



Универзитет Свети Кирил и Методиј
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ



УЛОГАТА НА МАСЛОТО ОД КАНАБИС ВО ТЕРАПИЈА НА ОРАЛНИОТ МУКОЗИТ

THE ROLE OF CANNABIS OIL IN THE TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS

магистерски труд

Кандидат: д-р Марко Младеновски

Ментор: проф. д-р Мирјана Поповска

Скопје, декември 2019

Содржина

1. Вовед	3
2. Литературен преглед	9
3. Цел на трудот	20
4. Материјал и метод на работа	21
5. Статистичка обработка.....	26
6. Резултати	27
7. Дискусија.....	96
8. Заклучок.....	105
9. Литература	106

1. Вовед

Според најновите светски статистички податоци, секоја година на листата новозаболени од карцином на главата и вратот се пријавуваат повеќе од 18.000 луѓе ¹. Од нив речиси 90% се класифицирани во групата болни од сквамозно клеточен карцином (SCCHN).

Станува збор за сериозни заболувања кои бараат голема посветеност, знаење, вештина и професионалност од дијагностички и терапевтски аспект. Истотака, и заболувања кои се следени со многу компликации, несакани дејства вклучувајќи и смрт на болниот. Причините за крајно неповолната и неизвесна состојба, бројните компликации и дополнително влошената здравствена состојба може да бидат последица на лошиот тек на болеста, да зависат од имунолошкиот капацитет на болниот, но и да бидат резултат на спроведената терапија.

Тераписките протоколи кои се применуваат при лекување на овие болни не секогаш ги манифестираат единствено само своите полезни терапевтски ефекти, за кои и се применуваат. Многу често тие може да бидат покренувачи и медијатори на бројни несакани ефекти, кои го мачат пациентот и го комплицираат понатамошниот тек на прилично комплицираната терапија. Несаканите дејства можат да се должат токму на спроведениот третман, независно дали се работи за хемотерапија, радиотерапија, или пак комбинација од двете, а понекогаш и последица од примена на некој друг терапевтски модалитет.

За почетните стадиуми на SCCHN, хируршкиот третман, примена на радиотерапија или и двете процедури се солиден терапевтски избор кој вообичаено се применува, а кој докажано предизвикува многу несакани дејства, иако генерално, нивната примена од клинички аспект покажува поволни резултати. За пациентите со понапреден стадиум, прогнозата е многу полоша, но и терапевтскиот избор е различен т.е. од оние каде е дијагностициран малигном во почетните фази на болеста. Во овој случај избор може да биде хемотерапија.

Вообичаено хемотерапијата се применува кај напреднати форми на ларингеален карцином ² каде вкупната стапка на преживување изнесува најмногу 5 години кај помалку од 50% од пациентите ^{3,4}. Сосема е јасно дека овој резултат е помалку од задоволителен, но натамошно интензивирање на третманот, за жал, може да го зголеми токсичното оптоварување на пациентите кое и без тоа, достигнува гранични толерантни вредности ⁵. Во овие ситуации несаканите ефекти се честа последица кај пациентите.

Во одредени ситуации при ларингеален карцином (SCCHN) се применува индукциона хемотерапија проследена со радиотерапија или т.н. хеморадијација. Овој вид третман е една од опциите кој во литературата е опишан, а во клиничката пракса

потврден, како вид тераписка можност. Неговата примена прикажала добра 5-годишна стапка на преживување без прогресија на заболувањето ^{6,7}.

Други перспективни пристапи вклучуваат насочена терапија со моноклонални антитела, каде епидермалниот фактор на раст - рецептор (EGFR) може да биде применет во скоро 90% од случаите на SCCN ⁸. Се смета дека примената на EGFR е потенцијална цел на терапијата. Овој рецептор и неговите лиганди играат клучна улога во ширењето, диференцијацијата, антиапоптоичната сигнализација, процеси на ангиогенеза и можност за метастази ⁹. Понатаму, високиот скор на EGFR се верува дека е поврзан со големина на туморот, намалена чувствителност на радијација и зголемен ризик од појава на рецидиви на SCCN ^{10,11}. Резултатите од фаза 2 сугерираат дека радиоимунотерапијата со цетуксимаб може да се користи како алтернатива на хеморадиотерапија со цисплатин за да се намали токсичноста на третманот ¹².

Објавени се резултати од испитувања во периодот од 2007-12 кои сугерираат дека индукционата хемотерапија проследена со радиоимунотерапија не е супериорна во однос на хеморадиотерапијата и таа може да манифестира повеќе токсичност поврзана со третманот ¹³.

Во текот на развојот на високо софистицирани радиотехники како што е IMRT се успеало да се намалат доцните секвели (т.е. поизразената ксеростомија) додека истовремено се постигнуваат повеќе конформни доза дистрибуции со поштеда на критичните и ризичните органи ¹⁴. Јаглерод јонска терапија покажала дека има многу корисни ефекти кај релативно радио-резистентни тумори, како што се малигнитет на плунковните жлезди, тумори-хордоми и хондросаркоми ^{15,16}.

Без разлика за кој тераписки модалитет станува збор многу често кај пациентите се појавуваат промени на оралната лигавица низ целата усна празнина т.н. орален мукозитис. Несаканите дејства клинички се презентираат како оштетувања и повреди на оралната лигавица, со хетерогена клиничка манифестација која дефинитивно го менува профилот на личноста од социјален, емотивен или психолошки аспект.

Всушност, со откривање на радиумот во 1897 година и примена на радијацијата во лекување на карциномите, иницирана е повреда на мукозните површини на устата која е последица на истакната токсичност на антитуморската терапија. Со појава на хемотерапијата кон крајот на 40-тите години, етиологијата на мукозитисот (ОМ) се прошири, а клиничката манифестација стана пошаренолика ¹⁷.

Разјаснување на сложените патогенетски случувања на ОМ созреваа во текот на изминатата деценија. Пред крајот на 90-тите години преовладувачки механизми кој беше објаснувачки факт за мукозитисот се фокусира на директна, но неспецифична клеточна смрт, посредувана од хемотерапија или зрачење ¹⁸. Концептот е едноставен: бидејќи ниту хемотерапијата ниту радиотерапијата не можат да ги разликуваат

туморските од нормалните клетки, со брзо делење на овие епителни популации, кои забрзано се делат во базалниот слој, покрај туморските се делат и нормалните "мајчини" клетки. Преземената терапија истовремено ги ништи двете популации предизвикувајќи последици на целиот организам меѓу кои и усната празнина. Како резултат на сите длабоки патогенетски случувања, лигавицата атрофира, а доколку нема замена на епителот, се развива еритем, ерозија или улцерација. На таков начин се појавуваат првите симптоми на ОМ.

ОМ е меѓу најчестите компликации што настануваат како последица на токсичноста на антитуморската терапија ¹⁹. Се јавува кај речиси сите пациенти кои примаат зрачна терапија, заради малигноми на главата и вратот. Во устата тоа е оралната или орофарингеалната мукоза, доколку тие се вклучени во полето на третман. Така, кај пациенти со карцином на јазикот, орофаринкс, хипофаринкс, ларинкс, назофаринкс и плунковни жлезди, клинички значајни орално мукозни промени се јавуваат кај околу 70% од пациентите ²⁰, со предомнантост кај пациентите со карцином на јазик до 95% од случаите .

Примателите на клинички режими во подготовката за HSCT исто така се сметаат за посебно висока ризична група за ОМ ²¹. Освен факторите на ризик поврзани со пациентот, стоматотоксичноста на индивидуалниот режим на терапија влијаат врз фреквенцијата и сериозноста на оралниот мукозитис. На пример, инциденцата за појава тежок облик на ОМ кај пациенти со мултипен миелом или не-Хочкинов лимфом, кои биле подложени на тераписки режим со високи дози мелфалан или кармустин, етопосид, цитарабин и мелфалан (BEAM), прикажале резултати од 46% и 42% атакираност на болните ²² со умерена реактивна атака. Спротивно на тоа, 98% од пациентите со хематолошки малигноми кои биле третирани со режим на кондиционирање, кој се состоел од циклофосфамид, етопозид и тотално зрачење, развиле тежок ОМ ²³.

Но, објективната симптоматологија во склоп на ОМ не е единствен хендикеп кај пациентите третирани со радиотерапија. Кај оваа група болни се менува квалитетот на живот, со сериозна атака на емоционалниот, психолошкиот или социјалниот профил на личноста, што условува хендикеп што сериозно влијае врз промена на профилот на личноста.

Во литературата постојат податоци за влијанието на овој тип терапија врз квалитетот на животот на пациентите оценето преку прашалникот EORTC QLQ-C30. Мерењата прикажале дека симптоматологијата се влошила за време на терапијата, но повеќето од наодите се враќаат на првобитните нивоа кон крајот од периодот на следење. Когнитивните функции се корегираат минимално на крајот од следење т.е. се приближуваат блиску до основното ниво. Исто така, анализа на скалите на симптомите укажува на евидентно влошување на наодите за време на терапијата. Симптомите, како

исчезнување на диспнеата и губиток на апетитот за време на терапијата, не е регистрирано, напротив овие симптоми опстојале со ист интензитет за време на периодот на следење.

Некои симптоми кои потекнуваат од ОРЛ трактот биле дијагностицирани после терапијата и за време на периодот на следење. Исто така кај мал број случаи меѓу кои дисфагијата не се корегирала и кај 6 (85.7%) од болните ксеростомијата била упорна до крајот на следењето. Во суштина, ксеростомијата е регистрирана како главен хроничен фактор на морбидитет по терапијата со зрачење, која истовремено може да влијае и да го наруши QoL. Литературата потврдува дека долгорочни ефекти на ксеростомија вклучуваат последователен губиток на тежината, губење на забите и хронична инфекција на усната празнина ²⁴.

Радиотерапијата кај пациентите со карциноми на главата и вратот секундарно доведува до други проблеми при кои им се отежнува животот на пациентите. Најчесто, оралниот мукозитис се јавува кај пациенти со примарни тумори во усната празнина, т.е. орофаринкс, назофаринкс. ОМ влијае врз квалитетот на животот кај овие пациенти ²⁵. ОМ како најчеста компликација на радијационата терапија во најголем дел од ситуациите предизвикува проблеми на оралната лигавица. Орални еритематозни зони, улцеративни лезии често може да бидат забележани кај овие пациенти. Многу често овие промени се болни, ја отежнуваат исхраната и допринесуваат за појава и прогресија на секундарни локални и системски инфекции. Одредени студии укажуваат на тоа дека дури 66% од пациентите со карциноми на главата и вратот како последица на радиотерапијата имаат можност да развијат ОМ ^{26,27}.

Радиотерапијата директно ги повредува и оштетува базалните епителни клетки и клетките во основното ткиво оневозможувајќи и митотска делба на повредената клетка која треба да се случи во период од 7 до 14 дена. Макрофагите продуцираат провоспалителни цитокини (тумор некроза фактор – алфаTNF и Интерлеукин – 6 INT-6) предизвикувајќи поголемо оштетување на ткивото. Во текот на целиот процес при директно или индиректно оштетување на клетките или ткивото не се создаваат услови да се случи обновување на епителните клетки, што резултира со одложен почеток на заздравување, т.е. се појавуваат првите знаци на мукозитис во оралната празнина ^{28,29}. Оралната мукоза која е оштетена има поголем ризик за развој на секундарна инфекција. Проценка на QoL на главата и вратот со модулот EORTC H & N 35, исто така, покажаа намален квалитет на живот за време на терапијата. Сепак, сите освен еден симптом во скалата (чувство на присутни проблеми) се подобрил до 4-та посета.

Поради недоволното реагирање на традиционално и протоколарно примање на терапијата, пациентите имаат потреба од алтернативни опции ³⁰. Хроничната болка кај овие пациенти потекнува од туморот, карциномот или пак од некоја компликација во

текот на терапевскиот режим ³¹. Еден од најважните симптоми на оваа категорија болни кои треба да се менаџираат е болката. Управувањето со болката и квалитетот на живот кај пациенти со карциноми е од многу големо значење, бидејќи во спротивно болката ги нарушува физичките, функционалните и емоционалните активности кај индивидуите ³².

Канабисот е едно од најстарите житни растенија познати за човекот. Илјадници години наназад човекот го одгледува, за денес да се познати и признаени две врсти канабис: *Cannabis Sativa* и *Cannabis Indica*. Разликата меѓу нив претставува предмет на уште многу дебати меѓу научниците, но заедничко е тоа што сите се согласуваат за очигледните разлики помеѓу нив. Домородното население од Централна и Јужна Азија го користи канабисот за производство на конопни влакна за јаже, облека, хартија, храна за добитокот, медицински цели веќе со милениуми. Пред откривањето на аспирирот, односно до 1800-тата година западната цивилизација го користела канабисот како аналгетска дрога ³³.

Соединенијата кои се добиени од растението канабис сатива делуваат врз намалување на болката кај пациентите со овој вид заболување. Познатите канабиноидни соединенија кои се доста често проучувани се $\Delta 9$ -тетрахидро-канабинол ($\Delta 9$ -THC) и канабидиол (CBD). Овие соединенија припаѓаат на семејството канабиноиди ³⁴. Употребата на овие соединенија во разумни граници ги олеснува симптомите како што се болка, гадење, повраќање, намален апетит.

Уште со векови наназад, во многу различни култури канабисот бил употребуван како лек за различни цели. Кон крајот на 19-от век бил применуван во Европа против болка, астма, несоница, депресија итн. Научниците не биле во можност да ја откријат хемиската структура на *Cannabis sativa* и затоа неговата употреба започнала да опаѓа во втората половина на 20-от век. За потоа во 1964 година да биде дефиниран тетрахидроканабинол (*trans-delta-9-tetrahydrocannabinol* THC, *dronabinol*) како главна активна состојка на канабисот. Откривањето и на ендоканабиноидниот систем е причина плус за интензивното истражување во последните години за придобивките и клиничката важност на канабисот ^{35,36}.

Канабиноидните соединенија може да се администрираат орално, ректално, инхалационо, преку спреј како комбинација на THC и CBD, само THC или само CBD ³⁷. Делувајќи како интеракција канабиноидите даваат сигнали на ендоканабиноидниот систем во телото, при што независно делуваат на опиоидниот пат за контролата на болката, активација на имунолошкиот систем и воспаление. ³⁸

Овој систем, можеби е најзначајниот психолошки систем кој има улога во одржување на здравјето на човекот. Рецепторите на ендоканабиноидниот систем се пронајдени во делови од човековото тело како мозокот, органите, сврзното ткиво, жлездите, имунолошките клетки. Различно делувајќи во секое ткиво или орган, но

секогаш со иста цел: хомеостаза и стабилна внатрешна средина. Канабиноидите промовираат хомеостаза во секое биолошко ниво на живот, почнувајќи субклеточно, па се до организам и заедница.

Честотата на појавување на ОМ, како и сериозните нарушувања на сите нивоа во устата празнина по примена на терапијата го прават овој проблем многу актуелен посебно во ерата на пораст на малигните заболувања во популацијата

Сепак, во овој домен едно нешто остана во согласност со првичните описи и клиничката манифестација на ОМ. Тоа е фрустрација, немоќта и тешкотија на лекарите и пациентите во недостаток на терапевтски опции за да се спречи или лекува состојбата или барем да се ублажат симптомите предизвикани од радиотерапија.

Оттука потрагата на терапевтите за медикаменти кои би се применувале во третманот на ОМ со цел да се олеснат тегобите во усната празнина и да се подобри квалитетот на живеење кај оваа категорија болни.

Непсихоактивната компонента на растението *Cannabis Sativa* е канабидиолот. Поради тоа изминативе неколку години низ светот се зголемува притисокот на јавноста за легализација на канабисот во медицински цели ³⁹.

2. Литературен преглед

Актуелноста на ОМ, ги поттикнала онколозите, стоматолозите, научните истражувачи и терапевтите да ги прошират своите истражувања во детекција на причините за појавата на ОМ. Посебен осврт е насочен кон патогенетските случувања со цел да се откријат најуспешните терапевтски постапки за да се олесни бурната клиничка симптоматологија.

