- Давам согласност за текот на процедурата, со цел демонстрација пред лица со медицинско образование (исклучително за медицински, научни или образовни цели), со целосно почитување на лекарската тајна.

- Јас ја потврдувам својата согласност за обработка од (во понатамошниот текст – Оператор) на моите лични податоци,

Му дозволувам на Операторот да ги остварува сите можности (опции) (операции) со моите лични податоци.

Доставувањето на моите лични податоци на други лица или друго нивно прикажување може да се оствари само со моја писмена согласност.

Јас сум запознат/а и се согласувам со сите ставови на овој документ, со оние состојби што ми се објаснети, разбрани и доброволно ја давам мојата согласност на

Датум:

Потпис на пациент/законски старател

Лекар

ФОРМУЛАР ЗА ИНФОРМИРАЊЕ

Јас,

_____ ,
(име, презиме, година на раѓање, адреса на живеење)

Со, лич.кар.бр.: _____ , од: _____

Потврдувам дека сум запознат/а со карактерот на процедурата. А, таа е следната:

По орално-хируршката интервенција ќе биде аплициран гел користејќи пластичен шприц во тенок филм доволен да ја препокрие раната и и ќе биде аплициран со нежна масажа во времетраење од 1 минута притоа внимавајќи местото да не биде контамирано со плунка. Гелот ќе треба да биде аплициран и од самиот пациентот по три пати дневно до денот на вадење на сутурите-конците со чист и сува прст и нејна масажа во траење од 1 минута со претходно сушење на местото со памук или вата колку е тоа можно повеќе. По апликацијата вишокот треба да се исплука и да не се зборува и јаде во времетраење од најмалку 20 минути. Гелот на пациентите ќе им биде даден во посебно припремени мали кутивчиња во различни бои на кои нема да биде назначено името, составот и функцијата на гелот. Не треба да се користат никакви други течности за плакнење на устата, чаеви или било какви други средства.

Пациентите треба да дојдат на контрола на третиот и седмиот ден од интервенцијата.

Разјаснети ми се и потполно сум свесен за текот и особеностите на претстојното испитување и подолу писмено го потврдувам тоа.

Датум: _____

Потпис на пациент/законски старател

ПОВТОРЕН ПРЕГЛЕД:

Потпис на пациентот: _____

Датум: : _____

Landry, Turnbull и Howley Индекс на заздравување:

- **Вредност 1** или мошне слабо зараснување - кога се присутни минимум два или сите:

1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена на или над 50 % од површината,
2. На палпација да се јави крварење,
3. Да е присутно гранулационо ткиво,
4. Инцизионите рабови да не се епителизирани и епителот да се губи под инцизионите рабови и
5. Да е присутна супурација.

- **Вредност 2** или слабо зараснување - кога се присутни следните критериуми:

1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена на или над 50 % од површината,
2. На палпација да се јави крварење,
3. Да е присутно гранулационо ткиво,
4. Инцизионите рабови да не се епителизирани и сврзното ткиво да е експонирано.

- **Вредност 3** или добро зараснување - кога се присутни следните критериуми:

1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена помеѓу 25 до 50 % од површината,
2. На палпација да не се јавува крварење,
3. Да не е присутно гранулационо ткиво,
4. Инцизионите рабови - сврзното ткиво да е експонирано

- **Вредност 4** или мошне добро зараснување - кога се присутни следните критериуми:

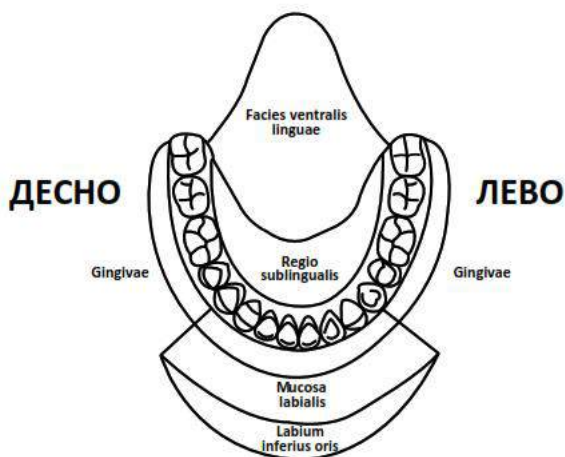
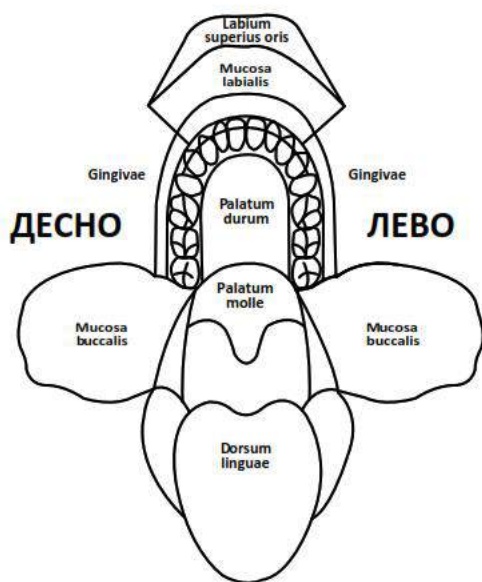
1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвена на помалку од 25 % од површината,

2. На палпација да не се јавува крварење,
3. Да не е присутно гранулационо ткиво,
4. Инцизионите рабови - сврзното ткиво да е експонирано

- **Вредност 5** или одлично зараснување - кога се присутни следните критериуми:

1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната да е црвено-розева,
2. На палпација да не се јавува крварење
3. Да не е присутно гранулационо ткиво,
4. Инцизионите рабови - сврзното ткиво да е експонирано.

1. Бојата на гингивата/ткивото на местото на раната – Процент
2. Палпација – крварење (ДА – НЕ)
3. Гранулационо ткиво (ДА – НЕ)
4. Инцизионите рабови (ДА – НЕ)
5. Супурација (ДА – НЕ)



Шематски дијаграм на локализацијата на инцизиите

Индекс употребен од страна на Д-р Gallo Ликерт тип на скала од вредности

- “0” - комплетно затворање на раната без присуство на фибрин;
- “1” - комплетно затворање на раната со присутна тенка линија на фибрин;
- “2” - комплетно затворање на раната со присутен фибрин;
- “3” - некомплетно затворање на раната (дехисценција);
- “4” - некомплетно затворање на раната (некроза).

***Повторен преглед (Датум):** _____ **Потпис на пациентот:** _____

РЕЗУЛТАТ: _____

***Повторен преглед (Датум):** _____ **Потпис на пациентот:** _____

РЕЗУЛТАТ: _____

ГЕЛОВИ КОИ СЕ КОРИСТЕА:



Состав на двата гела:

Состојки		
	Оригинален	Плацебо
Sodium-Monofluorophosphate	•	•
Sillicon Dioxide	•	•
Glycerin	•	•
D-sorbitol	•	•
Polyethyleneglycol 1500	•	•
Sodium Carboxymethylcellulose	•	•
Propolis Extract	•	
Xylitol	•	•
Steviol Glycoside	•	•
Peppermint Oil	•	•
L-Menthol	•	•
Ascorbic Acid	•	
Dionized Water	•	•
Tocopherol Acetate	•	
Triclosan	•	•
Benzoate	•	•

НАЧИН НА АПЛИКАЦИЈА



За фотографирање на пациентите се користеше апарат CANON PowerShot G16 – спецификации:

- f/1.8-2.8, 28mm, 5x zoom lens. 10x ZoomPlus како и FLASH RING за подобро осветлување на оперативното место.



5. РЕЗУЛТАТИ

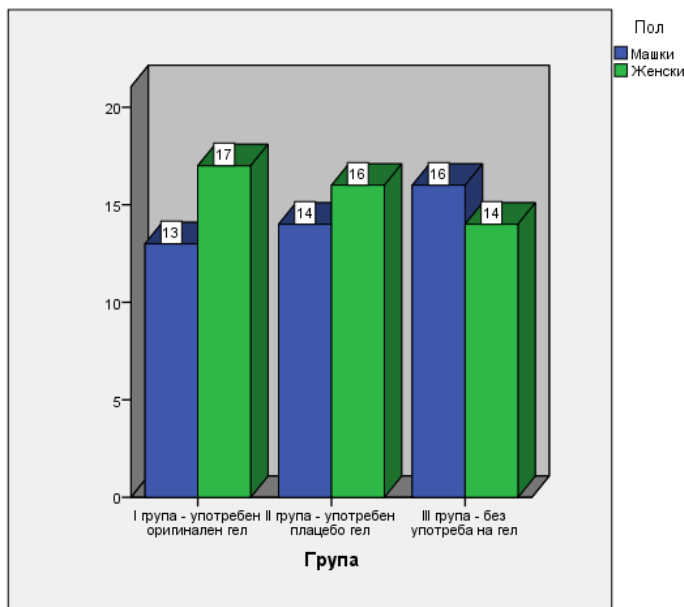
На почетокот направивме анализа на структурата на примерокот – групата на пациентите опфатени во однос на повеќе варијабли.

СТРУКТУРА НА ПРИМЕРОКОТ

Структура на примерокот во однос на полот е:

		Пол		Вкупно	
		Машки	Женски		
Група	I група - употребен оригинален гел	Вкупно	13	17	30
		%	43,3%	56,7%	100,0%
	II група - употребен плацебо гел	Вкупно	14	16	30
		%	46,7%	53,3%	100,0%
	III група - без употреба на гел	Вкупно	16	14	30
		%	53,3%	46,7%	100,0%
Вкупно	Вкупно	43	47	90	
	%	47,8%	52,2%	100,0%	

$$\chi^2=0,623, df=2, p=0,732$$



Примерокот е изедначен во однос на половата структура ($\chi^2=0,623$, $df=2$, $p=0,732$).

Не постои статистичка значајна разлика во половата структура помеѓу трите групи. Значи, бројот на мажи и жени во трите

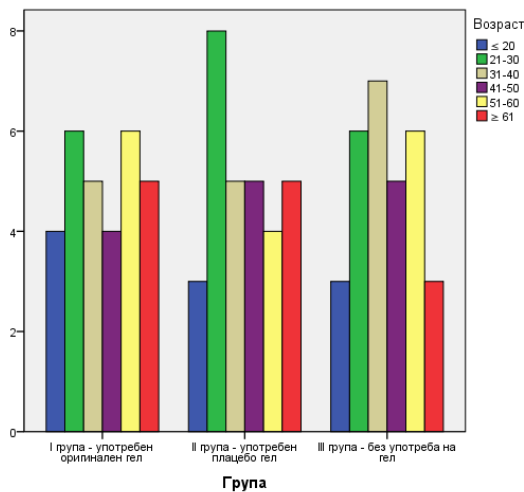
испитувани групи е приближно ист.

Во однос на староста пациентите беа поделени беа 6 групи.

Структура на примерокот во однос на староста

			Возраст						Вкупно
			≤ 20	21-30	31-40	41-50	51-60	≥ 61	
Група	I група - употребен оригинален гел	Вкупно	4	6	5	4	6	5	30
		%	13,3%	20,0%	16,7%	13,3%	20,0%	16,7%	100,0%
	II група - употребен плацебо гел	Вкупно	3	8	5	5	4	5	30
		%	10,0%	26,7%	16,7%	16,7%	13,3%	16,7%	100,0%
	III група - без употреба на гел	Вкупно	3	6	7	5	6	3	30
		%	10,0%	20,0%	23,3%	16,7%	20,0%	10,0%	100,0%
Вкупно		Вкупно	10	20	17	14	16	13	90
		%	11,1%	22,2%	18,9%	15,6%	17,8%	14,4%	100,0%

$\chi^2=2,32$, $df=10$, $p=0,993$

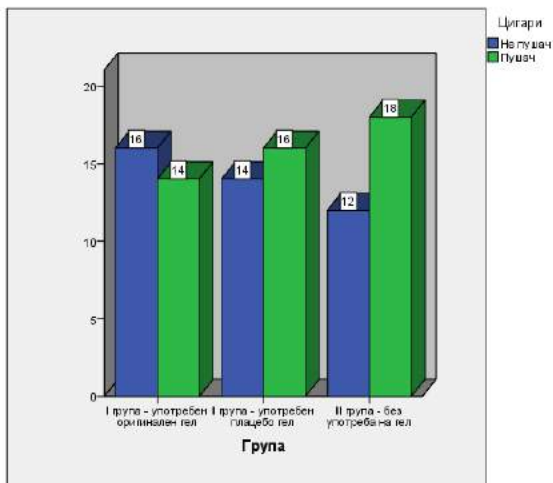


Примерокот е изедначен во однос на старосната структура ($\chi^2=2,32$, $df=10$, $p=0,993$). Не постои статистички значајна разлика во старосната структура помеѓу трите групи. Значи, бројот на испитаници кои користат и кои не користат цигари во трите испитувани групи е приближно ист.

Структура на примерокот во однос на пушачкиот статус

			Цигари		Вкупно
			Непушач	Пушач	
Група	I група - употребен оригинален гел	Вкупно	16	14	30
		%	53,3%	46,7%	100,0%
	II група - употребен плацебо гел	Вкупно	14	16	30
		%	46,7%	53,3%	100,0%
	III група - без употреба на гел	Вкупно	12	18	30
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Вкупно		Вкупно	42	48	90
		%	46,7%	53,3%	100,0%

$\chi^2=1,07$, $df=2$, $p=0,585$



Примерокот е изедначен во однос на пушачкиот статус ($\chi^2=1,07$, $df=2$, $p=0,585$). Не постои статистички значајна разлика во однос на пушачкиот статус помеѓу трите групи.

Количина на цигари

Група	N	Min	Max	Me
I група - употребен оригинален гел	14	1	2	2,0000
II група - употребен плацебо гел	16	1	2	2,0000
III група - без употреба на гел	18	1	2	2,0000
Total	48	1	2	2,0000

$H=0,940$, $df=2$, $p=0,625$

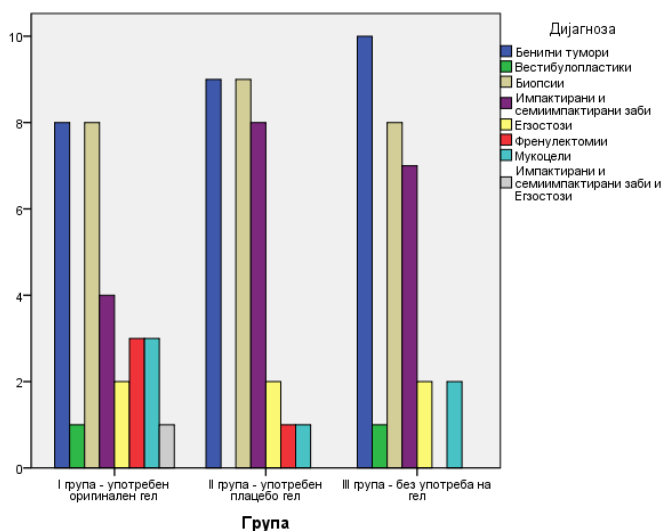
Просечната количина на цигари која пациентите, кои конзумираат цигари, ја

користат е $Me=2$ за сите три групи на испитаници. Значи, не постои статистичка значајна разлика помеѓу трите групи испитаници ни по овој параметар ($N=0,940$, $df=2$, $p=0,625$).

Структура во однос на дијагнозата

		Дијагноза									Вкупно
		Бенигни тумори	Вестибул опластики	Биопсии	Импактирани и семиимпактирани заби	Егзостози	Френулектомии	Мукоцели	Импактирани и семиимпактирани заби и Егзостози		
Група	I група - употребен оригинален гел	Вкупно	8	1	8	4	2	3	3	1	30
		%	26,7%	3,3%	26,7%	13,3%	6,7%	10,0%	10,0%	3,3%	100,0%
	II група - употребен плацебо гел	Вкупно	9	0	9	8	2	1	1	0	30
		%	30,0%	0,0%	30,0%	26,7%	6,7%	3,3%	3,3%	0,0%	100,0%
	III група - без употреба на гел	Вкупно	10	1	8	7	2	0	2	0	30
		%	33,3%	3,3%	26,7%	23,3%	6,7%	0,0%	6,7%	0,0%	100,0%
Вкупно		Вкупно	27	2	25	19	6	4	6	1	90
		%	30,0%	2,2%	27,8%	21,1%	6,7%	4,4%	6,7%	1,1%	100,0%

$\chi^2=9,17$, $df=14$, $p=0,820$



И по однос на дијагнозата која ја имаат, пациентите се изедначени во групите ($\chi^2=9,17$, $df=14$, $p=0,820$).

УПОТРЕБА НА АНТИБИОТИК И ГРУПИТЕ (однос)

			Употреба на антибиотик		Вкупно
			Да	Не	
Група	I група - употребен оригинален гел	Вкупно	12	18	30
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	II група - употребен плацебо гел	Вкупно	13	17	30
		%	43,3%	56,7%	100,0%
	III група - без употреба на гел	Вкупно	11	19	30
		%	36,7%	63,3%	100,0%
Вкупно		Вкупно	36	54	90
		%	40,0%	60,0%	100,0%

$$\chi^2=0,278, df=2, p=0,870$$

Не постои статистички значајна разлика во користењето на антибиотици помеѓу трите групи на испитаници ($\chi^2=0,278$, $df=2$, $p=0,870$). Значи, испитаниците се изедначени и по однос на овој критериум.

Потоа направивме анализа на нормалноста на дистрибуција.