Sroussi и соработниците ⁴⁰ велат дека кај пациентите кои примаат радиотерапија (RT) се забележуваат промени на оралната лигавица. Кај нив евидентни се функционални нарушувања кои условуваат отежнат или лош квалитет на живот. Промените кои се често присутни на оралната лигавица вклучуваат ОМ, кој се појавува во текот на терапијата или веднаш по третманот. Исто така препознатливи се мукозни опортунни инфекции, невросензорни нарушувања и ткивна фиброза. Заради олеснување на тегобите во усната празнина овие пациенти имаат потреба од терапевти - професионалци стоматолози.

Во најголем дел од случаите ОМ е акутен одговор на третманот кој може да се дијагностицира кај мнозинството пациенти со карцином на главата и вратот (HNC) кои примаат радиотерапија. Вообичаено, кај овие болни се спроведува 6-7 неделен третман. Во овие услови ОМ во најблага форма претставува еритем на оралната мукоза во првите 2 - 3 недели. Но, како напредува третманот со RT покрај еритемот се појавуваат улцерации и псевдомембранозни налепи паралелно со зголемување на дозата на зрачење. Освен објективниот наод, кај пациентите е присутна богата субјективна симптоматологија.

Напредокот на науката и техниката условила попрецизни дијагностички методи кои се спроведуваат на клеточно ниво. Така, секвенционирајќи го генот 16s од rRNA истражувачите откриле дека бактериската структура во оралната празнина се менува во текот на радиотерапијата. Како се зголемува дозата на зрачење пропорционално растат и грам негативните бактерии во оралниот медиум. Користејќи ја високо пропустната 16s rRNA истражувачите согледале дека оралните микроорганизми за време на радио и хемо третманот квалитативно и квантитативно се менуваат, кој сериозно се одразува на клиничкиот наод.

Испитувајќи го составот на бактерискиот медиум кај пациентите кои се третирани со радиотерапија докажано е дека доминираат вкупно 193 родови кои припаѓаат на 12 главни видови. Овој специфичен состав освен кај популацијата со ОМ е регистриран и кај пациентите кои ја сочинуваат контролната група. Најмногу преовладуваат 14 родови бактерии: од нив 78,8% припаѓаат на родот *Prevotella*, а потоа помалку процентуално застапени се присутни: *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Actinobacillus*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Rothia*, *Gemella*, *Campylobacter*, *Granulicatella*, *Carnocytophaga* и *Treponema*. Иако овие бактериски родови може да се детектираат во

двете групи, застапеноста на секој род варира со висок процент меѓу нив. За попрецизно одредување на бактериските видови, се воведува постапка на идентификација на бактериските таксони. Бидејќи неопходни се овие потфати за да се направи разлика помеѓу двете групи тие ја примениле Lef Se анализата.

Врз основа на добиените податоци *Avibacterium*, *Pediococcus*, *Pseudomonas*, *Oscillibacter* и неклассифицирани *Firmicutes* и *Clostridiaceae* се значително намножени кај пациентите кои биле подложни на третман, додека *Fusobacteria*, *Porphyromonas*, *Treponema*, *Peptococcus*, *Tannerella* и *Corynebacterium*, се главно детектирани кај здрави поединци односно кај контролната група.⁴¹

Група истражувачи чиј интерес е токму оваа проблематика докажале дека над 75% од пациентите кои се третираат со радио или хемотерапија како компликација развиваат ОМ. Симптоматологијата е богата, присутни се јаки болки, тешкотии при земање храна и пијалоци, а пациентите имаат потреба од аналгетици. Најчесто се хоспитализираат примајќи назогастрична или интравенозна исхрана. Присутните патогени микроорганизми можат да ги нападат имунокомпромитираните пациенти и да предизвикаат сепса, но и да го загрозат неговиот живот⁴².

Penga⁴³ во својот труд открива дека ОМ се појавува кај сите пациенти како резултат на примената радиотерапија кај карциноми на главата и вратот. Тој посочува дека појавата на тешка форма на ОМ може да доведе до прекин на третманот со РТ. Секојдневната грижа на оралната празнина (редовно и правилно четкање, спроведување секојдневна тоалета во устата) позитивно влијае како дел од третманот на ОМ. Како можност да се олеснат клиничките тегоби авторот сугерира третман со ласер со бранова должина од 650 nm и моќност од 40 mW во профилактички цели. Кај пациентите како доминирачки несакани ефекти често се регистрира губење чувство за вкус и ксеростомија.

Во овој контекст Cuba и соработниците⁴⁴ тврдат дека ОМ е најчеста компликација при РТ при третман на карциномите на глава и врат. Состојбата за време и по РТ е болна, но со различна тежина. Присутни се улцерации кои на пациентот му го отежнуваат хранењето и говорот, континуирано или нагло се намалува телесната тежина и постои сериозна можност за појава на секундарни инфекции. Во трудот се апострофира дека постојат докази за појава на цитотоксични ефекти на КТ и РТ. Овие последици се должат на физичко – хемиските реакции при кои прекумерно се произведуваат слободни радикали како резултат на нарушување на оксидо – редуктивната рамнотежа и присутниот оксидативен стрес.

Литературата посочува дека стапката на повторување на РТ се движи од 4-11%, а со тоа и шансите за појава на ОМ се поголеми и потешки⁴⁵. Авторите коментираат дека токсичноста на применетата терапија се одразува со промени на мукозата, повреда на нервите и предизвикува васкуларни нарушувања. При вакви состојби протоколарно се

ограничуваат дозите на зрачење кои што се користат во праксата. За таа цел се применуваат конвенционални техники на надворешно зрачење ^{46,47}. Интензивната модулираната радиотерапија (IMRT) и нејзината понатамошна прогресивна и напредна стапка како што е лигантната радиотерапија (IGRT), широко се користи во реирадијација поради висококонформната доза на површината на туморот. На овој начин постои можност да се ограничат дозите кои доспеваат до ризичните органи или органите во околината, а кои непотребно се озрачувани. Неретко, тие се дури и штетни. Тоа е една од многубројните последици кога се во прашање малигни заболувања на главата и вратот подложени на RT. Новоприменетата усовершена технологија е со цел да се намалат шансите за ОМ ^{48,49}. Волуметриска модулирана RT е релативно нова техника и дава избалансирана дозиметрија на IMRT со значително помал временски третман, што е до некаде предуслов за намалена можност за ОМ ⁵⁰.

Болното воспаление, евентуалната појава на улцерации на мукозните мембрани на оралната, но и на мукозата на дигестивниот тракт е најчеста последица од токсичноста на радио или хемо терапија при третман на карциноми на главата и вратот ^{51,52}. Неговата патогенеза е комплексна и се заснова на интеракција на различни клеточни и ткивни фактори, вклучувајќи ги ефектите на микрофлората на усната празнина како и иницијација и прогресија на васкуларните реакции ⁵³⁻⁵⁵. Во текот на овие случувања посебно место му припаѓа на активација на коагулациониот систем при развој на акутни реакции од RT ⁵⁶. Изложеност на ендотелните клетки на јонизирачкото зрачење иницира генерирање тромбин и ослободување хистамин и простагландини I₂ и E₂, што доведува до вазодилатација и зголемена васкуларна пермеабилност. Овие патогенетски случувања се причина за адхезија на неутрофилите врз ендотелната површина во првите неколку часа по ирадијација. Овие случувања на клеточно и молекуларно ниво се одразуваат врз експресија на клиничката манифестација ⁵⁷⁻⁶⁰.

Радиотерапијата како терапевски модалитет (RT) покрај карциномите во усната празнина се применува и во третманот на орофарингеалниот карцином (ОРС). Сепак, литературата потенцира дека посакуваниот терапевски ефект при овие состојби кај постарите пациенти отсуствува ⁶¹. Во една голема мета-анализа, се покажало дека опстанокот при додавање хемотерапија во локалната регионална терапија за ОРС се намалува со зголемување на возраста ⁶². Недостатокот на очекуваниот резултат кај постарите пациенти може да се должи на зголемена токсичност поврзана со третманот, послаба толеранција на организмот на спроведениот третман или одредени изненадувања следени со коморбидитет, што би можело да ја неутрализира користа од преживувањето.

Доцните последици од спроведената терапија кај постарите лица се многу чести поради потенцијалниот неповратен функционален, органски пад и релативно ограничени физички резерви или осиромашни компензаторни механизми ⁶³. Дополнително, симптомите може да се почувствуваат многу посилно заради синергистичкото дејство заедно со опаѓање на функционалноста поврзана со возраста, со што се зголемува и морбидитетот од третманот ⁶⁴. Кај оваа категорија болни не е заобиколена ниту усната празнина, при што ОМ е сосема очекувана, а не изненадувачка состојба.

Примената на RT кај различни болни предизвикала различна манифестација на ОМ. Така во една студија кај мнозинство од испитаниците била регистрирана умерено-тешка ксеростомија, што може да се припише на третманот со IMRT, но сепак, кај 16% од испитаниците бил присутен тежок облик на сува уста ⁶⁵. Слично на тоа, околу 10% од преживеаните пријавиле тешка потенцирана дисфагија која се појавила како доцен многу силно изразен симптом. Дополнително, претходните студии покажаа дека дури и лесната доцна дисфагија е силно поврзана со севкупниот здравствен квалитет на животот (HRQOL) ⁶⁶. Така, понатамошните напори за подобрување на ксеростомијата се неминовен императив за секој терапевт ⁶⁷.

Оралниот статус кај болни од ОМ прикажува дека ксеростомијата е регистрирана кај мнозинството пациенти. Додека 64% од испитаниците генерално имаат умерена симптоматологија во устата, застрашувачки ~ 33% од групата сепак пријавиле умерено тешки симптоми кои генерално се распределени во две групи: класично поврзани, локални симптоми поврзани со RT (на пр. сува уста, проблеми со голтање, цвакање и вкус) и други кои се опишани како општи симптоми (на пример, замор, меморија, поспаност).

ОМ заедно со болката, дисфагија, дисгеузија, дехидрација, недоволна исхранетост и системска инфекција регистрирани се и во други статии ⁶⁸⁻⁷⁰. Овие попатни несакани ефекти влијаат врз квалитетот на живот и опстанокот на болниот. Последиците од хемо и радио третманот во литературата опишани се доста обемно, а понатамошните истражувања се насочени кон тоа како да им се помогне на овие пациенти. Проблемите со кои се соочуваат пациентите меѓу кои плунковниот проток и капацитет е важен фактор за оралното здравје која како последица од радиотерапијата може да биде зголемена или намалена зависно од фазата на зрачење во која се наоѓа пациентот. Плунковната динамика влијае врз појавата на забен камен, кариес, орална кандидијаза, мукозна траума и сл. Со примената на IMRT техниката, заштитата на плунковните жлезди е поголема кај карциномите на главата и вратот со што се намалуваат несаканите ефекти.

Оваа терапија може да предизвика и мекоткивни оштетувања во кои доминантно се зафатени мастикаторните мускули, односно потенцирани се фиброзните реакции. Во

тој случај отварањето на устата е оневозможено до одреден степен. Исхранувањето, говорот и оралната хигиена се отежнати, а еритемот и улцерациите на оралната мукоза кои како последица од радиотретманот се интензивно болни, влијаат врз секојдневните потреби на пациентот, а неретко се причина за појава на секундарна инфекција. Кај голем процент од пациенти со карциноми на главата и вратот и по еден месец од завршување на третманот, оралните лезии се уште не биле заздравени. Во суштина болката и болните неодредени сензации се најголем проблем кај овие пациенти. Токму ОМ е главниот причинител за болка. Оралната лигавица е чувствителна и болна дури и по исчезнувањето на оралните улцерации.

Од поедини истражувања може да се дојде до податоци кои укажуваат дека ОМ се јавува кај 40% од пациентите кои примаат хемотерапија и 100% кај пациентите кои примаат радиотерапија во третманот на карциноми на главата и вратот ⁷¹. Авторите потенцираат дека симптомите варираат во сериозноста од прв степен (благо црвенило и болка) до степен 4 (опасни по живот) кои започнуваат по кумулативна експозиција од 15 Gy и значително се влошува ако вкупната доза надмине 60 Gy ⁷². Патогенезата на ОМ е последица на директна токсичност од јонизирачко зрачење (IR) врз мукозата и некои медикаменти кои се применуваат во терапијата против карциномот. Најчести такви препарати се: метотрексат, доксорубицин, 5-флуороурацил, бусулфан, блеомицин, цисплатин, карбоплатин, етопозид, EGFR инхибитори и тирозин инхибитори на киназа ⁷³ во комбинација со инфекции. Свое влијание во ОМ статус имаат присутната неутропенија, одредени нарушувања во системското здравје кои најнапред ја атакираат мукозата, а потоа развиваат сериозна клиничката слика на повредена и оштетена ледирана мукоза ⁷⁴. Метотрексат и етопозид, особено, се излучуваат во плунката, што доведува до зголемен ризик од директен орален мукозитис ⁷⁵.

Иако, доказ за директна каузална поврзаност помеѓу ОМ и неутропенијата не е конечен, докази за причинско - последична поврзаност постојат.

Од една страна присутната неутропенија го продлабочува ризикот за појава и прогресија на ОМ, а од друга страна корекцијата на неутропенијата придонесува за подобрување на веќе присутниот ОМ. Ниските вредности на неутрофилите (<400 клетки / μ L в) и високата инциденца на микробиолошки инфекции за време на неутропенија, условува ослабната одбрамбена мукозна бариера која резултира со лесен и слободен влез за патогените бактерии. Неутропенијата кај пациентите предизвикува неможност да се отстранат патогените и забавени процеси на заздравување на мукозата ⁷⁶.

Во други литературни податоци може да се прочита дека ОМ се јавува кај 40% од пациентите третирани со конвенционална хемотерапија, повеќе од 70% од пациентите кои се подложени на клиничка терапија за трансплантација на коскена срцевина и речиси кај сите пациенти со карциноми на глава и врат кои примаат истовремено радио

и хемотерапија ⁷⁷. Тежината и сериозноста на ОМ е многу варијабилен и зависи од факторите на ризик кои се специфични за секој пациент, како и индивидуалноста и специфичноста на пациентите.

Факторите на ризик кои се поврзани со третманот, а кои вклучуваат доза, локализација, времетраење на зрачење и истовремена употреба на хемо и радиотерапија, се поповолни, за разлика од сите други фактори кои се поврзани со специфичност на пациентите кои се потенцијално модифицирани преку превентивни активности (на пример, слаба орална хигиена, присуство на стоматолошки апарати, дијабетес, орални лезии, неухранетост, неутропенија, дефицит на фолна киселина, витамин Б12, лекови, плунковна хипофункција или ксеростомија, употреба на тутун итн.) ⁷⁸. Сите овие фактори треба да се идентификуваат, да се решат пред почетокот на терапијата како од страна на онкологот, така и од страна на стоматологот со цел да се редуцира јачината и фреквеноста на ОМ. Други фактори на ризик за пациенти кои се од битно значење се: возраст, пол, индекс на телесна маса, основна имунолошка дисфункција, полиморфизам и недостаток на ензимите за метаболизирање на лекови и други епигенетски и генетски фактори. Сите овие имаат можност да влијаат врз изразувањето или активноста на цитокините и транскрипционите фактори, како што се TGF- β , NF- κ B и p53 и гени како што се COX-2 и MMPs, од кои сите се вмешани во развојот на ОМ ⁷⁹.

Покрај мачнината која е поврзана со третманот, повраќање и цитопениите се најчестите несакани дејства во онкологијата, ОМ е најзначајниот несакан ефект во стоматологијата ⁸⁰. Негативните физички, социјални и психолошки влијанија врз пациентите се низа проблеми на кои наидува индивидуата како последователни и колатерални проблеми по РТ. Ако пак пациентите се на тотална парентерална исхрана, постои поголем ризик од системски инфекции, зголемена употреба на антифунгални и опиоидни аналгетици, неминовна социјална изолација и депресија од страна на пациентот поради неспособноста за разговор и јадење. Економските последици се далеку од тривијални. Статистичка анализа во Америка прикажува дека поединечен трошок на индивидуи со карцином на главата и вратот надминува трошок од 17.000 американски долари ⁸¹.

Менаџирањето на болката или улцерациите, кои може да траат дури по завршувањето на третманот, се примена на парентерални опиоидни аналгетици, кои со себе носат голем ризик од несакани ефекти како што се опстипација и намалена будност ⁸².