ИСПИТУВАЊЕ НА НОРМАЛНОСТА НА ДИСТРИБУЦИЈА

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p	Statistic	df	p
ТРЕТИ ДЕН, Прв испитувач, Landry индекс	,227	90	,000	,870	90	,000
ТРЕТИ ДЕН, Втор испитувач, Landry индекс	,231	90	,000	,867	90	,000
ТРЕТИ ДЕН, Прв испитувач, Индекс по Galli	,293	90	,000	,758	90	,000
ТРЕТИ ДЕН, Втор испитувач, Индекс по Galli	,284	90	,000	,763	90	,000
СЕДМИ ДЕН, Прв испитувач, Landry индекс	,420	90	,000	,633	90	,000
СЕДМИ ДЕН, Втор испитувач, Landry индекс	,401	90	,000	,662	90	,000
СЕДМИ ДЕН, Прв испитувач, Индекс по Galli	,285	90	,000	,770	90	,000
СЕДМИ ДЕН, Втор испитувач, Индекс по Galli	,281	90	,000	,776	90	,000
<i>ТРЕТИ ДЕН Landry индекс</i>	,230	90	,000	,886	90	,000
<i>ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli</i>	,243	90	,000	,798	90	,000
<i>СЕДМИ ДЕН Landry индекс</i>	,376	90	,000	,672	90	,000
<i>СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli</i>	,279	90	,000	,784	90	,000

За нумеричките варијабли е испитувана нормалноста на дистрибуцијата преку Колмогоро-Смирновиот тест. Бидејќи Колмогоро-Смирновиот тест е статистички значаен, заклучуваме дека дистрибуцијата статистички значајно отстапува од нормалната. Тоа го потврдува и Шапиро-Вилковиот тест, кој се зема како построг критериум за нормалноста на дистрибуцијата.

Значи, нумеричките варијабли во истражувањето немаат нормална дистрибуција, така да беа третирано како непараметарски тестови. Уште една причина за користење на овој тест е малиот примерок. Во случаи каде се користат вакви примероци, непараметарските тестови се поприкладни.

СТЕПЕН НА СОГЛАСНОСТ НА ПРОЦЕНУВАЧИТЕ

Прв испитувач – Втор испитувач

Landry индекс, ТРЕТИ ДЕН

		ТРЕТИ ДЕН, Втор испитувач, Landry индекс				Вкупно
		1,00	2,00	3,00	4,00	
ТРЕТИ ДЕН, Прв испитувач, Landry индекс	1,00	7	1	0	0	8
	2,00	0	34	0	0	34
	3,00	0	0	33	3	36
	4,00	0	0	2	10	12
Вкупно		7	35	35	13	90

		Вкупно	Asymp. Std. Error	Approx. T	p
Мерка на согласност	Каппа	,901	,039	12,998	,000
N на валидни случаи		90			

Индекс по Galli, ТРЕТИ ДЕН

		ТРЕТИ ДЕН, Втор испитувач, Индекс по Galli			Вкупно
		1,00	2,00	3,00	
ТРЕТИ ДЕН, Прв испитувач, Индекс по Galli	1,00	35	6	0	41
	2,00	2	39	0	41
	3,00	0	0	8	8
Вкупно		37	45	8	90

		Value	Asymp. Std. Error	Approx. T	p
Мерка на согласност	Каппа	,846	,053	9,862	,000
N на валидни случаи					

Landry индекс, СЕДМИ ДЕН

		СЕДМИ ДЕН, Втор испитувач, Landry индекс	Вкупно

		3,00	4,00	5,00	
СЕДМИ ДЕН, Прв испитувач, Landry индекс	3,00	9	0	0	9
	4,00	0	17	2	19
	5,00	0	5	57	62
Вкупно		9	22	59	90

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	p
Мерка на согласност	Kappa	,840	,059	10,228	,000
N на валидни случаи					

Индекс по Galli, СЕДМИ ДЕН

		СЕДМИ ДЕН, Втор испитувач, Индекс по Galli			Вкупно
		,00	1,00	2,00	
СЕДМИ ДЕН, Прв испитувач, Индекс по Galli	,00	34	1	0	35
	1,00	0	45	1	46
	2,00	0	0	9	9
Вкупно		34	46	10	90

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	p
Мерка на согласност	Kappa	,962	,027	11,480	,000
N на валидни случаи					

Карра коефициентот го користевме за да испитаме во која мерка докторите кои го проценуваа степенот на зараснување на раните кај пациентите се согласни во давањето на оценките.

Врз основа на резултатите за совпаѓање може да се заклучи дека степенот на слагање помеѓу првиот и вториот проценувач за Landry индексот на третиот ден од интервенцијата е мошне добар (*карра* = 0,901, *p* = 0,000), а исто така и на седмиот. И во однос на Индекс по Galli, совпаѓањето помеѓу двата проценувачи на третиот ден е мошне (*карра* = 0,846, *p* = 0,000), како и за седмиот ден (*карра* = 0,962, *p* = 0,000).

Овој мошне висок степен на слагање на проценувачите дава можност да степенот на зараснување на зараснување на раните да биде третиран како еден број. Така да степенот на зараснување на рани е пресметан по формулата: (степен на проценка на првиот проценувач + степен на проценка на вториот проценувач) / 2.

На овај начин е земен просекот на проценка на третиот и седмиот ден по интервенцијата за двата критериуми на проценка (Landry индекс и Индекс по Galli).

Бидејќи новокреираните варијабли немаат нормална дистрибуција, и понатомошната обработка на податоците е правена со непараметриска статистика.

По ова беше можно да се направи споредба на зараснувањето помеѓу двете групи.

РАЗЛИКА ВО ЗАРАСНУВАЊЕТО ПОМЕЃУ ТРИТЕ ГРУПИ

Група		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
I група - употребен оригинален гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
II група - употребен плацебо гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
III група - без употреба на гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
Вкупно	N	90	90	90	90
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		H=9,54, df=2, p=0,008	H=6,14, df=2, p=0,046	H=3,89, df=2, p=0,142	H=6,43, df=2, p=0,040

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, H- Крускал-Валисов тест, p-статистичка значајност

Со Крускал-Валисовата анализа (X тест) се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу трите групи (употребен оригинален гел, употребен плацебо гел и без употреба на гел) за мерените индекси на зараснување. Статистички значајна разлика постои за индексите: Landry индекс на третиот дена и Индекс по Galli на третиот и седмиот ден.

Меѓутоа, Крускал-Валисовата анализа како непараметриска техника

нема свој Пост Хок тест, па за да се испита разликата помеѓу секоја група е користен Мен-Витниев тест. Значи, прво со Крускал-Валисовата анализа се утврди дали постои разлика помеѓу трите групи. Но, со оваа анализа не добиваме информација за тоа која помеѓу кои групи постои разлика. За да тоа се утврди е користен Мен-Витниев тест.

Следат резултатите.

Споредба меѓу првата втората група во однос на индексите на зараснување на раните

Група		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
I група - употребен оригинален гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
II група - употребен плацебо гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=294,000, p=0,015	U=305,00, p=0,020	U=352,50, p=0,084	U=313,00, p=0,026

N-број на испитаникци Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевитот тест е испитано дали постои статистички значајна разлика помеѓу првата и втората група на мерените индекси за зараснување. Статистички значајна разлика постои за Landry индекс на третиот ден и за Индекс по Galli на третиот и седмиот ден.

Landry индекс по третиот ден е повисок кај првата група (Me=3) во однос на втората група (Me=2). Значи, според овој индекс зараснувањето е подобро кај оние који го употребувале оригиналниот гел. По седмиот ден според овој индекс нема разлика помеѓу првата и втората група.

Меѓутоа, според Индексот по Galli повисока вредност и по третиот и по седмиот ден има плацебо групата (Me=2, Me=1) во однос на употребата на оригиналниот гел (Me=1, Me=0).

Споредба меѓу првата и третата група во однос на индексите за зараснување на раните

Група		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
I група - употребен оригинален гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
III група - без употреба на гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=267,50, p=0,004	U=329,50, p=0,056	U=349,50, p=0,075	U=319,000, p=0,032

N-број на испитаници, Min-остварени минимум, Max-остварени максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевот тест испитавме дали постои статистички значајна разлика помеѓу првата и третата група на месерените индекси за зараснување. Статистички значајна разлика постои за Landry индексот на третиот ден и Индекс по Galli на седмиот ден.

Landry индексот на третиот ден е повисок кај првата (Me=3) во однос на третата група (Me=2).

Меѓутоа, по Индексот на Galli на седмиот ден повисок скор има третата (Me=1) во однос на првата група (Me=0).

Споредба на втората и третата група во однос на индексите на зараснување на раните

Група		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
II група - употребен плацебо гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
III група - без употреба на гел	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=424,50, p=0,686	U=428,000, p=0,723	U=445,50, p=0,941	U=441,50, p=0,889

N-број испитаника, Min-остварени минимум, Max-остварени максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевот тест испитавме дали постои статистички значајна

разлика помеѓу втората и третата група на мерените индекси за зараснување.

Статистички значајна разлика не постои на по еден индекс. Статистичката значајност е под вредноста од 0,005, така да можеме да заклучиме дека раните во овие две групи зараснуваат слично.