Авторите ⁸³ од една статија велат терапиите кои се применуваат кај карциномите на глава и врат предизвикуваат локални и системски несакани ефекти, меѓу нив е и ОМ, но и намалување на квалитетот на живот, во кој доминира психичка и физичка

истоштеност. Основни мерки кои се превземаат за да се намалат последиците од RT се засилена орална хигиена и елиминација на воспалението на мукозата.

Системски се препорачуваат аналгетици бидејќи ги активираат ноцицептивните рецептори, со цел ублажување на болката која се јавува. Третманот може да опфати локално испирање на усната празнина со 2% раствор на лидокаин и топичен морфински раствор како локален третман за намалување на болката. Ова се првичните чекори кои треба да бидат превземени кај оваа категории болни. Се превзема испирање со раствор од натриум хлорид кој овозможува влажност на усната празнина и смирување на воспалената лигавица.

Не така одамна Silva et al. ⁸⁴ тестирале 0,25% лидокаин и 78,000 IE нистатин, администрирајќи ги лековите во устата на пациентот, задржувајќи го одредено време со цел намалување на болката. Резултатите не ја потврдиле оваа формулација на лекот, бидејќи не ги дале очекуваните наоди.

Owlia и сор. ⁸⁵ во трудот велат дека ОМ претставува не само клеточна повреда предизвикана од хемотерапија или зрачење туку претставува комплекс од биолошки случувања во организмот на третираниите индивидуи заболени од карцином на главата и вратот. Авторите во својот труд велат дека не постои консензус околу превенцијата и третманот на ова заболување.

Со цел да се отстранат или минимизираат онкогените ефекти во усната празнина се бараат соодветни начини за третман на ОМ меѓу кои се вклучува употребата на фактор за раст на кератиноцити, бензидамин, плакнење на устата со антимицробни агенси како хлорхексидин, примена на крио или ласерска терапија за време на хемотерапија ⁸⁶. Сепак за контрола на ОМ од особена важност претставува одржување оптимална орална хигиена ⁸⁷. Четкање на сите површини на забите најмалку по 90 секунди два пати во денот со мека четка за заби, испирање на усната празнина, избегнување на тутун, алкохол или храна која може да ја иритира оралната мукоза се препораки кои се упатуваат кон сите пациенти кои примаат RT. Кај овие пациенти со ОМ потребно е посебно внимание да се посвети кон третманот на болка, ксеростомија и улцерациите, кои ги посочуваат клиничарите.

Azar и Seyed ⁸⁸ велат дека радиотерапијата и хемотерапијата се главните терапевски приоди при лекување пациенти со карциноми на главата и вратот. Со зрачењето се генерира реактивен вид на кислород (ROS) кој минува низ биолошките мембрани. Овој вид ROS е насочен кон макромолекулите во клетките на ДНК уништувајќи ги и предизвикувајќи смрт. Третманот со радиотерапија и хемотерапија истовремено во поедини случаи може да продуцира несакани ефекти врз нормалните ткива. Едно од најчувствителните ткива при третманот кај карциномите на глава и врат е токму оралната мукоза. Фазите низ кои минува се: почетна (инфламаторна) – васкуларна фаза, епителна

фаза, (улцеративна) - бактериолошка фаза. По овие деструктивни и оштетувачки фази следи последната фаза т.е. фаза на заздравување. Со завршување на третманот ОМ може да се повлече, но може да перзистира и долг период потоа. Апоптозата односно клеточната смрт е одговорна за појава и прогресија на ОМ како последица од применетата RT.

Проценката на степенот на оштетување од RT се вреднува на различни начини. Имено, во различни студии системот за бодување на ОМ е различен. Во онкологијата најчесто користена скала е Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scales.⁸⁹

Кај 80% од пациентите со тешки односно заболувања со висока смртност доминираат болката и психичките нарушувања. Со тоа квалитетот на животот им е отежнат. Во својот труд Wen-Juan Huang и соработниците потенцираат дека уште во античките времиња за ублажување на овие симптоми се користел канабисот. Во текот на истражувањата дојдено е до откривање на ендоканабиноидите анандамид и 2 – арахидоноилглицерол кои вршат позитивни ефекти преку ЦБ1 и ЦБ2. Тие се наоѓаат во пресимпатичките мембрани во ЦНС и во периферните ткива. Станува збор за соединенија кои дејствуваат на канабиноидните рецептори и се познати под името ендоканабиноиди ⁹⁰.

Пациентите кои имаат примарни тумори во усната празнина, орофаринксот и назофаринксот и кои се третирани со радио или хемотерапија имаат висок степен на ОМ. Satheesh Kumar PS et al. ⁹¹ сметаат дека фокусот треба да биде кон превентивни мерки за навремено супримирање на болката, нутритивна поддршка и одржување добра орална хигиена .

ОМ или оралните еритематозни и улцеративни лезии се многу болни промени на оралната лигавица, кои кај пациентите создаваат услови за отежната исхрана и можност за дополнителни инфекции, кои се забележуваат уште од почетокот на радиотерапијата ⁹²

Се поголем број фармацевтски компании започнуваат со производство на препарати од канабис. Пациентите имаат потреба за користење на тие препарати во индивидуални цели, односно како дополние на стандардната терапија за третман на присутната болест. Препаратите се мешавина на екстракт од канабис во различна концентрација со маслиново масло ⁹³ .

Користење на канабисот за медицински цели се користи многу одамна. Над 60 – тина соединенија се изолирани од растението за кои се докажани терапевтските својства. Основната поделба на растението канабис е од два вида: канабис сатива и канабис индика. Видовите на сатива имаат психоактивни дејства, додека пак компонентата индика има аналгетско и седативно дејство ⁹⁴ . Канабиноидите од канабис сативата содржат антиоксидантни, антиинфламаторни и имуномодулаторни својства и во недостиг на психоактивни компоненти го прават безбеден за користење. Ова растение,

показало поволни ефекти кај други болести како на пример: епилепсија, хронична болка, мултиплек склероза, како и при употреба кај пациенти заболени од различни типови на малигни заболувања. Во стоматологијата постојат многу малку истражувања за дејството на канабиноидите и нивните ефекти врз болната и нарушена орална мембрана.

Доброто познавање на канабиноидите и нивниот фармаколошки ефект, придонесува за откривање на други специфични канабиноидни соединенија кои самостојно или во комбинација со други препарати може да помогнат тераписки или невропротективно кај пациентите. Со производството на нови препарати кои содржат ТНС и CBD или други канабиноиди пред се потребни се многу истражувања, кои што би требало да обезбедат научна и клиничка основа за нивна примена. Сепак сите податоци кои ќе се добијат се важни во било кој аспект од примената на екстрактите од канабисот, вели во својот труд Marilyn A. Huestis ⁹⁵.

Колку ќе биде јачината на екстрактот од канабис многу зависи од концентрацијата на Δ9-ТНС и CBD. Како и сите други препарати и медикаменти можни се несакани ефекти. Доколку се појават тие се последица од присутниот ТНС ⁹⁶.

Зголеменото прозиводство и примена на канабисот во медицински цели во последните години се евидентирани не само во САД туку и во многу европски земји како на пример во Холандија, Италија и др. ⁹⁷⁻⁹⁹.

Во последните години акцентот е насочен кон позитивните дејства на канабисот, а тоа е болка и воспаление. Искуствата покажуваат дека канабисот терапевтски делува кај нив. Дел од својствата на канабиноидните соединенија, активните состојки на канабисот, влијаат врз имуниот систем, одејќи од супресија на имуниот систем, појава на инфекции, до зголемена продукција на интерлеукин 1 од макрофагите. ^{100,101}

Искуствата покажуваат дека канабиноидите имаат влијание врз развојот на туморот. Тие индуцираат апоптоза на човековите периферни моноклеарни крвни клетки (Peripheral Blood Mononuclear Cells - PBMC). Анти – туморските клетки исто така биле поврзани со канабиноидна индукција на апоптозата. Во поновите студиите забележани се научни потврдувања дека канабиноидите имаат антитуморски потенцијал предизвикувајќи апоптоза и инхибиција на тумори преку ЦБ1 и ЦБ2 механизмите ¹⁰². Во литературата забележани се податоци дека ендоканабиноидите и синтетичките канабиноиди ја инхибираат пролиферација на клетките на карциномите на дојка. Дејството било зависно од намалената регулација на пролактинскиот рецептор.

Студиите посочуваат дека ендоканабиноидите, односно анандамидот кој го потиснува рецепторот со инхибиција на аденилил циклаза може да го инхибира рецепторот на факторот за раст на нервите преку ЦБ1 но не и преку ЦБ2 механизмите. Канабиноидите имаат влијание врз растот на туморот но, со механизми различни од програмираната клеточна смрт ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Потикната акумулација на липидните клетки во

туморските клетки како и супресија на ангиогенезата влијае врз растот на туморот. Се верува дека овие ефекти се должат на канабиноидите ^{106,107}. ЦБ2 рецепторот пак има онкогена активност инхибирајќи неутрофилна диференцијација преку одредени сигнали меѓу кои фосфатидилинозитол-3 киназа, MEK/ERK ¹⁰⁸.

Канабисот има умерен аналгетски ефект, се верува дека можеби ефектот би се појачал кога би се комбинирал со опиоиди за контрола на болката. Системот на ендоканабиноиди игра важна сигнална улога при имуните и инфламаторните реакции во телото на секоја индивидуа. Тие успеваат да ја стимулираат и да ја ослабнуваат секрецијата на различни цитокини. Намалувањето на одредени воспалителни маркери како IL-6, TNF- α , COX-2, и iNOS, простагландин E2 се препишуваат токму на CBD. ЦБ2 пак ја инхибира ИгЕ посредуваната активација на маст клетките, во спротивно би довело до едем и хипералгезија. Исто така ЦБ2 има важна улога во алергиските воспалителни реакции изразени од некои имунолошки клетки (еозинофили, мастоцити и неутрофили) . Зголемување на бројот на ендоканабиноидите има кога тие се наоѓаат во непосредна близина на клеточни полулации со премалигни и малигни клетки ¹⁰⁹. Munson ¹¹⁰ во својата студија во 1975 година докажал дека канабисот има антинеопластична активност. Сепак, овие ефекти зависат од концентрација на канабисот.

Денес, онколозите, стоматолозите и воопшто терапевтите се во потрага за медикаменти од локален или системски карактер, кои би се применувале во третманот на ОМ. Палетата на препарати се менува од ден на ден со развојот на новите технолошки можности. Во последните години маслото од канабис, станува се популарно во лекување на последиците од радиотерапијата, како средство кое е дополнение на основната терапија, а се применува локално .

Истражувачите уверуваат дека канабиноидите може да имаат позитивни дејства при одредени патолошки состојби во оралната празнина, меѓу кои и кај ОМ. Авторите велат дека тие го поттикнуваат користењето на канабиноидите при ОМ благодарение на неговата антиоксидантна, антиинфламаторна и аналгетска ефикасност. Во овој контекст охрабруваат тестирањата на канабиноидите при тешките орални заболувања, бидејќи тие функции овозможуваат позитивен ефект и во превенцијата и во третманот на ОМ .

Употребата на канабисот во медицински цели врз симптомите на одредена медицинска состојба со цел за да се постигне позитивен терапевтски ефект, се смета дека е оправдано само доколку е одобрено од страна на лекарот, при дијагнози кои имаат индикација за таквата примена. ^{111,112} Се поголем број од истражувања за употреба на канабисот во медицински цели даваат позитивни резултати. Анализите говорат дека употребата на канабисот во третман при болка дава умерен, но квалитетен живот.

Перспективата на оваа проблематика е во медицинските работници, пред се кај фармацевтите кои ја имаат главната улога во примена на канабисот во медицината, а сите

медицински лица заедно можат да помогнат во креирањето на идните политики за успешна имплементација на канабисот во медицински цели ¹¹³ , се со цел за подобра иднина на оваа болна популација.

3. Цел на трудот

Тргувајќи од фактот дека крајна цел на секој терапевт е надминување, олеснување или исчезнување на симптомите од оралниот мукозитис, со што би се подобрил квалитетот на живот на овие болни ја оформивме и целта на овој труд:

3.1 ОПШТА (ГЕНЕРАЛНА) ЦЕЛ:

Да се проследи ефектот од примена на маслото од канабис во третманот на оралниот мукозитис кај пациенти со карциноми на главата и вратот.

3.2 СПЕЦИФИЧНИ ЦЕЛИ:

1. Примената на Каноил маслото во третманот на оралниот мукозитис резултира во позитивни терапевтски клинички ефекти на:

- промените на оралната лигавица;
- број и големина на ерозиите и улцерациите;
- интензитетот и времетраење на болката;
- заздравување на оштетената и повредена орална лигавица;

2. Евидентна е ефикасна корекција на статусот на орален мукозитис по примена на маслото од канабис.

3. По 1 месец од спроведениот третман со маслото од канабис се очекува подобар квалитет на живот кај испитаниците преку проценка на:

- функционална ограниченост;
- емотивна непријатност;
- физичка болка;
- психолошка попреченост и
- социјална попреченост.

4. Постои позитивна корелација помеѓу клиничкиот наод кај оралниот мукозитис и примена на маслото од канабис во споредба со оние промени кои се третирани без канабис маслото во испитуваниот временски период.

4. Материјал и метод

4.1 МАТЕРИЈАЛ

Истражувањето е спроведено на Клиниката за онкологија и радиотерапија при Универзитетскиот Медицински клинички центар во Скопје во соработка со Стоматолошкиот факултет - УКИМ и Универзитетскиот стоматолошки клинички центар “Св. Пантелејмон” во Скопје.

За спроведување на целта на ова истражување вклучени се 25 пациенти со дијагностицирани карциноми на главата и вратот (Ca pharynx, Ca larynx, Ca hypopharynx, Ca oropharynx, Ca linguae, или било кој друг тип на малигном во усната празнина), кои се хоспитализирани на Клиниката за онкологија и радиотерапија од двата пола, без ограничена возрасна граница.

Кај пациентите во терапевски цели е аплицирана радиотерапија. Радиотерапијата е ординирана во доза од 60-70 Gy, распределена во дневна доза од 2 Gy. Третманот се спроведува во времетраење од 6-7 недели.

Изборот на испитаниците е направен од хоспитализираните пациенти на Клиниката за онкологија и радиотерапија на Одделот за карциноми на глава и врат, врз база на информираност и добиена писмена согласност за вклучување во студијата на пациентите во улога на испитаници. За информираност и согласност на пациентите да бидат истражувачки примерок во оваа студија постои писмен запис т.е. пополнети два формулари за секој пациент поединечно.

Во истражувањето, кај секој избран пациент едната страна е третирана со масло од канабис, а на другата страна не е превземен локален третман (како вообичаено се третираат хоспитализираните пациенти). Оваа студија припаѓа во групата split-mouth study (техника на поделена уста).

Изборот на пациентите е лимитиран со почитување на критериумите за вклучување и исклучување од студијата.

Критериуми за вклучување:

- Пациенти кои објективно имаат билатерални промени во усната празнина;
- Пациенти исклучиво само со карциноми на главата и вратот ;
- Пациенти третирани со радиотерапија;
- Пациенти без дополнителни метастази во моментот на спроведување на третманот;

Критериуми за исклучување:

- Хиперсензитивност на Каноил маслото;
- Хиперсензитивност на било која состојка на Каноил маслото;
- Пациенти-пушачи;
- Бремени жени и
- Жени доилки
- Индивидуи кои консумираат алкохол и
- Индивидуи кои примаат недозволен супстанции.

Радиотерапијата се спроведува со апарат LINACK SN356 и LINACK SN357, ex 2003 год, IX 5052 производство на фирма VARIAN и година на производство 2011 год.

Интервенциите меѓу кои клиничката проценка и мерењата заради поголема објективност е спроведувана само од еден ист терапевт.

Испитаничката група ја формираат билатерални промени и лезии кај 25 индивидуи кои оформија две групи:

- Испитувана група (една страна на иста индивидуа) - промени и лезии од 25 пациенти (испитаници), кои се третирани со Каноил маслото и

- Испитувана група-промени и лезии истотака од 25 пациенти (испитаници), кои не се локално третирани (друга страна на иста индивидуа) , а воедно се контролна група.

Каноил маслото што е користено е 7% CBD Масло од коноп (700mg CBD/10 ml), производ на Реплек Фарм, Скопје, со број и датум на упис во Регистарот на гранични производи 11-5637/2 од 09.06.2016.

Со препаратот се снабдени најголем дел од аптеките во Македонија и слободно се издава на барање на пациентите без лекарски рецепт.

4.2 МЕТОД

A) Клиничка проценка и следење

Клиничката проценка и следењата се изведени во три фази. Првата фаза т.е. првата проценка на клиничкиот статус е направена 10-от ден од ординираната (препишаната) радиотерапија, кој е означен како 0- нулта време. Потоа следењето продолжува уште во 2 наврата по 10 дена и 1 месец од спроведениот третман.

1. Општ клинички преглед

Во нулта време, по 10 дена и 1 месец од третманот се проценуваше и следеше присуството на одредени симптоми преку општиот клинички преглед. А тоа е: гингивитис, стоматитис, глосопироза, присуство на ерозии, улцерации, обложен јазик, кандидијаза, суви испукани усни, ангуларен хеилитис, мандибуларна дисфункција, еритем, депапилација на јазик, кариес и други промени.

Сите посочени симптоми се следени во 3 фази, освен евентуалната кандидидијална инфекција, која е одредувана 2 пати, при првиот преглед (0-време) и по 1 месец од третманот.

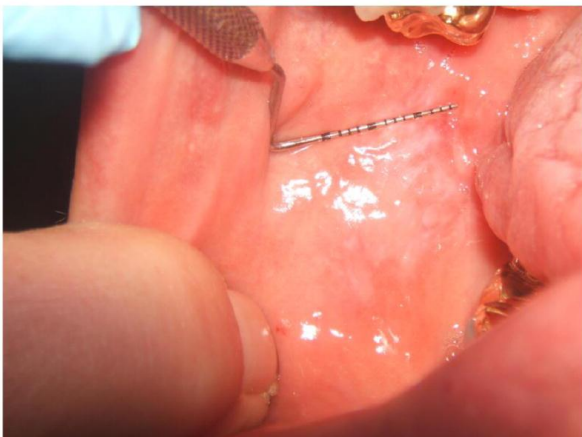
Дијагностика на гингивитот. Овде се опфатени следните гингивити: катарален, хиперпласичен, улцерозен, атрофичен и десквамативен).

Дијагностика на депапилација на јазикот се однесува на два типа депапилација на јазикот: целосна и делумна. Делумната е опишана преку три локализации (на врвот, на телото и на бочните страни на јазикот).

Присуство на ерозии. За присуството и описот на ерозиите покрај тоа што е регистрирана локализацијата, истотака евидентиран е бројот, големината, тврдина, облик и процесот на заздравување.

Присуство на улцерации. При застапеност и опис на улцерациите покрај тоа што е регистрирана локализација, евидентиран е обликот, бројот, големината, тврдина и процесот на заздравување.

Одредување големина на ерозиите и улцерациите е спроведено со мерење на најспакнатите две точки во ширина (мезио-дистален правец) и мерење на најодалечените две точки во должина (горе -доле правец) со пародонтална сонда сл.1.



Сл.1. Инструмент за мерење орални лезии, пренесени и обработени софтверски

Промените се сликани со фотографски апарат тип Kodak, а потоа пренесени на компјутер во програм Adobe Photoshop 7.0., каде следење на промените во димензии понатаму се проценува софтверски.

Методот е цитиран и превземен од статијата објавена од Flanagan ¹⁴.

Присуство на еритем. Евидентирање присатност на еритем опфати регистрација присуство на целосна и делумна еритемна површина. Описот се однесува на локализација на еритемот на: јазикот, образната лигавица, лабијалната лигавица, тврдото непце и меко непце, слика 2.



Сл.2. Клинички преглед-пациент со орален мукозитис

Сите овие симптоми се пренесени на обработлив лист, кој е поединечен за секој пациент, во кој прецизно се нотирани сите овие параметри, а кои се одредувани во 3 етапи (0-време, по 10 дена и 1 месец од третманот).

2. Проценка на квалитет на живот

Проценката на квалитетот на живот кај испитаниците е направено со превземен прашалник - The Oral Health Impact Profile (OHIP) кој е цитиран во статијата ¹¹⁵, а пренесен во обработливиот лист. Тој опфаќа 9 прашања кои се однесуваат на функционалните ограничувања (FL), 9 прашања кои се однесуваат на физичката болка (P1), 5 прашања со кој се дефинира психолошкиот статус (P2), 9 прашања со кои се опишува физичката попреченост (D1), 6 прашања со кои се евидентира психолошката попреченост (D2), 5 за социјална попреченост (D3) и присутен хендикеп кој ќе биде евидентиран преку одговор на 6 прашања (H).

A) Quality of life

FL –функционални ограничувања 9 прашања	Многу често	Прилично често	понекогаш	секогаш	никогаш	Не знам
P1 – физичка болка (9 прашања)						
P2 – психолошки статус (5 прашања)						
D1 – физичка попреченост (9 прашања)						
D2 – психолошка попреченост (6 прашања)						
D3– социјална попреченост (5 прашања)						
H – хендикеп (6 прашања)						

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците од истражувањето се обработени во Statistica for Windows 7,0 и SPSS верзија 20, и истите се прикажани табеларно и графички. Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии е направена преку одредување коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии се анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, и стандардна грешка).

Shapiro-Wilk W тест е користен за утврдување правилност на дистрибуција на фреквенција на испитуваните варијабли. За согледување внатрешна конзистентност на прашањата направена е анализа на веродостојност (Reliability analysis) на добиените одговори преку пресметување коефициентот Cronbach's alpha.

Со цел избегнување Тип 1 грешка, за одредување ниво на сигнификантност користена е корекција со Bonferroni.

Pearson Chi square test за хомогеност е користен за утврдување асоцијација меѓу одредени атрибутивни варијабли. За споредба на пропорциите користен е Difference test. Два и повеќе независни варијабли со неправилна дистрибуција се споредувани, соодветно со MannWhitneyU test и Kriskal Wallis test. Анализа на два и повеќе зависни нумерички варијабли е правена со Friedman test и Wilcoxon signed rank test. Разликата меѓу дихотомните зависни варијабли кај два или повеќе зависни примероци е одредувана со McNemar's test i Cochran's Q test соодветно.

За утврдување статистичка значајност користена е двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

6. Резултати

Истражувањето преставува проспективна рандомизирана клиничка студија која е спроведена во 2019 година на Клиниката за онкологија и радиотерапија при Универзитетскиот Медицински клинички центар во Скопје во соработка со Стоматолошкиот факултет-УКИМ, Универзитетскиот стоматолошки клинички центар “Св. Пантелејмон ” во Скопје. Истражувањето опфати 25 пациенти со дијагноза за карцином на главата и вратот кои ги исполнуваа однапред поставените инклузии и ексклузии критериуми. Во имплементацијата е користена техника на поделена уста (split-mouth study). Кај секој избран пациент едната страна е третирана со масло од канабис, а другата страна не е подложена на никаков локален третман. Следењето е правено во три временски точки и тоа: а) нулто време; б) 10 дена; и в) 1 месец од спроведениот третман.

6.1. Демографски карактеристики на примерокот

Анализата според демографските карактеристики на примерокот се однесува на полот, и возраста на пациентите вклучени во истражувањето.

6.1.1. Анализа на примерокот според пол

Истражувањето опфати вкупно 25 пациенти со дијагноза карцином на глава и врат од кои 22 (88%) се мажи и 3 (12%) се жени. Односот помеѓу половите изнесува 7,3:1.

Табела 1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол

Пол		Вкупно
мажи	Број	22
	%	88%
жени	Број	3
	%	12%
Вкупно	Број	25
	%	100%

Анализата на процентуалната разлика помеѓу застапеноста на испитаниците од двата пола во примерокот, за $p < 0,05$, е статистички сигнификантна (Difference test: Difference 76% [(50,61-87,08) 95% CI]; Chi-square=28,302; df=1; $p=0,0001$) во прилог на сигнификантно повисок број пациенти од машки пол (Табела 1 и График 1).

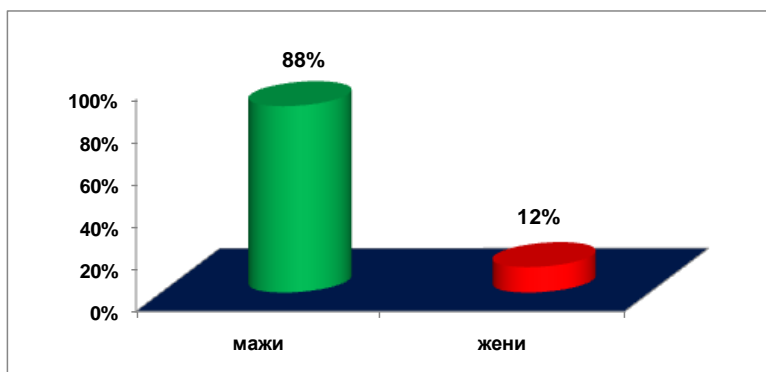


График 1. Дистрибуција на примерокот според пол

6.1.2. Анализа на примерокот според возраст

Анализата на правилноста во дистрибуцијата на фреквенциите за возраста на пациентите изразена во години, укажа на постоење правилна дистрибуција за вредностите за Shapiro-Wilk $W=0,9619$; $p=0,4539$ (График 2). Согласно утврдената нормална дистрибуција, во понатамошната анализа користени се параметарски тестови.

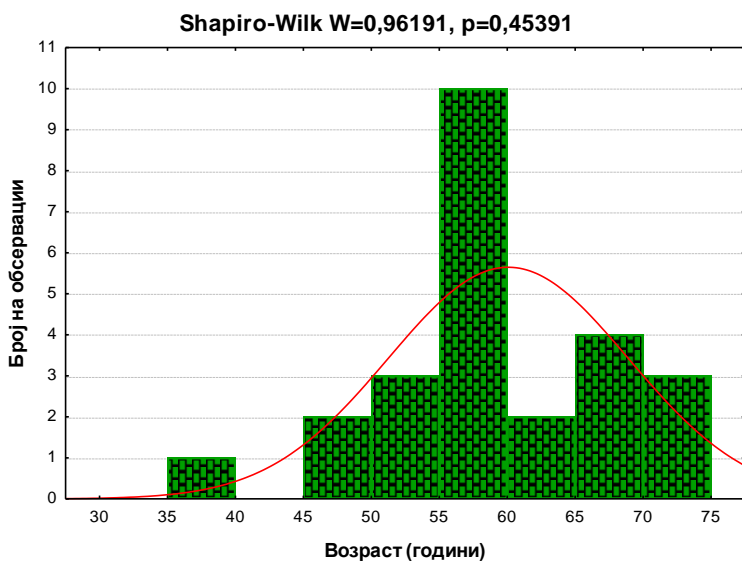


График 2. Дистрибуција на фреквенциите на возраста (години)

Просечната возраст на пациентите во примерокот беше $60,1 \pm 8,8$ [95% CI (56,7 - 63,5)] години со минимална односно максимална возраст 38 vs. 75 години (Табела 2). Анализата укажа дека 50% од испитаниците во истражувањето беа постари од 59 години. Кај испитаниците од машки пол, просечната возраст изнесуваше $51 \pm 7,6$ [95% CI (57,9 - 64,5)] години, а кај оние од женски пол таа изнесуваше $38 \pm 13,9$ [95% CI (38 - 65)] години.

Минималната и максималната возраст кај мажите беше 46 vs. 75 години, а кај жените 38 vs. 65 години.

Табела 2. Анализа на примерокот според возраст во години

Параметар	Statistic	Стан. Грешка Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Вкупно				
Број (N)	25	0	25	25
Минимум (Min)	38			
Максимум (Max)	75			
Просек (Mean)	60,1	1,71	56,72	63,48
Медиана (Median)	59,0			
Стан. девијација (Std. Dev)	8,83	1,29	5,93	11,12
Мажи				
Број (N)	22	0	22	22
Просек (Mean)	51,0	1,69	57,91	64,17
Стан. девијација (Std. Dev)	7,6			
Минимум (Min)	46			
Максимум (Max)	75			
Жени				
Број (N) жени	3	0	3	3
Просек (Mean) жени	38,0	8,01	38,00	65,00
Стан. девијација (Std. Dev)	13,9			
Минимум (Min)	38			
Максимум (Max)	65			

Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на возраста на испитаниците од целиот примерок е дадена на График 2.

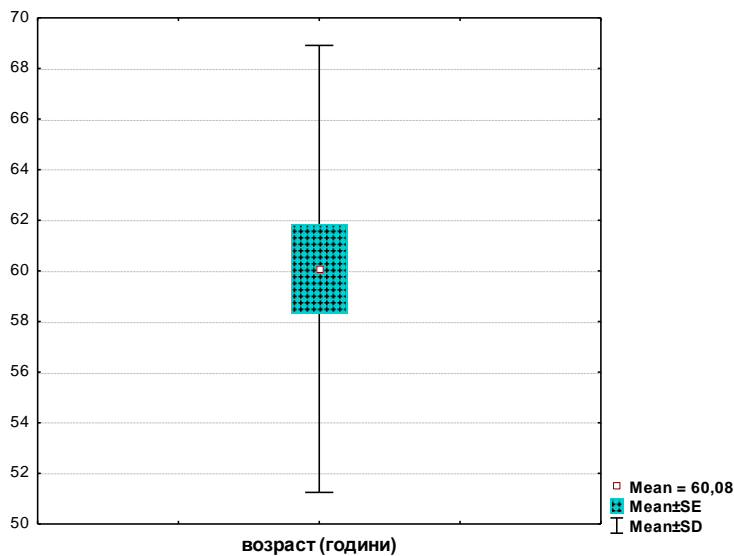


График 3. Анализа на целиот примерок според возраст

6.2. Проценка на квалитет на живот

За проценката на квалитетот на живот беше користен прашалник - The Oral Health Impact Profile (OHIP) со 49 прашања групирани во 7 тематски поглавја и тоа: а) функционални ограничувања (FL) - 9 прашања; б) физичката болка (P1) - 9 прашања; в) психолошкиот статус (P2) - 5 прашања; г) физичката попреченост (D1) - 9 прашања; д) психолошката попреченост (D2) - 6 прашања со кои се евидентира; е) социјална попреченост (D3) - 5 прашања; и е) хендикеп (H) - 6 прашања.

Шест од седумте поглавја на OHIP се обработени со примена на пет степен Ликертова скала (Likert-type scales) на можни одговори и тоа: а) многу често; б) прилично често; в) понекогаш; г) ретко; и г) никогаш. Согласно стандардизиран протокол, секој одговор е кодиран од 0=никогаш до 4=многу често. Понискиот просечен скор одговара на подобра состојба на испитаниците. Поглавјето за физичка болка е обработено со примена на VAS скала од 10 единици каде 0=нема болка и 10=најтешка можна болка. Евалуацијата на болката е правена во три времиња (0-време, 10 дена и 1 месец по третманот).

6.2.1. Функционални ограничувања - FL

За согледување внатрешна конзистентност на блокот од 8 прашања за ФУНКЦИОНАЛНИ ОГРАНИЧУВАЊА - FL, направена е анализа на веродостојност (Reliability analysis) на добиените одговори преку пресметување на коефициентот Cronbach's alpha (Табела 3). За целиот блок од седум прашања, добивме дека коефициентот Cronbach's Alpha=0,752, што укажува на висока конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците. Деветото прашање во овој блок, согласно стандардите за анализа на OHIP, се однесуваше само на пациентите кои носат протеза и даваше можност само тие да одговорат на него.

Табела 3. Внатрешна конзистентност за функционални ограничувања

Блок	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања во блок
функционални ограничувања	0,752	0,751	8

Направена е дескриптивна анализа според категоријата добиени одговори на секое од прашањата во блокот за ФУНКЦИОНАЛНИ ОГРАНИЧУВАЊА и согледано е дека за прашањето (Табела 4): 1) имање потешкотии при цваќање храна - најголемиот дел од испитаниците 10 (40%) одговориле понекогаш, следено со прилично често 8 (32%) и 5 (20%) многу често; 2) имање проблеми со изговарање зборови - најголемиот број 17 (68%) одговориле понекогаш следено со 5 (20%) кои одговориле никогаш; 3) забележале заб што не изгледа добро - најмногу или 16 (64%) одговориле никогаш, а 4 (16%) одговориле прилично често; 4) имање чувство за различен (засегнат) изглед - 8 (32%) одговориле прилично често, следено со 7 (28%) кои одговориле понекогаш; 5) имање чувство на непријатен здив - најмногу или 16 (64%) одговориле понекогаш, следено со 5 (20%) кои ова чувство го имале ретко; 6) чувство дека осетот за вкус е влошен – 13 (53%) одговориле дека вакво чувство имаат понекогаш, следено со 8 (32%) кои одговориле дека ова им се случува прилично често; 7) имање храна која останува на заби или протези – подеднаков број или по 11 (44%) одговориле понекогаш односно прилично често; и 8) чувство дека варењето на храната е влошено – најмногу или 13 (52%) одговориле дека вакво чувство имаат понекогаш, следено со 6 (24%) кои имаат вакво чувство прилично често.