ЗАРАСНУВАЊЕ и КОНТРОЛНИ ВАРИЈАБЛИ (ПОЛ, СТАРОСТ, ПУШАЧКИ СТАТУС, БРОЈ НА ЦИГАРИ) КАЈ I-та ГРУПА - УПОТРЕБЕН ОРИГИНАЛЕН ГЕЛ

Пол и зараснување кај првата група

Пол		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
Машки	N	13	13	13	13
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,5000	5,0000	,0000
Женски	N	17	17	17	17
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
		U=104,00 p=0,805	U=94,00 p=0,509	U=107,00, p=0,902	U=94,50 p=0,509

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевитот тест како непараметарски пандан на т-тестот за независни примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу машките и женските лица на индексите за зараснување на раните.

Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Старост и зараснување кај првата група

Возраст		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
≤ 20	N	4	4	4	4
	Min	3,00	1,00	5,00	,00
	Max	4,00	1,00	5,00	1,00
	Me	3,5000	1,0000	5,0000	,5000
21-30	N	6	6	6	6
	Min	3,00	1,00	4,50	,00
	Max	4,00	1,50	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,2500
31-40	N	5	5	5	5
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,5000	5,0000	,0000
41-50	N	4	4	4	4
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	3,50	2,00	5,00	1,00
	Me	3,2500	1,5000	5,0000	,0000
51-60	N	6	6	6	6
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	3,50	2,00	5,00	1,00
	Me	2,5000	2,0000	5,0000	,5000
≥ 61	N	5	5	5	5
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
		N=7,39 p=0,193	N=9,51 p=0,90	N=2,66 p=0,752	N=1,10 p=0,954

N–број на испитаници, Min–остварен минимум, Max–остварен максимум, Me–медијана, H- Крускал-Валисов тест, p–статистичка значајност

Со Крускал-Валисовата анализа како непараметриски пандан на АНОВА тестот, испитавме дали постои статистички значајна разлика меѓу машките и женските лица в однос на индексите за зараснување на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Пушачкиот статус и зараснување кај првата група

Цигари		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
Не пушач	N	16	16	16	16
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
Пушач	N	14	14	14	14
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,7500	5,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
		U=87,50 p=0,313	U=74,50 p=0,120	U=174,00 p=0,120	U=66,50 p=0,058

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевит тест како непараметриски пандан на т-тестот за независна примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу пушачите и непушачите во однос на индексите за зараснување на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Број на цигари и зараснување кај првата група

Количина на цигари		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
≤ 10	N	3	3	3	3
	Min	2,00	1,00	4,50	,50
	Max	3,50	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	2,0000	5,0000	1,0000
> 10	N	11	11	11	11
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,5000	5,0000	1,0000
Вкупно	N	14	14	14	14
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,7500	5,0000	1,0000
		U=15,50 p=0,885	U=14,00 p=0,769	U=12,50 p=0,555	U=14,00 p=0,769

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевитот тест како непараметриски пандан на т-тестот за независне примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика меѓу пушачите кои користат повеќе или помалку од 10 цигари на ден, а во однос на зараснувањето на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

ЗАРАСНУВАЊЕ и КОНТРОЛНИ ВАРИЈАБЛИ (ПОЛ, СТАРОСТ, ПУШАЧКИ СТАТУС, БРОЈ НА ЦИГАРИ) КАЈ II-та ГРУПА- УПОТРЕБЕН ПЛАЦЕБО ГЕЛ

Пол и зараснување кај втората група

Пол		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
Машки	N	14	14	14	14
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	3,50	2,00	5,00	1,50
	Me	2,5000	2,0000	5,0000	1,0000
Женски	N	16	16	16	16
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,7500	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=96,50 p=0,525	U=82,00 p=0,224	U=89,00, p=0,355	U=73,50 p=0,110

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевитот тест како непараметриски пандан на т-тестот за независне примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу машките и женските лица во однос на индексите за зараснување на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Старост и зараснување кај втората група

Возраст		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
≤ 20	N	3	3	3	3
	Min	2,00	1,00	5,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	4,0000	2,0000	5,0000	1,0000
21-30	N	8	8	8	8
	Min	2,00	1,00	4,50	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	2,0000	5,0000	,5000
31-40	N	5	5	5	5
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	3,00	2,00	5,00	1,50
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
41-50	N	5	5	5	5
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,50	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,5000	1,0000
51-60	N	4	4	4	4
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,5000
≥ 61	N	5	5	5	5
	Min	1,00	1,50	3,00	1,00
	Max	2,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		H=9,29 p=0,098	H=2,35, p=0,799	H=9,19 p=0,102	H=5,35 p=0,363

N–број на испитаници, Min–остварен минимум, Max–остварен максимум, Me–медијана, H- Крускал-Валисов тест, p–статистичка значајност

Со Крускал-Валисовата анализа / тест како непараметриски пандан на АНОВА тестот, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу машките и женските лица во однос на индексите за зараснување на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Пушачкиот статус и зараснување кај втората група

Цигари		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
Не пушач	N	14	14	14	14
	Min	2,00	1,00	4,50	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
Пушач	N	16	16	16	16
	Min	1,00	1,50	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=29,50 p= 0,000	U=35,00 p= 0,001	U=31,00 p= 0,000	U=40,00 p= 0,002

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Во рамките на втората група, статистички значајни разлики помеѓу пушачите и непушачите постојат за сите индекси. Така, Landry индексот е повисок кај непушачите и на третиот и на седмиот ден во однос на вредноста на овој индекс кај пушачите. Индексот по Galli е повисок кај пушачите во однос на непушачите и на третиот и на седмиот ден.

Број на цигари и зараснување кај втората група

Количина на цигари		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
≤ 10	N	6	6	6	6
	Min	1,00	2,00	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,2500	1,0000
> 10	N	10	10	10	10
	Min	1,00	1,50	3,00	1,00
	Max	2,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
Вкупно	N	16	16	16	16
	Min	1,00	1,50	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
		U=21,00 p=0,368	U=28,50 p=0,875	U=28,00 p=0,875	U=28,50 p=0,875

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевитот тест како непараметриски пандан на т-тестот за независни примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу пушачите кои користат повеќе или помалку од 10 цигари на ден во однос на зараснувањето на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

ЗАРАСНУВАЊЕ И КОНТРОЛНИ ВАРИЈАБЛИ (ПОЛ, СТАРОСТ, ПУШАЧКИ СТАТУС, БРОЈ НА ЦИГАРИ) КАЈ III-тата ГРУПА - БЕЗ УПОТРЕБА НА ГЕЛ

Пол и зараснување кај третата група

Пол		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
Машки	N	16	16	16	16
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,5000	1,0000
Женски	N	14	14	14	14
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=87,50 p=0,313	U=88,00 p=0,334	U=77,00, p=0,154	U=82,00 p=0,224

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевитот тест како непараметриски пандан на т-тестот за независни примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу машките и женските лица во однос на индексите за зараснување на раните. Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Старост и зараснување кај третата група

Возраст		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
≤ 20	N	3	3	3	3
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,50	3,00	5,00	2,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
21-30	N	6	6	6	6
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,2500	5,0000	,5000
31-40	N	7	7	7	7
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
41-50	N	5	5	5	5
	Min	2,00	1,00	4,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,5000	5,0000	1,0000
51-60	N	6	6	6	6
	Min	1,50	1,50	3,00	1,00
	Max	2,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,7500	1,0000
≥ 61	N	3	3	3	3
	Min	1,00	2,00	3,00	1,00
	Max	2,00	3,00	4,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		H=8,27 p=0,142	H=6,56, p=0,255	H=6,18, p=0,289	H=6,05, p=0,301

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, H- Крускал-Валисов тест, p-статистичка значајност

Со Крускал-Валисовата анализа / тест како непараметриски пандан на АНОВА тестот, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу машите и женските лица во однос на индексите за зараснување на раните.

Статистички значајна разлика не постои ни по еден параметар бидејќи статистичката значајност е над граничната вредност од 0,05.

Пушачки статус и зараснување кај третата група

Цигари		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
Не пушач	N	12	12	12	12
	Min	2,00	1,00	5,00	,00
	Max	4,00	2,00	5,00	1,00
	Me	3,0000	1,0000	5,0000	,0000
Пушач	N	18	18	18	18
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
Вкупно	N	30	30	30	30
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	4,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
		U=23,00 p= 0,000	U=23,50 p= 0,000	U=30,00 p= 0,001	U=34,00 p= 0,001

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Во рамките на третата група, статистички значајна разлика помеѓу пушачите и непушачите постојат за сите индекси. Така, Landry индекс е повисок ја непушачите и после третиот и после седмиот ден во однос на вредноста на овој индекс кај пушачите. Индексот по Galli е повисок ја пушачитет во одно на непушачите и после третиот и после седмиот ден.