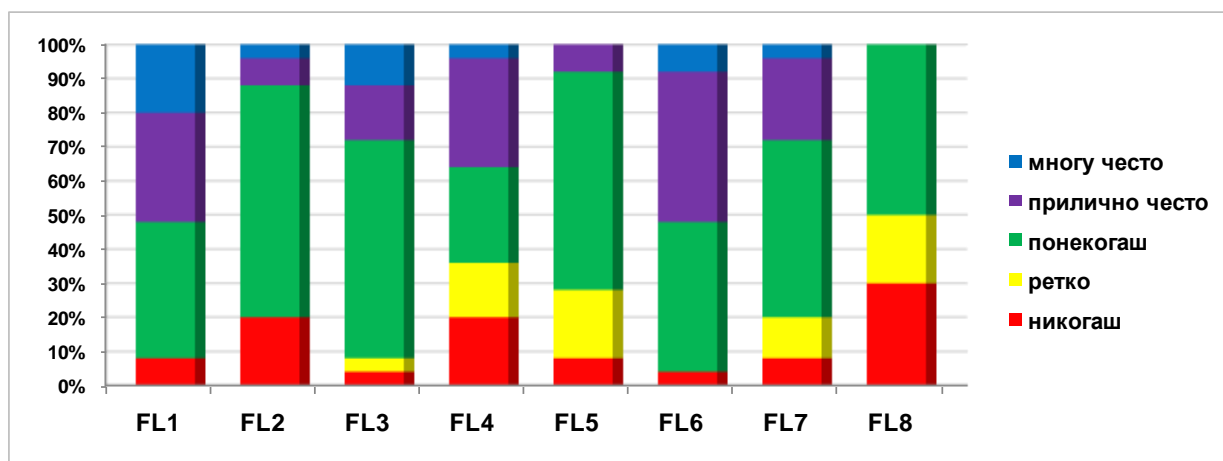
Табела 4. Дескрипција на одговори на прашања за функционални ограничувања

Функционални ограничувања (FL)		никогаш	ретко	понекогаш	прилично често	многу често
1.Имање потешкотии при цваќање храна? ¹	Број	2	0	10	8	5
	%	8%	0%	40%	32%	20%
2.Имање проблеми со изговарање зборови? ¹	Број	5	0	17	2	1
	%	20%	0%	68%	8%	4%
3.Забележале заб што не изгледа добро? ¹	Број	1	1	16	4	3
	%	4%	4%	64%	16%	12%
4.Имање чувство за различен (засегнат) изглед? ¹	Број	5	4	7	8	1
	%	20%	16%	28%	32%	4%
5. Имање чувство на непријатен здив? ¹	Број	2	5	16	2	0
	%	8%	20%	64%	8%	0%
6. Имање чувство дека осетот за вкус е влошен? ¹	Број	1	3	13	8	0
	%	4%	12%	52%	32%	0%
7. Имање храна која останува на заби или протези? ¹	Број	1	0	11	11	2
	%	4%	0%	44%	44%	8%
8. Чувство дека варењето на храната е влошено? ¹	Број	2	3	13	6	1
	%	8%	12%	52%	24%	4%
17. Чувство дека протеза не се вклопуваат добро во устата? ¹	Број	3	2	5	0	0
	%	30%	20%	50%	0%	0%

¹поради проблеми со заби, уста или протези

Во однос на 17-тото прашање за чувство дека протезата не се вклопува добро во устата, одговориле 10 пациенти (оние кои имаале протеза). Од нив, вакво чувство никогаш или ретко имале консеквентно 3 (30%) vs. 2 (20%), а 5 (50%) одговориле дека ваквото чувство го имале понекогаш (Табела 4).

График 2. Дескрипција на одговори на прашања за функционални ограничувања



FL1 Имање потешкотии при цваќање храна?; FL2 Имање проблеми со изговарање зборови?; FL3 Забележале заб што не изгледа добро?; FL4 Имање чувство за различен (засегнат) изглед?; FL5 Имање чувство на непријатен здив?; FL6 Имање чувство дека осетот за вкус е влошен?; FL7 Имање храна која останува на заби или протези?; FL8 Чувство дека варењето на храната е влошено?

Просечниот ОНП скор на прашањата од блокот за ФУНКЦИОНАЛНИ ОГРАНИЧУВАЊА изнесува за: FL1=2,6±1,1 CI (2,1-2,9) v.s FL2=1,8±1,0 CI (1,3-2,1) v.s FL3=2,3±0,9 CI (1,9-2,6) v.s FL4=1,8±1,2 CI (1,4-2,3) v.s FL5=1,7±0,7 CI (1,4-2,0) v.s FL6=2,1±0,8 CI (1,8-2,4) v.s FL7=2,5±0,8 CI (2,2-2,08) v.s FL8=2,0±0,9 CI (1,7-2,4) (Табела 5). Состојбата на испитаниците беше најдобра (имаа најмалку проблеми) во однос на FL5 - Имање чувство на непријатен здив и FL2 - Имање проблеми со изговарање зборови. Функционалната состојба беше најлоша (имаа најмногу проблеми) во однос на FL1 - Имање потешкотии при цваќање храна и FL7 - Имање храна која останува на заби или протези.

Табела 5. Анализа на ОНП скор на прашања за функционални ограничувања

Прашања FL	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин. (Min)	Мак. (Max)	CV ¹	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
FL1	25	2,560	1,083	0,00	4,00	0,423	2,080	2,960
FL2	25	1,760	1,012	0,00	4,00	0,575	1,320	2,120
FL3	25	2,280	0,891	0,00	4,00	0,391	1,920	2,640
FL4	25	1,840	1,214	0,00	4,00	0,659	1,360	2,319
FL5	25	1,720	0,737	0,00	3,00	0,428	1,440	2,000
FL6	25	2,120	0,781	0,00	3,00	0,368	1,800	2,400
FL7	25	2,520	0,823	0,00	4,00	0,326	2,200	2,840
FL8	25	2,040	0,934	0,00	4,00	0,458	1,680	2,400
Вкупно	25	16,840	4,579	10	23	0,272	3,751	5,157

FL1 Имање потешкотии при цваќање храна?; FL2 Имање проблеми со изговарање зборови?; FL3 Забележале заб што не изгледа добро?; FL4 Имање чувство за различен (засегнат) изглед?; FL5 Имање чувство на непријатен здив?; FL6 Имање чувство дека осетот за вкус е влошен?; FL7 Имање храна која останува на заби или протези?; FL8 Чувство дека варењето на храната е влошено?

¹CV=коэффициент на варијација

Согласно Табела 5, добиените вредности за CV укажуваат дека најголема варијабилност на одговорите имало на прашањата FL7=Имање храна која останува на забите или протезите за CV=2,20 и FL1=Имање потешкотии при цваќање храна за CV=2,08. Најконзистентни одговори, односно најмала варијација во одговорите имало на прашањата FL2=Имање проблеми со изговарање зборови за CV=1,32 и FL4=Имање чувство за различен (засегнат) изглед за CV=1,36.

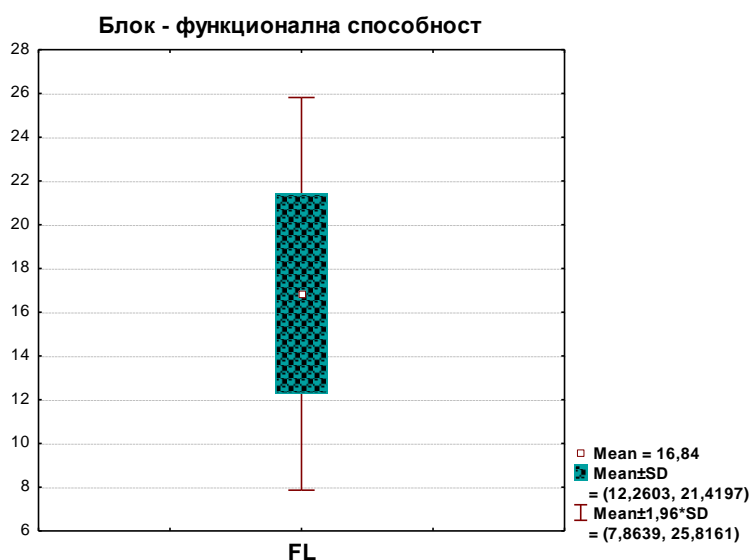


График 4. Анализа на вкупен ОНПР скор на блок за функционални ограничувања

6.2.2. Психолошки статус – P2

За согледување на внатрешната конзистентност на блокот од 5 прашања за ПСИХОЛОШКИ СТАТУС – P2, направена беше анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените одговори. За таа цел беше пресметуван коефициентот Cronbach's alpha (Табела 6).

Табела 6. Внатрешна конзистентност за психолошки статус

Блок	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања во блок
Психолошки статус	0,721	0,729	5

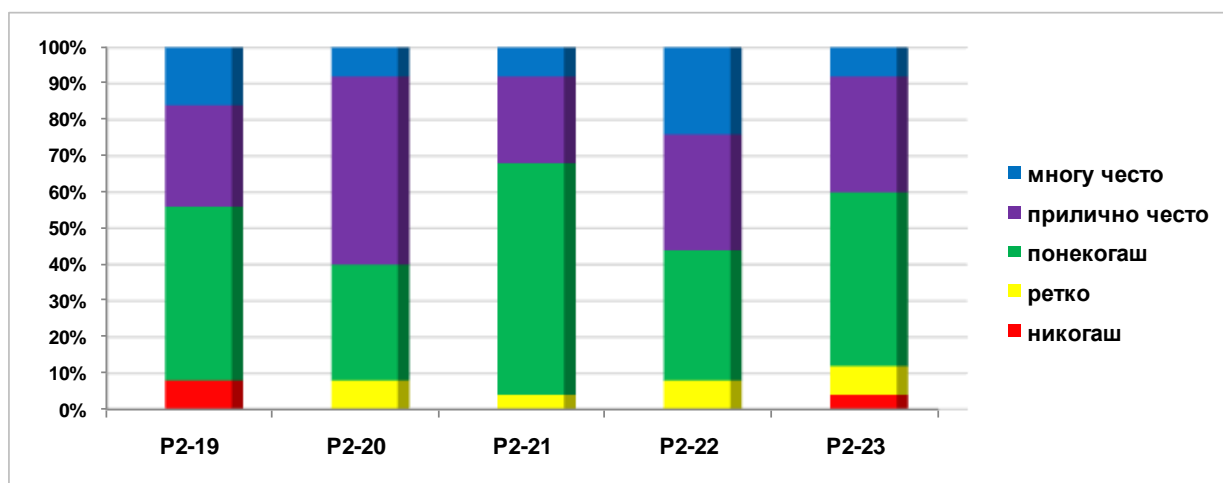
За целиот блок од пет прашања, добивме дека коефициентот Cronbach's Alpha=0,721, што укажува на висока конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците.

Табела 7. Дескрипција на одговори на прашања за психолошки статус

Психолошки статус (P2)		никогаш	ретко	понекогаш	прилично често	многу често
19. Загрижени поради проблемите со забите?	Број	2	0	12	7	4
	%	8%	0%	48%	28%	16%
20. Свесност за состојбата на заби, уста, протеза?	Број	0	2	8	13,0	2,0
	%	0%	8%	32%	52,0%	8,0%
21. Многу лошо чувство поради проблемите со заби/уста?	Број	0	1	16	6	2
	%	0%	4%	64%	24%	8%
22. Непријатно чувство заради заби/ уста/ протези?	Број	0	2	9	8	6
	%	0%	8%	36%	32%	24%
23. Напнатост поради проблем со заби, уста, протези?	Број	1	2	12	8	2
	%	4%	8%	48%	32%	8%

Дескриптивната анализа според категоријата на добиени одговори на прашањата во блокот за ПСИХОЛОШКИ СТАТУС укажа дека за прашањето: 1) загрижени поради проблемите со забите - најголемиот дел од испитаниците 12 (48%) одговориле понекогаш следено со прилично често 7 (28%) и 4 (16%) многу често; 2) свесност за состојбата на забите, устата, протезата - најголемиот број 13 (52%) одговориле прилично често следено со 8 (32%) кои одговориле понекогаш; 3) многу лошо чувство поради проблемите со заби/уста - најмногу или 16 (64%) одговориле понекогаш, а 6 (24%) одговориле прилично често; 4) непријатно чувство заради забите/ устата/протезите - 9 (36%) одговориле понекогаш, следено со 8 (32%) кои одговориле прилично често; и 5) напнатост поради проблем со забите, устата, протезите - најголемиот број или 12 (48%) одговориле понекогаш, следено со 8 (32%) кои ова чувство го имале прилично често (Табела 7).

График 5. Дескрипција на одговори на прашања за психолошки статус



P2-19 Загрижени поради проблемите со забите?; P2-20 Свесност за состојбата на заби, уста, протеза?; P2-21 Многу лошо чувство поради проблемите со заби/уста?; P2-22 Непријатно чувство заради заби/ уста/протези?; P2-23 Напнатост поради проблем со заби, уста, протези?

Табела 8. Анализа на ОНIP скор на прашања за психолошки статус

Прашања P2	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин. (Min)	Мак. (Max)	CV ¹	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
P2-19	25	2,440	1,044	0,00	4,00	0,428	2,000	2,840
P2-20	25	2,600	0,764	1,00	4,00	0,294	2,281	2,880
P2-21	25	2,360	0,700	1,00	4,00	0,297	2,120	2,640
P2-22	25	2,720	0,936	1,00	4,00	0,344	2,360	3,119
P2-23	25	2,320	0,900	0,00	4,00	0,388	1,960	2,679
Вкупно	25	12,440	3,0149	7	19	0,242	11,320	13,679

P2-19 Загрижени поради проблеми со забите?; P2-20 Свесност за состојбата на заби, уста, протеза?; P2-21 Многу лошо чувство поради проблеми со заби/уста?; P2-22 Непријатно чувство заради заби/ уста/протези?; P2-23 Напнатост поради проблем со заби, уста, протези?

¹CV=коефициент на варијација

Просечниот ОНIP скор на прашањата од блокот за ПСИХОЛОШКИ СТАТУС изнесува за: P2-19=2,4±1,0 CI (2,0-2,8) v.s P2-20=2,6±0,8 CI (2,3-2,9) v.s P2-21=2,4±0,7 CI (2,1-2,6) v.s P2-22=2,7±0,9 CI (2,4-3,1) v.s P2-23=2,3±0,9 CI (2,0-2,7) (Табела 8). Состојбата на испитаниците беше најдобра (имаа најмалку проблеми) во однос на P2-23 - напнатост поради проблем со заби, уста, протези и P2-21 - многу лошо чувство поради проблемите со заби/уста. Функционалната состојба беше најлоша (имаа најмногу проблеми) во однос на P2-22 - непријатно чувство заради заби/ уста/протези и P2-20 - свесност за состојбата на заби, уста, протеза.