Број на цигари и зараснување кај третата група

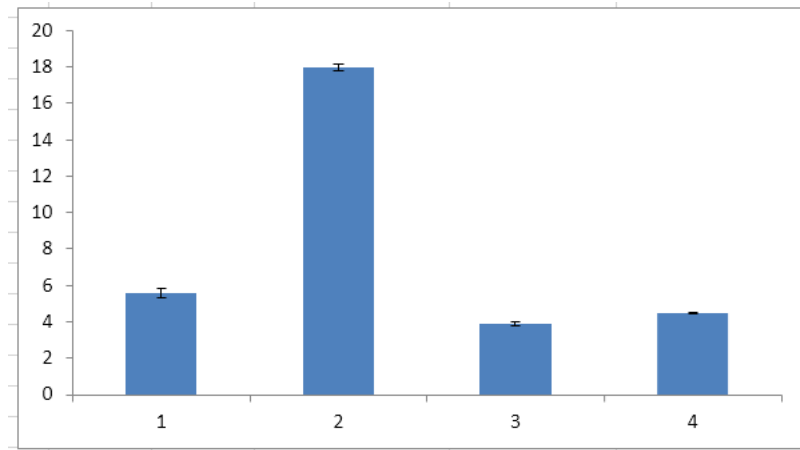
Количина на цигари		ТРЕТИ ДЕН Landry индекс	ТРЕТИ ДЕН Индекс по Galli	СЕДМИ ДЕН Landry индекс	СЕДМИ ДЕН Индекс по Galli
≤ 10	N	5	5	5	5
	Min	2,00	1,00	4,50	,00
	Max	3,00	2,00	5,00	1,00
	Me	2,0000	2,0000	5,0000	1,0000
> 10	N	13	13	13	13
	Min	1,00	1,50	3,00	1,00
	Max	2,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
Вкупно	N	18	18	18	18
	Min	1,00	1,00	3,00	,00
	Max	3,00	3,00	5,00	2,00
	Me	2,0000	2,0000	4,0000	1,0000
		U=13,50 p=0,059	U=15,50 p=0,095	U=3,50 p= 0,002	U=18,00 p=0,173

N-број на испитаници, Min-остварен минимум, Max-остварен максимум, Me-медијана, U-Мен-Витниев тест, p-статистичка значајност

Со Мен-Витниевиот тест како непараметриски пандан на т-тестот за независни примероци, се испита дали постои статистички значајна разлика помеѓу пушачите кои користат повеќе или помалку од 10 цигари на ден во однос на зараснувањето на раните. Статистички значајна разлика постои само на Landry индексот мерен на седмиот ден. Така, овој индекс е повисок (Me=5) кај оние кои користат ≤ 10 цигари дневно во однос на оние кои користат > 10 цигарета дневно (Me=4).

Одредувањето на антиоксидативниот потенцијал на геловите (споредбената анализа е прикажана на сликата подолу), покажа:

Samples	A 450 nm	A-blank	FV (mL)	m (g)	FV/m	mmol trolox/ml	mmol trolox/g	μmol trolox equivalents/g	average	ST DEV
1 Original Gingival gel water extract	0.5561	0.3531	1	0.105	9.52381	0.000604106	0.005753391	5.753391177		
1 Original Gingival gel water extract	0.5535	0.3505	1	0.105	9.52381	0.000599658	0.005711027	5.711026926		
1 Original Gingival gel water extract	0.5293	0.3263	1	0.105	9.52381	0.000558255	0.005316714	5.316713512	5.593710538	0.24081984
2 Original Gingival gel water extract	1.3528	1.0718	1	0.101	9.90099	0.001833704	0.018155485	18.15548535		
2 Original Gingival gel water extract	1.3361	1.0551	1	0.101	9.90099	0.001805133	0.0178726	17.87259992		
2 Original Gingival gel water extract	1.3383	1.0573	1	0.101	9.90099	0.001808896	0.017909866	17.90986626	17.97931718	0.15369975
3 Plain Gingival gel water extract	0.4538	0.2508	1	0.111	9.00901	0.000429085	0.003865628	3.865627818		
3 Plain Gingival gel water extract	0.4613	0.2583	1	0.111	9.00901	0.000441916	0.003981227	3.981226736		
3 Plain Gingival gel water extract	0.4495	0.2465	1	0.111	9.00901	0.000421728	0.003799351	3.799351105	3.882068553	0.09204569
4 Plain Gingival gel water extract	0.5679	0.2869	1	0.109	9.17431	0.000490847	0.004503182	4.503182364		
4 Plain Gingival gel water extract	0.5643	0.2833	1	0.109	9.17431	0.000484688	0.004446677	4.446676764		
4 Plain Gingival gel water extract	0.5692	0.2882	1	0.109	9.17431	0.000493071	0.004523587	4.523587164	4.491148764	0.03984229
1 Original Gingival gel water extract	5.5937105	0.24082								
2 Original Gingival gel water extract	17.979317	0.1537								
3 Plain Gingival gel water extract	3.8820686	0.09205								
4 New Gingival gel ethanolic extract	4.4911488	0.03984								



дека гелот без прополис и витамини има три пати понизок потенцијал – изразен во тролокс единици во однос на гелот кој содржи прополис.

6. ДИСКУСИЈА

Заздравувањето на раните е примарен механизам на преживување.⁽⁶⁴⁾ Заздравувањето на раните опфаќа низа од сложени биолошки процеси.⁽⁶⁵⁾

Усната шуплина е специфична во кое заздравувањето на раните се одвива во топла орална течност која содржи милиони микроорганизми.

Нарушеното заздравување на раните има многу манифестации. Клиничките манифестации опфаќаат: прекумерно крварење или отсуство од формирање на крвен угрушок, формирање гранулом, фистули, дехисценции, перфорации, некрози, фиброза.^(66,67,68,69)

Нот и сор.⁽⁷⁰⁾ наведуваат дека следниве клинички знаци се белег на лошо зараснување на раните: перзистентна инфекција подолга од 7 дена, лош мирис од раните, зголемена ексудација, одложена епителизација, дехисценција и некроза.

Според Fawad Javed и сор.⁽⁷¹⁾ оралните ткива покажуваат најголема инфламаторна реакција спрема свилата во однос на сите други типови материјал.

Според Narang⁽⁷²⁾, денес се повеќе постои интерес за наноемулзиите како терапевтска опција во третманот на многу заболувања. Се смета дека преку нив на многу лесен начин може да се достават терапевтските средства во оралните лезии. Главна нивна предност е безбедната субмикронска доза, подобрена биодостапност, редукција на големината на партиклите, зголемена солубилност, подобрена пенетрација и контролирано ослободување на терапевтските средства.

Повеќе студии и испитувачи ја потврдиле ефикасноста на наноемулзиите во превенцијата и третманот на оралните болести.

Во студијата на Karthikeyan и сор.⁽⁷³⁾, подготвената наноемулзија со капки со среден дијаметар од 308 нанометри покажала антиадхерентни ефекти и таа спречувала да се формира биофилм.

Fernández Campos и сор.⁽⁷⁴⁾ потврдиле дека наноемулзијата ја зголемува антифугалната активност во третманот на орална кандидијаза кај пациенти со мукозитис.

Во својата студија Kassem и сор.⁽⁷⁵⁾ исто така потврдиле дека наноемулзиите имаат повисока ефикасност во споредба со суспензии.

Li и сор.⁽⁷⁶⁾ развиле сопствена наноемулзија и ја споредувале нејзината ефикасност спрема Streptococcus Mutans – тие заклучиле дека минималната инхибиторна концентрација и минималната бактерицидна концентрација биле пониски во однос на концентрациите на обични микро-емулзии.

Namouda и сор.⁽⁷⁷⁾ покажале дека наноемулзиите имаат широка биоцидална ефикасност против голем број на микроорганизми вклучувајќи бактерии, вируси и габи преку нарушување на нивните надоврешни мембрани.

Според Chirag и сор.⁽⁷⁸⁾ орално-мукозните рани се тешки за третирање поради уникатаната средина и комензалните организми во оралната празнина. Најголем проблем во третманот на орално-мукозните лезии/заболувања е многу брзото разредување на терапевтското средство/лекот и неможноста за ретенција поради повеќе фактори. Решение за овие проблеми се средства чија површина е со нано-големина. За да се намалат пост-оперативните симптоми вообичаено се користат аналгетици и антибиотици. Тие може да се поделат на топикални и орални во зависност од тоа на кој начин се врши нивната администрација, Почести несакани ефекти од употребата на овие орални средства се гастроинтестинални проблеми, а од топикалните средства е неможноста да се задржат во оралната празнина како резултат на влажната интраорална средина. Заради тоа постои потреба од ефикасен локален агент кој би ги заштитил оралните лезии и би го забрзал заздравувањето. Нанобиофузиониот гел кој содржи витамин Ц, Е и Прополис е комбинација на две технологии (нано-технолоγοија и медицинска био-технолоγοија). Нано-витаминот Ц е веќе био-компатибилен и е познат по своето дејство врз имунитетот и антиоксидативниот потенцијал. Како резултат на својата нано-комплексна природа, нано-емулзијата која содржи мултипни витамини и екстракт од прополис директно се абсорбира во ткивата и формира био-активен заштитен филм. Овој филм ја заштитува лезијата и го забрзува зараснувањето поради антиоксидативните и антиинфламаторните својства.

Во студијата на San Miguel и сор.⁽⁷⁹⁾ е утврдено дека антиоксидантите

имаат позитивно влијание на пролиферацијата на фибробластите за време на гингивалното и парадонталното заздравување.

Истите автори⁽⁸⁰⁾ укажуваат на тоа дека биоактивните антиоксиданти може да го спречат дејството на никотинот врз заздравувањето на раните кој ги спречува гингивалните фибробласти да ја контрахираат раната.

In vivo – студиите ги покажуваат најразличните антиоксидантни, антиинфламаторни и антиканцерски својства на прополисот.

Grange и сор.⁽⁸¹⁾ во својата студија докажале дека прополисот поседува антимикробни и анти-инфламаторни ефекти.

Според Gebaga и сор.⁽⁸²⁾ прополисот како анти-инфламаторно средство покажува особина да ја инхибира синтезата на простагландини, да го активира имуниот систем со активирање на фагоцитарната активност, да го стимулира клеточниот имунитет и да го забрза заздравувањето на епителните ткива. Прополисот е потентен антиоксидант и ја ограничува липдината пероксидација.

Авторот Ozan со сор.⁽⁸³⁾ наведува дека прополисот ја засилува синтезата на колагенот

Поповска и сор.⁽⁸⁴⁾ наведуваат дека во последните години, се забележува напредок во третманот на оралните лезии преку се почестата употреба на природни средства кои содржат прополис. Овој пчелен продукт е цврст смолест материјал кој содржи восок и хербални екстракти кои се користат во превенцијата на оралните болести без нус-ефекти. Тие исто така ги наведуваат анти-инфламаторните и антиоксидантните својства на прополисот. Тие наведуваат дека антиоксидантите го контролираат оксидативниот стрес при заздравувањето на раните и се верува дека го забрзуваат заздравувањето. Антиоксидативната терапија е на самиот почеток и е најновиот пристап во третманот на оралните лезии. Прополисот може да биде компонент на пастите за заби, во течностите за уста како и во гелови и лесно може да биде аплициран во устата. Нано-емулзиите содржат партикли кои лесно може да бидат ресорбирани и транспортирани во повредените ткива каде го стимулираат заздравувањето, кое е резултат на многубројни биохемиски и клеточни интеракции. Со употребата на антиоксидантите, оксидативниот стрес во раните може да биде ефективно контролиран и преку нив целиот процес на заздравување да биде забрзан.

Истите автори наведуваат дека главната предност на топикалната апликација е тоа што таа ја редуцира појавата на несакани ефекти, овозможува ефикасно снабдување на афектираната ареа, без можност лекот да навлезе системски и да се ресорбира. Со тоа се засилува ефикасноста во самата ареа. Оксидативниот стрес претставува нерамнотежа меѓу оксидантите и антиоксидантите. Таа нерамнотежа резултира во зголемена продукција на слободни радикали вклучувајќи и реактивни слободни радикали (ROS). Тие лесно ги оштетуваат оралните клетки бидејќи мукозните мембрани дозволуваат рапидна абсорпција на супстанцијата низ нивната површина.

Akhilender и сор.⁽⁸⁵⁾ наведуваат дека витаминот Ц ги активира фагоцитите и има примарна улога во одбраната. Тој е кофактор на 11 ензимски реакции во синтезата на колаген.

Според Cheraskin и сор.⁽⁸⁶⁾ неговата употреба го забрзува зараснувањето на раните кај експериментални животни, превенирајќи појава на крварење.

Од материјалот кој што го добивме од произведувачот на гелот се гледа дека молекулот на Витамин Ц во гелот е 2 пати помал и 110 пати поефикаен во синтезата на колаген во споредба со обичниот витамин Ц.

Многу автори ги потенцираат моќните антиоксидативни својства на витаминот Е. Тој е го скратува зараснувањето на раните бидејќи го редуцира оксидативното оштетување предизвикано од хидроксилните радикали според San Miguel и сор.⁽⁸⁷⁾

Според Debnath и сор.⁽⁸⁸⁾ преку нано-енкапсулацијата активните состојките се заштитени од влажната средина и се здобиваат со својство за засилува активација и подобра пенетрација на потребното таргет место. Но, паралелно со овие корисни својства присутна е загриженоста за употребата на нано-партиклите. Овој автор ја наведува оваа контраверзност при нивната употреба. Според него, кај некои автори постои загриженост за длабочината на пенетрација на нано-партиклите и нивната способност да навлезат во системскиот циркулаторен систем. Исто така постои загриженост и за ткивната токсичност на овие материјали.

Според Butnariu и сор.⁽⁸⁹⁾ употребата на наноемулзија која содржи прополис и витамини е мошне безбедна. Таа го модифицира оксидативниот стрес, учествува во синтезата на простагландини како и на фосфолипидните компоненти на клеточните мембрани.

Ефектот на наноемулзијата од витамин Ц, витамин Е и прополис за првпат била анализирана во студијата на Chang и сор.⁽⁴⁹⁾ во третманот на гингивални инфламации/лезии – во која тие ја покажале ефикасноста во третманот на гингивалните болести. Тие утврдиле асоцијација помеѓу специфична концентрација на нано-емулзијата од витамин Ц, Е и прополис со нивната анти-инфламаторната и антимицробната ефикасност. Според нив нано-емулзијата која содржи витамин Ц, витамин Е и прополис покажува значителни антиинфламаторни, антиоксидантни и антимицробни својства.

Резултатите од оваа студија се во согласност со претходните студии (во кои наведовме дека биле евалуирани најразлични формулации на прополис).

Во студијата на Debnath и сор.⁽⁸⁸⁾ топикалната апликација на НБФ гел покажала мошне позитивни ефекти врз парадонталното здравје.

Во студијата на Спиров и сор.⁽⁹⁰⁾ кај вкупно 120 пациенти биле следени неколку клинички знаци како: оток, крварење и појава на инфекции како и субјективни знаци – болка по следниве орално-хируршки интервенции: френулектомии, отстранувања на фиброми, вестибулопластики, мултипли екстракции како и хируршко отстранување на импактирани и семиимпактитрани заби и било нотирано дека гелот има сигнификантно позитивно влијание на забрзување на зараснувањето на орално-хируршките рани без појава на несакани реакции и ефекти што е во корелација со резултатите кои ги добивме во нашата студија.

Arben Murtezani⁽⁹¹⁾ утврдил дека наноемулзиониот гел поседува ист позитивен потенцијал во заздравувањето на раните како и употребата на т.н. мек ласер – студија во која биле вклучени 78 пациенти.

Нашите резултати корелираат и со резултатите наведени во студијата на Szabo G и Nemeth Z.⁽⁹²⁾ во која биле следени вкупно 51 пациенти по примарно орално-хируршки интервенции и во која кај 40 пациенти било нотирано подобро заздравување на орално-хируршките рани при употребата на овој гел (гелот го промовира зараснувањето).

Chang-Noon и сор.⁽⁵⁰⁾ нотираат одлични клинички резултати изразени преку забрзано и подобро зараснување на оралните лезии и рани по орално-хируршки интервенции со употребата на високо функционална нано-емулзија/гел.

Исти резултати се нотираат и во студијата на Chirag и сор.⁽⁷⁸⁾ во која е

потенцирано дека заздравувањето на орално-хируршките рани било значително забрзано со употребата на наноемулзиониот гел од прополис и витамин, а исто така било забележано значително намалување на бројот на постоперативни компликации.

7. ЗАКЛУЧОК

На крајот од нашето испитување/студија се утврди дека постои статистички значајна разлика помеѓу трите групи (употребен оригинален гел, употребен плацебо гел и без употреба на гел) за мерените индекси на зараснување. И тоа:

- според индексот по Landry на третиот ден зараснувањето е сигнификантно подобро во групата каде беше користен оригиналниот гел во однос на плацебо гелот. Според Индексот по Galli сигнификантно подобро зараснување има кај првата група и на третиот и на седмиот ден. Како заклучок може да се каже дека оригиналниот гел е поефикасен во однос на плацебо гелот при зараснувањето на раните;
- според индексот по Landry на третиот ден зараснувањето е сигнификантно подобро во групата каде беше користен оригиналниот гел во однос на контролната група. Според Индексот на Galli сигнификантно подобро зараснување има кај првата група на седмиот ден во однос на контролната група. Како заклучок може да се каже дека оригиналниот гел го забрзува зараснувањето на раните во однос на групата од пациенти кај кои не е аплицирано никакво средство;
- при анализата на зараснувањето помеѓу втората (плацебо) и контролната група не постоеше статистички значајна разлика ни по еден индекс. така да можеме да заклучиме дека раните во овие две групи зараснуваат слично.