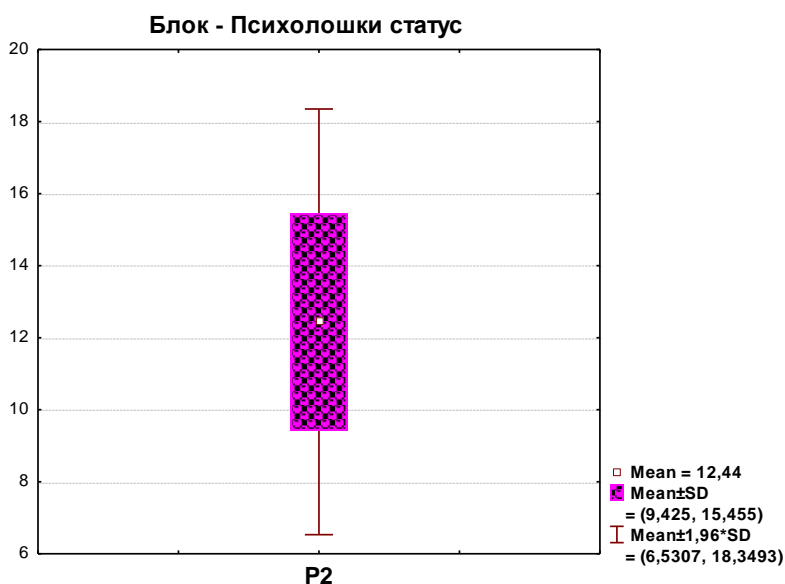


График 6. Анализа на вкупен ОНIP скор на блок за психолошки статус

Добиените вредности за коефициентот на варијација укажаа дека најголема варијабилност во одговорите имало на прашањата P2-19=Загрижени поради проблеми со забите за CV=2,44 и P2-20=Свесност за состојбата на заби, уста, протеза за CV=2,60. Најконзистентни одговори, односно најмала варијација во одговорите имаше на прашањата P2-20=Свесност за состојбата на заби, уста, протеза за CV=0,29 и P2-21=Многу лошо чувство поради проблемите со заби/уста за CV=0,30. Табеларниот приказ на анализата на ОНIP скор во однос на одговорот на блокот прашања за психолошкиот статус се дадени во Табела 8.

6.2.3. Физичка попреченост – D1

За согледување на внатрешната конзистентност на блокот за ФИЗИЧКА ПОПРЕЧЕНОСТ – D1 составен од 9 прашања направена е анализа на веродостојност (Reliability analysis) на добиените одговори преку пресметување на коефициентот Cronbach's alpha (Табела 9). За целиот блок од осум прашања, анализата укажа дека коефициентот Cronbach's Alpha=0,824, што укажува на висока конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците. Прашањето бр.30 во овој блок, согласно стандардите за анализа на ОНIP, се однесува само на пациентите кои носат протеза и дава можност само тие да одговорат на него.

Табела 9. Внатрешна конзистентност за физичка попреченост

Блок	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања во блок
Физичка попреченост	0,824	0,8268	8

Направена е дескриптивна анализа според категорија на добиени одговори на секое од прашањата во блокот за ФИЗИЧКА ПОПРЕЧЕНОСТ и согледано е дека за прашањето: 1) имање нејасен говор - најголемиот дел од испитаниците 10 (40%) одговориле понекогаш, следено со прилично често 9 (36%) кои негирале проблеми од ваков вид; 2) проблем луѓето да разберат ваши зборови - најголемиот број 10 (40%) одговориле понекогаш следено со 8(32%) кои одговориле никогаш; 3) чувство дека храната е помалку вкусна - најмногу или 13 (52%) одговориле никогаш, следено со 8 (32%) кои одговориле прилично често; 4) неможност за правилно четкање забите - 13 (52%) одговориле ретко, следено со 6 (24%) кои одговориле понекогаш; 5) избегнување јадење одредена храна - најмногу или 10 (40%) одговориле понекогаш, следено со 8 (32%) кои ваков проблем имале прилично

често; 6) имање незадоволителна исхрана – 10 (40%) одговориле ретко, следено со 8 (32%) кои одговориле понекогаш и 5 (20%) кои одговориле прилично често; 7) избегнување смеење – подеднаков број или по 10 (40%) одговориле понекогаш односно никогаш; и 8) прекинување оброци – најмногу или 13 (52%) одговориле дека на ова биле принудени понекогаш, следено со 5 (20%) кај кои тоа се случувало прилично често (Табела 10 и График 7).

Табеларниот приказ на дескриптивната анализа на одговорите на прашањата за физичка попреченост е даден на Табела 10.

Табела 10. Дескрипција на одговори на прашања за физичка попреченост

Физичка попреченост (D1)		никогаш	ретко	понекогаш	прилично често	многу често
D1-24. Имање нејасен говор? ¹	Број	9	2	10	2	2
	%	36%	8%	40%	8%	8%
D1-25. Проблем луѓето да разберат ваши зборови? ¹	Број	8	5	10	2	0
	%	32%	20%	40%	8%	0%
D1-26. Чувство дека храната е помалку вкусна? ¹	Број	4	0	13	8	0
	%	16%	0%	52%	32%	0%
D1-27. Немоžност за правилно четкање забите? ¹	Број	2	13	6	1	3
	%	8%	52%	24%	4%	12%
D1-28. Избегнување јадење одредена храна? ¹	Број	2	0	10	8	5
	%	8%	0%	40%	32%	20%
D1-29. Имање незадоволителна исхрана? ¹	Број	2	10	8	5	0
	%	8%	40%	32%	20%	0%
D1-31. Избегнување смеење?	Број	10	3	10	1	1
	%	40%	12%	40%	4%	4%
D1-32. Прекинување оброци? ¹	Број	5	2	13	5	0
	%	20%	8%	52%	20%	0%

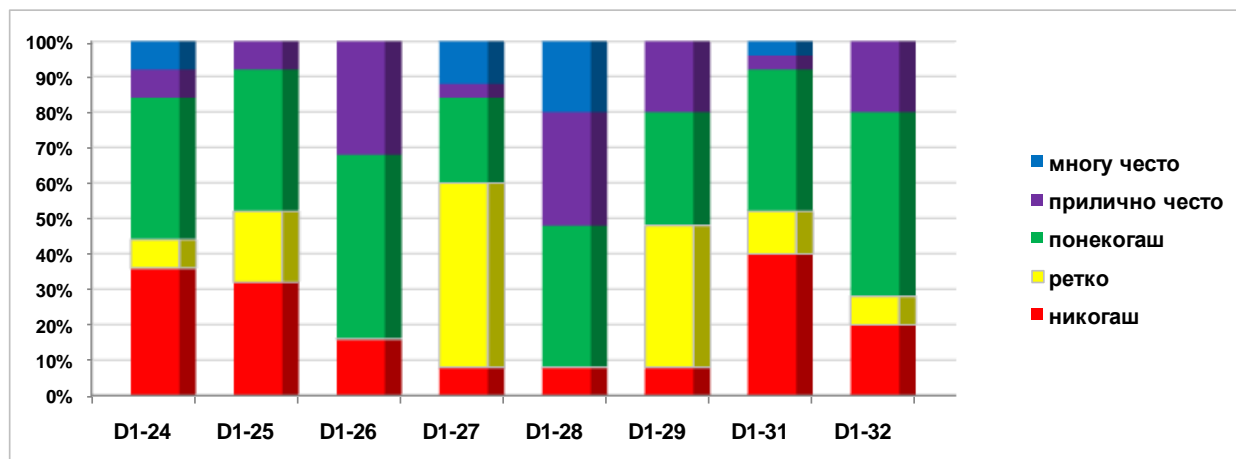
¹поради проблеми со заби, уста или протези

Во овој блок, на 30-тото прашање - Дали јадете со протези, а имате проблеми со нив?, одговориле само 6 (24%) од испитаниците (оние кои имаале протеза). Од нив, 4 (66,7%) изјавиле дека проблеми при јадењето со протези имаат понекогаш, додека 2 (33,3%) овие проблеми го имаат прилично често.

Во однос на 18-тото прашање за постоење чувство на непријатност поради носење протеза одговориле 6 пациенти од кои сите го потврдиле ова чувство.

Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на одговорите на прашањата за физичка попреченост е даден на График 7.

График 7. Дескрипција на одговори на прашања за физичка попреченост



D1-24 Имање нејасен говор? D2-25 Проблем луѓето да разберат ваши зборови?; D2-26 Чувство дека храната е помалку вкусна?; D2-27 Немојност за правилно четкање забите?; D2-28 Избегнување јадење одредена храна?; D2-29 Имање незадоволителна исхрана?; D2-31 Избегнување смеање?; D2-32 Прекинување оброци

Просечниот ОНП скор на прашањата од блокот за ФИЗИЧКА ПОПРЕЧЕНОСТ изнесува за: D1-24=1,4±1,3 CI (0,9-1,9) v.s D1-25=1,2±1,0 CI (0,9-1,6) v.s D1-26=2,0±1,0 CI (1,6-2,4) v.s D1-27=1,6±1,1 CI (1,2-2,0) v.s D1-28=2,6±1,1 CI (2,1-3,0) v.s D1-29=1,6±0,9 CI (1,3-2,0) v.s D1-31=1,2±1,1 CI (0,8-1,6) v.s D1-32=1,7±1,0 CI (1,3-2,1) (Табела 11).

Табела 11. Анализа на ОНП скор на прашања за физичка попреченост

Прашања D1	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин. (Min)	Мак. (Max)	CV ¹	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
D1-24	25	1,440	1,294	0,00	4,00	0,899	0,960	1,920
D1-25	25	1,240	1,012	0,00	3,00	0,816	0,880	1,600
D1-26	25	2,000	1,000	0,00	3,00	0,500	1,600	2,400
D1-27	25	1,600	1,118	0,00	4,00	0,699	1,161	2,040
D1-28	25	2,560	1,083	0,00	4,00	0,423	2,121	3,000
D1-29	25	1,640	0,907	0,00	3,00	0,553	1,280	2,000
D1-31	25	1,200	1,155	0,00	4,00	0,962	0,760	1,640
D1-32	25	1,720	1,021	0,00	3,00	0,594	1,320	2,120
Вкупно	25	13,400	5,7801	0,00	25,00	0,4313	11,281	15,479

D1-24 Имање нејасен говор? D2-25 Проблем луѓето да разберат ваши зборови?; D2-26 Чувство дека храната е помалку вкусна?; D2-27 Немојност за правилно четкање заби?; D2-28 Избегнување јадење одредена храна?; D2-29 Имање незадоволителна исхрана?; D2-31 Избегнување смеање?; D2-32 Прекинување оброци

¹CV=коэффициент на варијација

Според Табела 11, состојбата на испитаниците во однос на физичката попреченост беше најдобра (имаа најмалку проблеми) за D2-31=Избегнување смеење поради проблеми со заби, уста или протези и D2-25=Проблем луѓето да разберат некои од вашите зборови. Функционалната состојба беше најлоша (имаа најмногу проблеми) во однос на D2-28=Избегнување јадење одредена храна и D2-26=Чуство дека храната е помалку вкусна. Анализа на вкупен ОНП скор на блокот за ФИЗИЧКА ПОПРЕЧЕНОСТ е дадена на График 8.

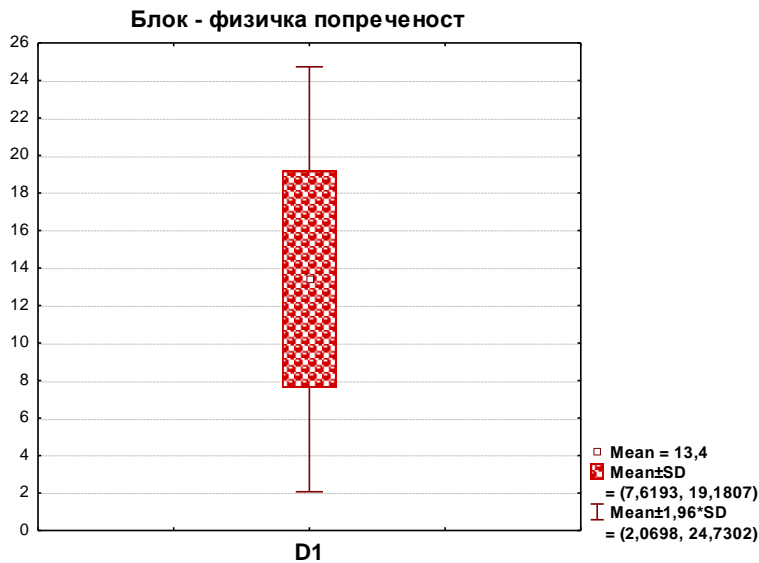


График 8. Анализа на вкупен ОНП скор на блок за Физичка попреченост

Добиените вредности за коефициент на варијација (CV) укажуваат дека најголема варијабилност во одговорите имало на прашањата D2-28=Избегнување јадење на одредена храна за CV=2,12 и D2-26=Чуство дека храната е помалку вкусна за CV=1,60. Најконзистентни одговори, односно најмала варијација во одговорите имало на прашањата D2-31=Избегнување на смеење за CV=0,76 и D2-25=Проблем, луѓето да разберат ваши зборови за CV=0,88 (Табела 11).

6.2.4. Психолошка попреченост – D2

За согледување на внатрешната конзистентност на блокот од 6 прашања за ПСИХОЛОШКА ПОПРЕЧЕНОСТ – D2, направена беше анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените одговори преку пресметување на коефициентот Cronbach's alpha (Табела 12). За целиот блок од 6 прашања, добивме дека Cronbach's Alpha=0,664, што укажува на слаба конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците.

Табела 12. Внатрешна конзистентност за психолошка попреченост

Блок	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања во блок
Психолошка попреченост	0,664	0,692	6

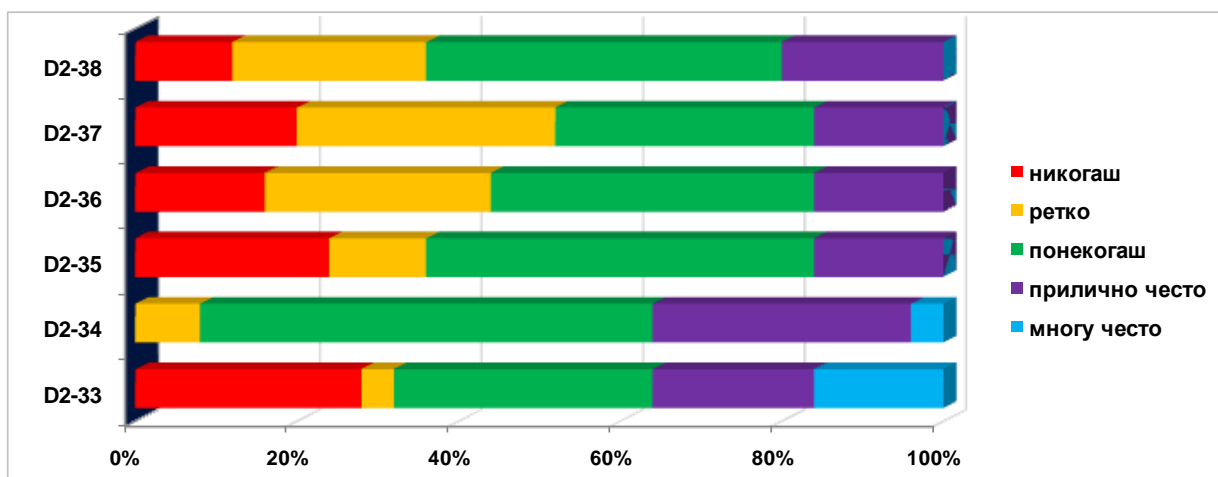
Направена беше анализа според категорија на добиени одговори на секое од прашањата во блокот за ПСИХОЛОШКА ПОПРЕЧЕНОСТ и беше согледано дека за прашањето (Табела 13): 1) Дали вашиот сон страда - испитаниците имале поделено мислење, 8 (32%) одговориле понекогаш, додека 7 (28%) одговориле никогаш; 2) Дали сте вознемирени - најголемиот број 14 (56%) одговориле понекогаш а подеднаков број или по 8 (32%) одговориле ретко односно прилично често; 3) Дали Ви е тешко да се опуштите - најмногу или 12 (48%) одговориле понекогаш; 4) Дали сте почувствувале депресија - 10 (40%) одговориле понекогаш, а 4 (16%) прилично често; 5) Дали вашата концентрација е намалена - подеднаков број или по 8 (32%) одговориле ретко односно понекогаш; и 6) Дали сте биле малку засрамени – 11 (44%) одговориле дека вакво чувство имале понекогаш.