Антиоксидативниот потенцијал на оригиналниот гел во однос на плацебо гелот е повисок за три пати. Оваа разлика може да биде една од причините поради која постои разлика во ефикасноста помеѓу оригиналниот и плацебо гелот.

Резултатите сугерираат дека локалната примена на НБФ гел поставен на хируршките инцизии во оралната празнина го подобрува зараснувањето на

раните и тоа посебно во првите три дена по хируршката интервенција. Тој дава добра превенција против раните компликации при зараснувањето на раните (како ексудација-крварење) со добри заздравувачки, анти-инфламаторни и естестки ефекти кај пациентите по орално-хируршки процедури (подобра епителизација, побрзо затворање на инцизионите рабови).

Потребни се понатамошни студии со вклучување на поголем број испитаници, за подобро да се разбере улогата на наноемулзиониот гел при стоматолошките апликации вклучувајќи ги неговите антибактериски, анти-инфламаторен ефекти, влијанието врз антиоксидативниот потенцијал на плунката и редукцијата на болката по хируршките интервенции во оралната и периоралната област.

8. РЕФЕРЕНЦИ

1. Szpaderska A.M, Zuckerman Z.D, DiPietro L.A. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *Journal of Dental Research*. 2003;82:621–6.
2. Mak K, Manji A, Gallant – Behm C, Wiebe C, Hart DA, Larjava H, Häkkinen L. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J Dermatol Sci*. 2009 Dec;56(3):168 – 80.
3. Canady, J.W, Johnson, G.K, Squier, C.A. Measurement of blood flow in the skin and oral mucosa of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) using laser Doppler flowmetry. *Comparative Biochemistry and Physiology. Comparative Physiology*. 1993;106 (1): 61–63.
4. Reish, RG, Zuhaili B, Bergmann J, et al. Modulation of scarring in a liquid environment in the Yorkshire pig. *Wound Repair and Regeneration*. 2009;17(6):806–816.
5. Bodner L, Dayan D, Oberman M, Hirshberg A, Tal HJ. Healing of experimental wounds in sialadenectomized rat. *Clin Periodontol*. 1992 May;19(5):345-7.
6. Taichman NS, Cruchley AT, Fletcher LM, Hagi – Pavli EP, Paleolog EM, Abrams WR, Booth V, Edwards RM. Vascular endothelial growth factor in normal human salivary glands and saliva: a possible role in the maintenance of mucosal homeostasis. *Malamud D Lab Invest*. 1998 Jul;78(7):869-75.
7. Kirfel G, Herzog V. Migration of epidermal keratinocytes: mechanisms, regulation, and biological significance. *Protoplasma*. 2004;223:67–78.
8. Cohn IK, Diegelman RF, Lindlab WJ eds. *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia/London. WB Saunders 1992.
9. Forrest R. Early history of wound treatment. *J R Soc Med*. 1982 March;75(3):198–205.
10. Kopp J, Wang GY, Horch RE, Pallua N & Ge SD. Ancient traditional Chinese medicine in burn treatment: a historical review. *Burns* 2003 Aug;29(5):473–8.
11. Jorkjend L, Skoglund L. Effect of non-eugenol and eugenol – containing periodontal dressings on the incidence and severity of pain after periodontal soft tissue surgery. *Journal of Clinical Periodontology*. 1990;17(6):341 – 344.
12. Iramaneerat S, Cunningham S. The effect of two alternative methods of canine exposure upon subsequent duration of orthodontic treatment. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 1998;8(2):123 – 129.

13. Loescher AR, Robinson PP. The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998;36(5):327–332.
14. Ovaska H, Wood DM, House I, Dargan PI, Jones AL, Murray S. Severe iatrogenic bismuth poisoning with bismuth iodoform paraffin paste treated with DMPS chelation. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(9): 855-857.
15. Sarrami N, Pemberton MN, Thornhill MH, Theaker ED. Adverse reactions associated with the use of eugenol in dentistry. *Br Dent J*. 2002;193(5):257-259.
16. Alpar B, Gunay H, Geurtsen W, Leyhausen G. Cytocompatibility of periodontal dressing materials in fibroblast and primary human osteoblastlike cultures. *Clin Oral Investig* 1999;3(1):41-48.
17. Syrjänen S, Syrjänen K. Influence of Alvogyl on the healing of extraction wound in man. *International Journal of Oral Surgery*. 1979;8(1):22-30.
18. Sehn E, Hernandez L, Franco SL, et al. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Anal Chim Acta*. 2009;635(1):115-120.
19. Moura SA, Ferreira MA, Andrade SP, et al. Brazilian green propolis inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009; c2011. Достпно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094767/pdf/ECAM2011-182703.pdf>
20. McLennan SV, Bonner J, Milne S, et al. The anti-inflammatory agent propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):706-713.
21. Kujumgiev A. et all. : Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*; Volume 64, Issue 3. 1999 March; 235–2406.
22. Orsatti CL, Sforcin: Propolis immunomodulatory activity on TLR-2 and TLR-4 expression by chronically stressed mice. *JM.Nat Prod Res*. 2012 Mar;26(5):446-53.
23. Rindt IK et all. The Immunomodulatory Effect of Propolis: A Review. *Lucrari Stiinifice Medicina Veterinara Vol. XLII (1)*. 2009; Timisoara 346.
24. Rindt IK et all. The Immunostimulatory Activity of Propolis from different origin. *Lucrari Stinifice Medcina Veterinara Vol. XLII (1)*. 2009; Timisoara 350.
25. Hayacibara MF. et all. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *Journal of Ethnopharmacology*; Volume 101, Issues 1–3. 3 October 2005;110–115.
26. Magro-Filho O, De Carvalho A. Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. *Cytological and clinical evaluation. J Nihon Univ Sch Dent.*. 1994 Jun;36(2):102-11.

27. Valera CM et al. Action of propolis and medications against *Escherichia coli* and endotoxin in root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. October 2010;110(4):70-74.
28. Moura SA, Negri G, Salatino A, et al. Aqueous extract of Brazilian green propolis: primary components, evaluation of Inflammation and wound healing by using subcutaneous implanted sponges. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 c2011. Достапно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137525/pdf/ECAM2011-748283.pdf>
29. Teixeira EW, Message D, Negri G, et al. Seasonal variation, chemical composition and antioxidant activity of Brazilian propolis samples. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010;7(3):307-315.
30. Serarslan G, Altug E, Kontas T, et al. Caffeic acid phenethyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):709-715.
31. McLennan SV, Bonner J, Milne S, et al. The anti-inflammatory agent propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):706-713.
32. Almas K, Dahlan A, Mahmoud A. Propolis as a natural remedy: An update. *Saudi Dental J*. 2001;13: 45-49.
33. Marcucci M. C. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* . 1995;26:83-99.
34. Abhishek Parolia et al. Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2010 July;2(7):210-215.
35. Velazquez C, Navarro M, Acosta A, Angulo A, Dominguez Z, Robles R, Robles – Zepeda R, Lugo E, Goycoolea FM, Velazquez EF, Astiazaran H, Hernandez J. Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Appl. Microbiol*. 2007;103:1747-1756.
36. Orsi RO, Sforcin JM, Rall VLM, Funari SRC, Barbosa L, Fernandes JRA. Susceptibility profile of *Salmonella* against the antibacterial activity of propolis produced in two regions of Brazil. *J. Venomous Anim. Toxins including Trop. Dis*. 2005;11:109-116.
37. Koru O, Toksoy F, Acikel CH, Tunca YM, Baysallar M, Uskudar Guclu A, Akca E, Ozkok Tuylu A, Sorkun K, Tanyuksel M, Salih B. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe*. 2007;13:140-145.
38. Krol W, Czuba Z, Scheller S, Gabrys J, Grabiec S, Shani J. Antioxidant property of ethanolic extract of Propolis (EEP) as evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem. Int*. 1990;21:593-597.
39. Eshwar S, BS Suma. Health from the Hive: Potential Uses of Propolis in General Health. *International Journal of Clinical Medicine*. 2012;3:159-16.

40. Akhilender NK. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrition Journal* 2003;2:7.
41. Cheraskin E, MD. Vitamin C and human wound healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982 Mar;53(3):231-6.
42. Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *J Periodontol* 1983;54:305.
43. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007;20:314.
44. Lupo MP, Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001;19:467.
45. Joshua B, Kerr HM, Howard S and Gilliam E. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. DOI. 10.1002/jps.21210. Published online in Wiley InterScience www.interscience.wiley.com
46. Ägerstrom, H, Edsman K. Stromme M. Low-Frequency Dielectric Spectroscopy as a Tool for Studying the Compatibility between Pharmaceutical Gels and Mucus Tissue, *J. Pharm. Sci.* 2003;92(9):1869-1881.
47. Shah P, Bhalodia D, Shelat P. Nanoemulsion: A pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2010.1:24.
48. Kumar M, Misra A, Babbar AK et al: Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm.* 2008;358:285.
49. Chang-Hoon C, Jun-Woo P. The Study On The Effect of Nanoemulsion For The Prevention And Treatment Of Gingival Inflammation. *J. Kor. Oral Maxillofac. Surg.* 2007;33(5).
50. Chang-Hoon C, Dong-Ju C, Hae-Young S, Eun-Sun B, Soon-Min H, Yang-Ho P, Jun-Woo P. Case Reports: Treatment of Oral Soft Tissue Lesions and Wounds with High Functional Tooth Paste made from Nanoemulsion Gel. *J. Kor. Oral Maxillofac. Surg.* 2007;33(6).
51. Vinod KR, Fidoski J, Jun-Woo P, Ferda AA, Dong – Ju C. Role of propolis in augmenting the buccal mucoadhesion – an experiment based report. *Hygeia JD, Med.* April – September 2015.
52. Giljohann DA, Seferos DS, Daniel WL, Massich MD, Patel PC, Mirkin CA. Gold nanoparticles for biology and medicine. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2010;49(19): 3280 – 94.
53. Druffel T, Lattis M, Spencer M, Buazza O. Elastic behaviour of ananocomposite thin film undergoing significant strains. *Nanotechnology* 2010;21(10): 105708.
54. Dondetti P, Zia H, Needham TE. Bioadhesives and formulation parameters affecting nasal absorption. *Int J Pharm.* 1996;127:115-133.

55. Ranga R, Buri P. A novel in situ method to test polymers and coated microparticles for Bioadhesion. *Int J Pharm.* 1989;52:265-270.
56. Adamo F, Valentina B and Gian CC. Mucoadhesive Gels Designed for the Controlled Release of Chlorhexidine in the Oral Cavity. *Pharmaceutics.* 2011 Dec;3(4):665–679.
57. Aslani A, Ghannadi A, Najafi H: Design, formulation and evaluation of a mucoadhesive gel from *Quercus brantii* L. and *coriandrum sativum* L. as periodontal drug delivery. *Adv Biomed Res.* 2013 Mar 6;2(21):2277-9175.
58. Mahmood KS, Arash PBM, Gholamali M, Behrooz S, Seyed – MF. The potential of honey to promote wound healing in periodontology. A pilot randomized clinical trial. *Medical Journal of Islamic Republic of Iran.* 2011 Dec;25(4):177-185.
59. Masse JF, Landry RG, et al. Effectiveness of soft laser treatment in periodontal surgery. *International Dental Journal.* 1993; 43: 121-127
60. Hemalatha R., Gemimaa H. Effectiveness of Honey and Aloe Vera on Post Extraction Healing. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861.* Volume 14, Issue 5 Ver. IV (May. 2015), PP 123-128.
61. Fabio G, Francesco Z, Matteo C, Luca F, Andrea P, Tiziano T, Marco E. 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.
62. Stefanov V. An Antioxidant Infused Nano-Dental Gel - Expert review and opinion. *Guident; Mar. 2013, Vol. 6 Issue 4, p78.*
63. Resxat Apak, Kubilay Gucxlu", Mustafa Ozyurek, Saliha Esin Cxelik. Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC(cupric ion reducing antioxidant capacity) assay. *Microchim Acta (2008) 160: 413–41.*
64. Wong VW, Gurtner GC, Longaker MT. Wound healing: a paradigm for regeneration: *Clin Proc.* 2013 Sep; 88(9):1022-31.
65. Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration: *Cell Mol Life Sci.* 2013 Jun; 70(12):2059-81.
66. Guo S, Dipietro LA . Factors affecting wound healing: *J Dent Res.* 2010 Mar; 89(3):219-29.
67. Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RH. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa?: *Wound Repair Regen.* 2013 Sep-Oct; 21(5):648-60.
68. Roy S., Das A., Sen C. K. Disorder of localized inflammation in wound healing: a systems perspective, in *Complex Systems and Computational Biology Approaches to Acute Inflammation.*:Edz Vodovotz Y., An G., editors. (New York, NY: Springer;),

(2013). 173–183.

69. Karamanos E, Osgood G, Siddiqui A, Rubinfeld I. Surgical Quality Improvement Program study An American College of Surgeons National Plast Reconstr Surg. 2015 Mar; 135(3):876-81.

70. Hom D. B., Hebda P. A., Gosain A. K., Friedman C. D., editors. (eds.). (2009). Essential Tissue Healing of the Face and Neck. Shelton, CT: BC Decker Inc., People's Medical Publishing.

71. Fawad Javed, Mansour Al-Askar, Khalid Almas, Georgios E. Romanos, and Khalid Al-Hezaim. Review Article Tissue Reactions to Various Suture Materials Used in Oral Surgical Interventions: ISRN Dentistry Volume 2012 (2012), Article ID 762095, 6 pages.

72. Narang and Narang: Nanoemulsions in oral health: International Journal of Pharmaceutical Investigation | Volume 7 | Issue 1| January-March 2017,

73. Lee VA, Karthikeyan R, Rawls HR, Amaechi BT. Anti-cariogenic effect of a cetylpyridinium chloride-containing nanoemulsion: J Dent 2010;38:742-9.

74. Fernández Campos F, Calpena Campmany AC, Rodríguez Delgado G, López Serrano O, Clares Naveros B. Development and characterization of a novel nystatin-loaded nanoemulsion for the buccal treatment of candidosis: Ultrastructural effects and release studies. J Pharm Sci 2012;101:3739-52.

75. Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, Essam TM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation: J Mol Liq 2016;218:219-32.

76. Li YF, Sun HW, Gao R, Liu KY, Zhang HQ, Fu QH, et al. Inhibited biofilm formation and improved antibacterial activity of a novel nanoemulsion against cariogenic Streptococcus mutans in vitro and in vivo: Int J Nanomedicine 2015;10:447-62.

77. Hamouda T, Myc A, Donovan B, Shih AY, Reuter JD, Baker JR Jr. A novel surfactant nanoemulsion with a unique non-irritant topical antimicrobial activity against bacteria, enveloped viruses and fungi: Microbiol Res 2001;156:1-7.

78. Chirag Mukhi et al. Case Reports: Treatment of exodontia wounds with high functional gel made from nano-emulsion containing Vitamin C, E and Propolis Extract: International Journal Of Advances In Case Reports, 2016;3(5):216-219.

79. San Miguel, L. Opperman, and K. Svoboda. Antioxidants Promote Proliferation of Human Gingival and Periodontal Ligament Fibroblasts. Presented at AADR Annual Meeting, March 3-6, 2010. <http://iadr.confex.com/iadr/2010dc/webprogramcd/Paper129625.html>

80. San Miguel SM, et al. Bioactive antioxidant mixtures promote proliferation and migration on human oral fibroblasts. Archives of Oral Biology 2011.

81. Grange JM & Davey RW. Antibacterial properties of Propolis (bee glue). *J Res Soc Med*, (1990). 83, 159-60.
82. Gebara EC, Lima LA, Mayer MP. Propolis antimicrobial activity against periodontopathic bacteria: *Braz J Microbiol* 2002;33:365-9.
83. Ozan F, Sümer Z, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deger O. Effect of mouthrinse containing propolis on oral microorganisms and human gingival fibroblasts. *Eur J Dent* 2007;1:195-201.
84. Mirjana Popovska et al. The Effects of NBF Gingival Gel Application in the Treatment of the Erosive Lichen Planus: Case Report Open Access *Maced J Med Sci*. 2016 Mar 15; 4(1): 158–163. Published online 2016 Jan 29.
85. Akhilender NK. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview *Nutrion Journal*. 2003;2:7.
86. Cheraskin E., M.D. Vitamin C and human wound healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;53(3):231–6.
87. Symone M. San Miguel, Lynne A. Opperman, Edward P. Allen and Kathy K.H. Svoboda. Use of Antioxidants in Oral Healthcare: *DentalAegic, Compendium*, March 2011 Volume 32, Issue 2 <https://www.dentalaegis.com/cced/2011/03/use-of-antioxidants-in-oral-healthcare#sthash>
88. Debnath, et al. Effect of NBF gel in chronic periodontitis patients along with scaling and root planning.: *Journal of Indian Society of Periodontology* · January 2017.
89. MV Butnariu et al. The Use of Some Nanoemulsions Based on Aqueous Propolis and Lycopene Extract in the Skin's Protective Mechanisms Against UVA Radiation: *J Nanobiotechnology* 9, 3. 2011 Feb.
90. Spirov V. et al. Evaluation on the effect of the NBF Gingival gel (NBF Gingival gel®) in wounds healing after oral-surgical intervention: *Journal of Dentistry Apolonia* 2012, vol. 14, iss. 27, pp. 157-164.
91. Murtezani A. Effects of soft laser application and local application of NBF gingival gel in reducing pain, swelling and wound healing after pre-prosthetic surgical procedures: *International Conference and Exhibition on Dentistry March 18-20, 2015 Dubai, UAE* .
92. Szabo G, Nemeth Z. Use of "functional tooth paste," made with nanotechnology, in the treatment of oral mucosa diseases: *Fogorv Sz*. 2010 Jun;103(2):39-41.