Табела 13. Дескрипција на одговори на прашања за психолошка попреченост

Психолошка попреченост (D2)		никогаш	ретко	понекогаш	прилично често	многу често
D2-33. Дали вашиот сон страда? ¹	Број	7	1	8	5	4
	%	28%	4%	32%	20%	16%
D2-34. Дали сте вознемирени? ¹	Број	0	2	14	8	1
	%	0%	8%	56%	32%	4%
D2-35. Дали Ви е тешко да се опуштите? ¹	Број	6	3	12	4	0
	%	24%	12%	48%	16%	0%
D2-36. Дали сте почувствувале депресија? ¹	Број	4	7	10	4	0
	%	16%	28%	40%	16%	0%
D2-37. Дали вашата концентрација е намалена? ¹	Број	5	8	8	4	0
	%	20%	32%	32%	16%	0%
D2-38. Дали сте биле малку засрамени? ¹	Број	3	6	11	5	0
	%	12%	24%	44%	20%	0%

¹чоради проблеми со заби, уста или протези

График 9. Дескрипција на одговори на прашања за психолошка попреченост



D2-33. Дали вашиот сон страда?; D2-34. Дали сте вознемирени?; D2-35. Дали Ви е тешко да се опуштите?; D2-36. Дали сте почувствувале депресија?; D2-37. Дали вашата концентрација е намалена?; D2-38. Дали сте биле малку засрамени?

Анализата на просечниот ОНП скор на блокот прашања за ПСИХОЛОШКА ПОПРЕЧЕНОСТ изнесува за: D2-33=1,9±1,4 CI (1,4-2,4) v.s D2-34=2,3±0,7 CI (2-2,6) v.s D3-35=1,6±1 CI (1,1-1,9) v.s D4-36=1,6±1,0 CI (1,2-1,9) v.s D5-37=1,4±1,0 CI (1,0-1,8) v.s D6-38=1,7±0,9 CI (1,4-2,1) (Табела 14). Состојбата на испитаниците беше најдобра (имаа најмалку проблеми) во однос на D2-34 – вознемиреност и D2-38 - засраменост. Најпотенцирана психолошка попреченост (имаа најмногу проблеми) во однос на D2-34-вознемиреност и D2-33 - несоница/пореметен сон.

Табела 14. Анализа на ОНП скор на прашања за психолошка попреченост

Прашања D2	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин. (Min)	Мак. (Max)	CV ¹	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
D2-33	25	1,920	1,441	0,00	4,00	0,750	1,360	2,440
D2-34	25	2,320	0,690	1,00	4,00	0,297	2,040	2,560
D2-35	25	1,560	1,044	0,00	3,00	0,669	1,120	1,920
D2-36	25	1,560	0,961	0,00	3,00	0,617	1,160	1,920
D2-37	25	1,440	1,003	0,00	3,00	0,696	1,040	1,800
D2-38	25	1,720	0,936	0,00	3,00	0,544	1,360	2,080
Вкупно	25	19,480	3,489	12	24	0,179	18,200	20,760

D2-33. Дали вашиот сон страда?; D2-34. Дали сте вознемирени?; D2-35. Дали Ви е тешко да се опуштите?; D2-36. Дали сте почувствувале депресија?; D2-37. Дали вашата концентрација е намалена?; D2-38. Дали сте биле малку засрамени?

¹CV=коефициент на варијација

Согласно Табела 14, добиените вредности за CV укажуваат дека најголема варијабилност на одговорите имало на прашањата D2-38. Дали сте биле малку засрамени? за $CV=0,750$ и D2-37. Дали вашата концентрација е намалена за $CV=0,696$. Најконзистентни одговори,

односно најмала варијација во одговорите имало на прашањата D2-34. Дали сте вознемирени за $CV=0,297$ и D2-38. Дали сте биле малку засрамени за $CV=0,544$.

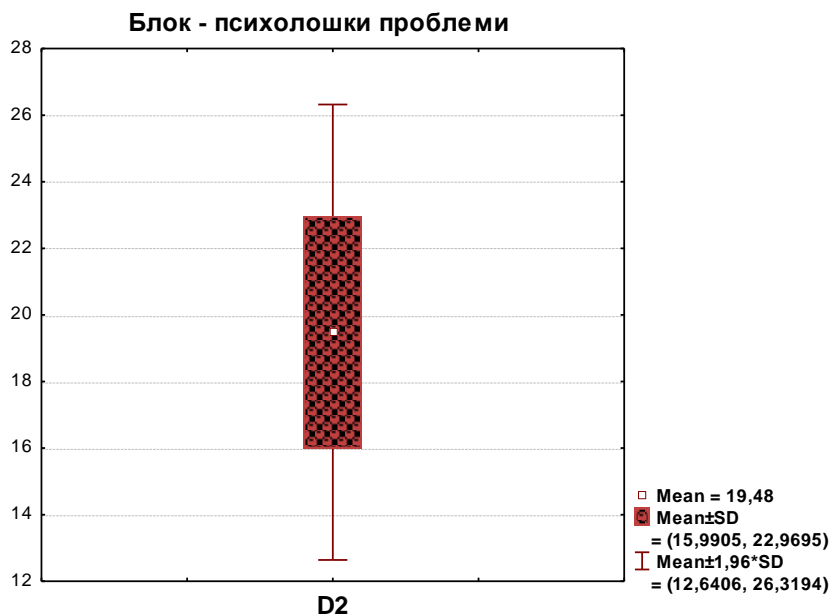


График 10 Анализа на вкупен ОНП скор на блок за психолошка попреченост

Анализата на вкупниот ОНП скор на блокот прашања за ПСИХОЛОШКА ПОПРЕЧЕНОСТ е дадена на График 10.

6.2.5. Социјална попреченост – D3

Блокот прашања за СОЦИЈАЛНА ПОПРЕЧЕНОСТ – D3 е составен од 5 прашања. Истиот е анализиран за согледување внатрешната конзистентност т.е. веродостојност (Reliability analysis) на добиените одговори. Беше пресметуван коефициентот Cronbach's alpha (Табела 15). За целиот блок од пет прашања, анализата укажа дека коефициентот Cronbach's Alpha=0,665, што укажува на слаба конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците.

Табела 15. Внатрешна конзистентност за социјална попреченост

Блок	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања во блок
Социјална попреченост	0,665	0,654	5

Направена беше дескриптивна анализа според категорија на добиени одговори на секое од прашањата во блокот за СОЦИЈАЛНА ПОПРЕЧЕНОСТ (Табела 16 и График 11).

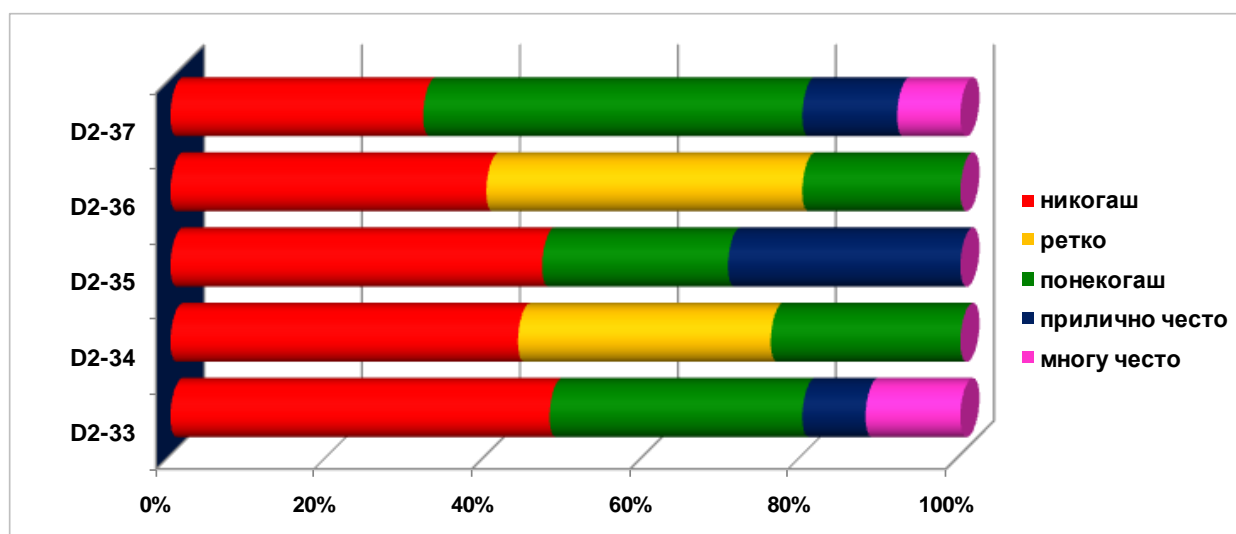
Табела 16. Дескрипција на одговори на прашања за социјална попреченост

Социјална попреченост (D3)		никогаш	ретко	понекогаш	прилично често	многу често
D3-39. Избегнување дружење, излегување! ¹	Број	12	0	8	2	3
	%	48%	0%	32%	8%	12%
D3-40. Помала толеранција кон партнер/семејство! ¹	Број	11	8	6	0	0
	%	44%	32%	24%	0%	0%
D3-41. Проблем за дружење со други луѓе! ¹	Број	16	0	8	1	0
	%	64%	0%	32%	40%	0%
D3-42. Малку раздразливи со другите луѓе! ¹	Број	10	10	5	0	0
	%	40%	40%	20%	0%	0%
D3-43. Тешкотии во рутински работни задачи! ¹	Број	8	0	12	3	2
	%	32%	0%	48%	12%	8%

¹поради проблеми со заби, уста или протези

Беше согледано дека во однос на: 1) избегнување дружење, излегување - најголемиот дел од испитаниците 12 (48%) одговориле дека никогаш не го прават тоа, следено 8 (32%) кои постапувале така понекогаш; 2) Помала толеранција кон партнер/семејство - најголемиот број 11 (44%) негирале вакво однесување, а 8 (32%) и 6 (24%) одговориле дека им се случува ретко или понекогаш; 3) Проблем за дружење со други луѓе - 16 (64%) одговориле никогаш, а 8 (24%) ваков проблем имаат понекогаш; 4) Малку раздразливи со другите луѓе – по 10 (40%) од пациентите одговориле никогаш односно ретко ; 5) Тешкотии во изведувањето на рутинските работни задачи – 12 (48%) одговориле понекогаш, додека 8 (32%) изјавиле дека никогаш немаат ваков проблем.

График 11. Дескрипција на одговори на прашања за социјална попреченост



D3-39. Избегнување дружење, излегување!; D3-40. Помала толеранција кон партнер/семејство!; D3-41. Проблем за дружење со други луѓе!; D3-42. Малку раздразливи со другите луѓе!; D3-43. Тешкотии во рутински работни задачи!

Просечниот ОНП скор на прашањата од блокот за СОЦИЈАЛНА ПОПРЕЧЕНОСТ изнесува за: D3-39=1,4±1,5 CI (0,8-1,9) v.s D3-40=0,8±0,8 CI (0,5-1,1) v.s D3-41=0,8±1,0 CI (0,4-1,2) v.s D3-42=0,8±0,7 CI (0,5-1,1) v.s D3-43=1,6±1,3 CI (1,1-2,1) (Табела 17).

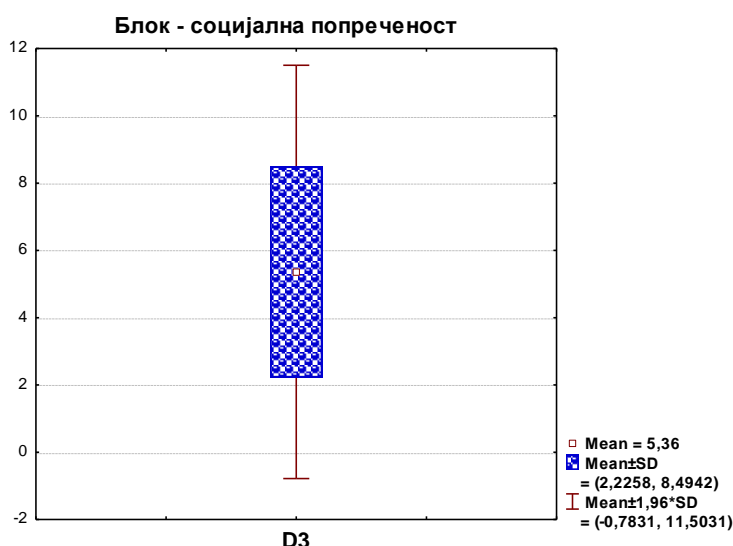
Табела 17. Анализа на ОНП скор на прашања за социјална попреченост

Прашања D3	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин. (Min)	Мак. (Max)	CV ¹	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
D3-39	25	1,360	1,469	0,00	4,00	1,080	0,800	1,920
D3-40	25	0,800	0,816	0,00	2,00	1,024	0,520	1,120
D3-41	25	0,760	1,052	0,00	3,00	1,384	0,400	1,200
D3-42	25	0,800	0,764	0,00	2,00	0,955	0,520	1,120
D3-43	25	1,640	1,287	0,00	4,00	0,785	1,081	2,120
Вкупно	25	5,360	3,134	1,00	11,00	0,584	4,200	6,520

D3-39. Избегнување дружење, излегување!; D3-40. Помала толеранција кон партнер/семејство!; D3-41. Проблем за дружење со други луѓе!; D3-42. Малку раздразливи со другите луѓе!; D3-43. Тешкотии при рутински работни задачи поради проблеми со заби, уста или протези!

¹CV=коэффициент на варијација

Според табела 17, состојбата на испитаниците во однос на социјалната попреченост беше најдобра (имаа најмалку проблеми) за D3-41=Проблем за дружење со други луѓе поради проблеми со заби, уста или протези и D3-42=Малку раздразливи со другите луѓе. Функционалната состојба беше најлоша (имаа најмногу проблеми) во однос на D3-



43=Тешкотии при рутински работни задачи поради проблеми со заби, уста или протези! Анализа на вкупниот ОНП скор на блокот за СОЦИЈАЛНА ПОПРЕЧЕНОСТ е дадена на График 12.

График 12. Анализа на вкупен ОНП скор на блок за социјална попреченост

Добиените вредности за коефициент на варијација (CV) укажуваат дека најголема варијабилност во одговорите имало на прашањата D3-41. Проблем за дружење со други луѓе! за CV=1,38 додека најконзистентни одговори, односно најмала варијација во одговорите имало на прашањето D3-43. Тешкотии при рутински работни задачи поради проблеми со заби, уста или протези за CV=0,78 (Табела 17).

6.2.6. Хендикеп – Н

За согледување на внатрешната конзистентност на блокот од 6 прашања за ХЕНДИКЕП – Н, направена е анализа на веродостојност (Reliability analysis) на добиените одговори преку пресметување на коефициентот Cronbach's alpha (Табела 18). За целиот блок од 6 прашања, добивме дека Cronbach's Alpha=0,756, што укажува слаба конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците.

Табела 18. Внатрешна конзистентност за хендикеп

Блок	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања во блок
Психолошка попреченост	0,756	0,751	6

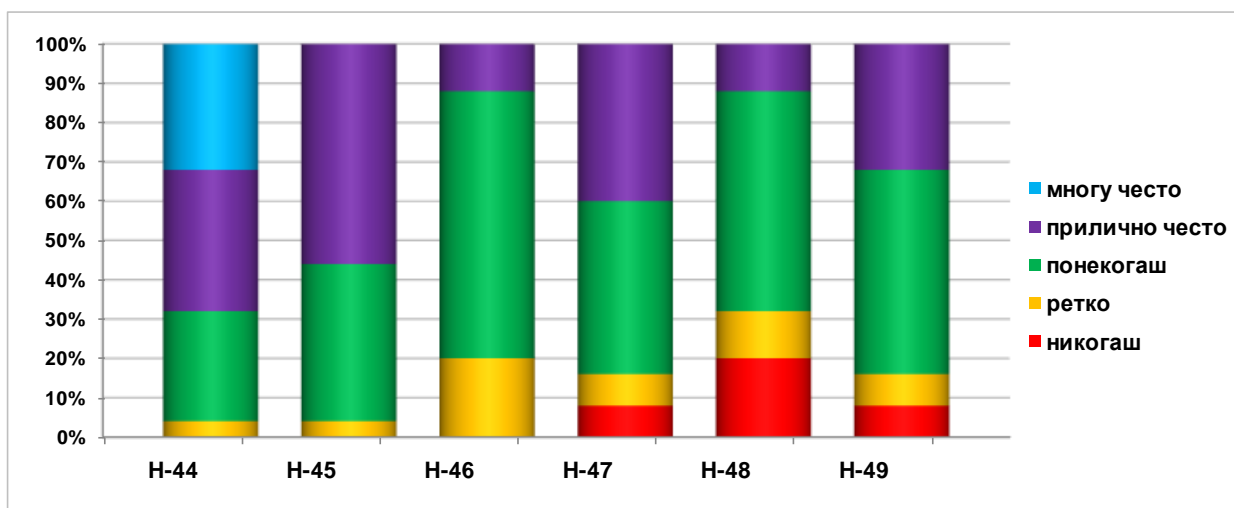
Направена беше анализа според категорија на добиени одговори на секое од прашањата во блокот за ХЕНДИКЕП и беше согледано дека за прашањето (Табела 19): 1) Чувство за влошување на општото здравје – најголемиот дел 9 (36%) одговориле прилично често следено со 8 (32%) и 7 (28%) имале чувство кои го реферираа како многу често и понекогаш; 2) Имање дополнителни финансиски издатоци - најголемиот број 14 (56%) одговорија со прилично често; 3) Уживале/ се радувале со колегите на работа - најмногу или 17 (68%) реферираа со понекогаш; 4) Чувство за помало задоволството во животот - 11 (44%) одговориле понекогаш, а 10 (40%) прилично често; 5) Состојба на целосна функционална неспособност – најмногу или 14 (56%) одговориле понекогаш; и 6) Немојност за работа со полн капацитет – 13 (52%) прикажале чувство кои го имале понекогаш, а 8 (32%) прилично често.

Табела 19. Дескрипција на одговори на прашања за хендикеп

Хендикеп (Н)		никогаш	ретко	понекогаш	прилично често	многу често
Н-44. Чувство за влошување на општото здравје! ¹	Број	0	1	7	9	8
	%	0%	4%	28%	36%	32,0%
Н-45. Имање дополнителни финансиски издатоци! ¹	Број	0	1	10	14	0
	%	0%	4%	40%	56%	0%
Н-46. Уживале/ радувале со колегите на работа! ¹	Број	0	5	17	3	0
	%	0%	20%	68%	12%	0%
Н-47. Чувство за помало задоволството во животот! ¹	Број	2	2	11	10	0
	%	8%	8%	44%	40%	0%
Н-48. Состојба на целосна функционална неспособност! ¹	Број	5	3	14	3	0
	%	20%	12%	56%	12%	0%
Н-49. Немојност за работа со полн капацитет! ¹	Број	2	2	13	8	0
	%	8%	8%	52%	32%	0%

¹поради проблеми со заби, уста или протези

График 13. Анализа на одговори на прашања за хендикеп



H-44. Чувство за влошување на општото здравје; H-45. Имање дополнителни финансиски издатоци; H-46. Уживале/ радувале со колегите на работа; H-47. Чувство за помало задоволството во животот; H-48. Состојба на целосна функционална неспособност; H-49. Неможност за работа со полн капацитет

Анализата на просечниот ОНПР скор на блокот прашања за ХЕНДИКЕП изнесува за: H-44=3,0±0,9 CI (2,6-3,3) v.s H-45=2,5±0,6 CI (2,3-2,7) v.s H-46=1,9±0,6 CI (1,7-2,1) v.s H-47=2,2±0,9 CI (1,8-2,5) v.s H-49=2,1±0,9 CI (1,8-2,41,8) (Табела 20). Состојбата на испитаниците беше најдобра (имаа најмалку проблеми) во однос на H-48=Состојба на целосна функционална неспособност и H-46=Уживале/ радувале со колегите на работа. Најпотенциран хендикеп (имаа најмногу проблеми) во однос на H-44=Чувство за влошување на општото здравје и H-45=Имање дополнителни финансиски издатоци.

Табела 20. Анализа на ОНПР скор на прашања за хендикеп

Прашања (H)	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин. (Min)	Мак. (Max)	CV ¹	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
H-44	25	2,960	0,889	1,00	4,00	0,300	2,600	3,280
H-45	25	2,520	0,586	1,00	3,00	0,232	2,280	2,720
H-46	25	1,920	0,571	1,00	3,00	0,297	1,720	2,120
H-47	25	2,160	0,898	0,00	3,00	0,416	1,800	2,480
H-48	25	1,600	0,957	0,00	3,00	0,598	1,200	1,960
H-49	25	2,080	0,862	0,00	3,00	0,414	1,760	2,400
Вкупно	25	13,240	3,257	7,00	18,00	0,246	12,000	14,440

H-44. Чувство за влошување на општото здравје; H-45. Имање дополнителни финансиски издатоци; H-45. Имање дополнителни финансиски издатоци!; H-46. Уживале/ радувале со колегите на работа; H-47. Чувство за помало задоволството во животот; H-48. Состојба на целосна функционална неспособност; H-49. Неможност за работа со полн капацитет

¹CV=коефициент на варијација

Согласно Табела 20, добиените вредности за CV укажуваат дека најголема варијабилност на одговорите имало на прашањата Н-48=Состојба на целосна функционална неспособност за $CV=0,598$ и Н-47=Чувство за помало задоволството во животот за $CV=0,416$. Најконзистентни одговори, односно најмала варијација во одговорите имало на прашањата Н-45=Имање дополнителни финансиски издатоци за $CV=0,232$ и Н-46=Уживале/ радувале со колегите на работа за $CV=0,299$. Анализата на вкупниот ОНП скор на блокот прашања за ХЕНДИКЕП е дадена на График 14.

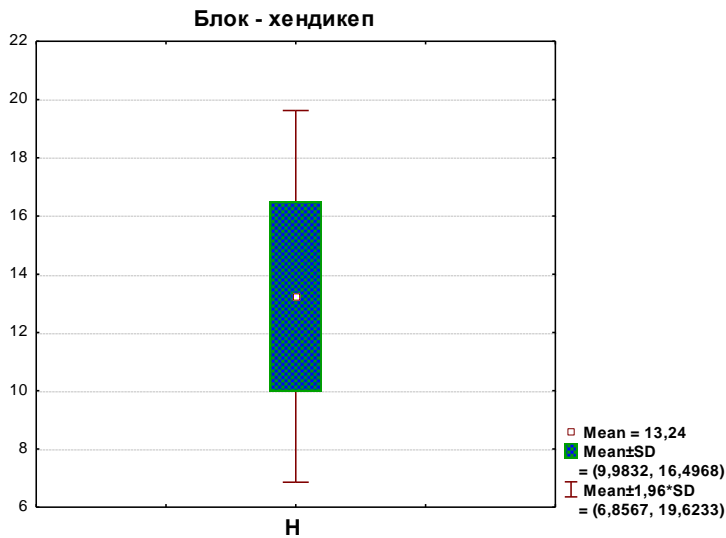


График 14 Анализа на вкупен ОНП скор на блок за хендикеп

6.2.7. Просечен ОНПР скор според поглавја

Дополнително, во рамките на истражувањето направена е анализа на вкупен ОНПР скор според шестте тематски поглавја (Табела 21 и График 15).

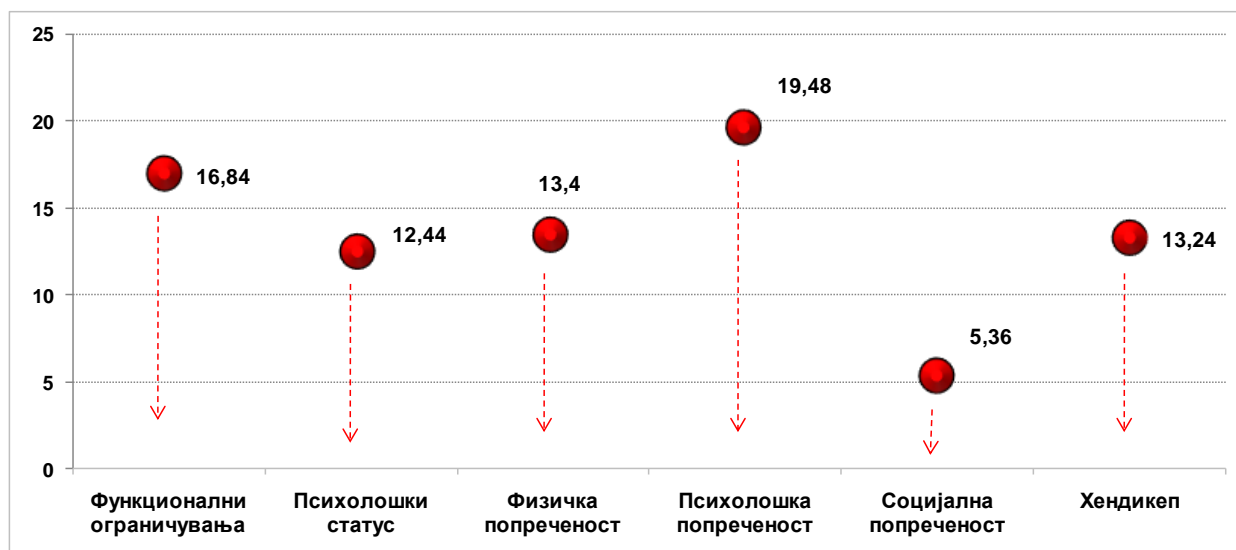
Табела 21. Анализа на просечен вкупен ОНПР скор според тематски поглавја

ОНПР поглавја	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	CV ¹	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Функционални ограничувања	16,840	4,579	0,272	3,751	5,157
Психолошки статус	12,440	3,0149	0,242	11,320	13,679
Физичка попреченост	13,400	5,780	0,431	11,281	15,479
Психолошка попреченост	19,480	3,489	0,179	18,200	20,760
Социјална попреченост	5,360	3,134	0,584	4,200	6,520
Хендикеп	13,240	3,257	0,246	12,000	14,440

¹CV=коэффициент на варијација

Согледано беше дека состојбата на испитаниците е најдобра (имаа најмалку проблеми) во однос на социјалната попреченост за $5,4 \pm 3,1$ CI (4,2-6,5), а најголем проблем (најлоша состојба) испитаниците имаа во однос на психолошката попреченост $19,5 \pm 3,3$ CI (18,2-20,8) и функционалните ограничувања за $16,8 \pm 4,6$ CI (3,7-5,1). Истовремено, анализата укажа дека најконзистентни оговори се добиени во поглавјата за психолошка попреченост за $CV=0,179$. График 15, даден подолу, укажува на просечниот групен ОНПР скор според тематски поглавја. Помалата просечна вредност одговара на подобра состојба на пациентот.

График 15. Просечен вкупен ОНПР скор според тематски поглавја



6.2.8. Физичка болка

Поглавјето за физичка болка беше обработено со примена на VAS скала од 10 единици каде 0=нема болка и 10=најсилна можна болка. Евалуацијата на болката беше нотирана 3 пати (0-време, 10-дена и 1-месец по третманот). Беа анализирани страната од забалото на која беше аплицирано Каноил масло (испитувана група) и страната на забалото на која не беше аплицирано Каноил масло (контролна група). Делот за физичка болка опфати 8 прашања и тоа: 1) болки во уста; 2) болки во вилица; 3) главоболка; 4) чувствителност на заби; 5) забоболка; 6) болни непца; 7) непријатност при јадење; и 8) болни точки.

6.2.8.1. Болки во устата

Анализа на дистрибуцијата на фреквенциите за болка во устата во трите времиња на мерење во испитуваната и контролната група укажа на комбинации од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,8354$; $p=0,0009$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8355$; $p=0,0009$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9258$; $p=0,0696$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8481$; $p=0,0016$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,9427$; $p=0,1713$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9314$; $p=0,0936$ за 1 месец. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови.

Табела 22. Анализа на интензитет на болка во уста помеѓу групи - нулта време

Интензитет на болка во уста	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	25,50	637,50	$Z=0,000$; $p=1,000$
	контролна	25	25,50	637,50	

*сигнификантно за $p<0,05$

Анализата на интензитетот на болката во уста укажа дека во нулта време за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) (Табела 22). Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (нулта, 10 дена и 1 месец) согледано е опаѓање на просечната вредност на интензитетот на болката во устата и таа изнесува консеквентно $8,5\pm 1,5$ vs. $7,2\pm 1,9$ vs. $4,1\pm 1,9$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на болка во устата, изнесува за нулта време ≤ 9 за Median (IQR)=9 (7-10); за 10 дена ≤ 7 за Median (IQR)=7 (6-8,5) и за 1 месец ≤ 4 за Median (IQR)=4 (3-5,5). Споредбата на интензитетот на болка во уста помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p<0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=44,863; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 23).

И во КОНТРОЛНАТА група, во трите времиња на мерење беше согледано опаѓање на просечната болка во устата и таа изнесува консеквентно $8,5 \pm 1,5$ vs. $8,4 \pm 1,5$ vs. $6,4 \pm 2,3$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на болка во устата, е за нулта време ≤ 9 за Median (IQR)=9 (7-10); за 10 дена ≤ 8 за Median (IQR)=8 (8-10) и за 1 месец ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-8,5). Споредбата на интензитетот на болката во уста помеѓу трите времиња на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=33,566; $df=2$; $p=0,00001$)(Табела 23 и График 16).

Табела 23. Анализа на интензитет на болка во уста според групи во три времиња

Интензитет на болка во уста	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=44,863; $df=2$; $p=0,00001$ *									
ИГ	0-време	25	8,48	1,51	6	10	7	9	10
	10-дена	25	7,24	1,89	2	10	6	7	8,5
	1-месец	25	4,12	1,88	0	8	3	4	5,5
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=33,566; $df=2$; $p=0,00001$ *									
КГ	0-време	25	8,48	1,50	6	10	7	9	10
	10-дена	25	8,44	1,53	4	10	8	8	10
	1-месец	25	6,40	2,33	0	10	5	7	8,5

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група;

Дополнително, во ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу интензитетот на болката во устата во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец) преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 24).

Табела 24. Wilcoxon signed rank test на споредба на јачина на болка во уста поединечно во испитувана и контролна група во три времиња

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	(3,186) ^b	(4,396) ^b	(4,408) ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(,120) ^b	(4,014) ^b	(4,274) ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,904	0,0001*	0,0001*

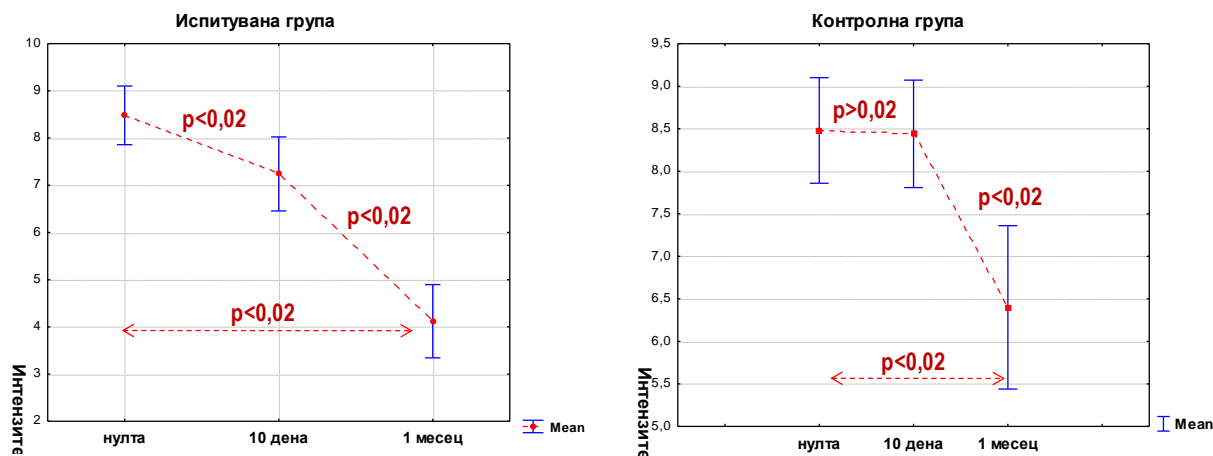
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

Во ИСПИТУВАНАТА група со Каноил масло, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болката во устата помеѓу сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=3,186$; $p=0,0001$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,396$; $p=0,0001$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=4,408$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на болката од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаб интензитет на болка по 1 месец (Табела 24 и График 16).

График 16. Споредба на просечна јачина на болка во уста во три времиња поединечно во испитувана и контролна група



Во КОНТРОЛНАТА група без Каноил масло, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болката во устата помеѓу две од три комбинации на времиња на мерење и тоа за: а) 1 месец/ нулта - $Z=4,014$; $p=0,0001$; и б) 1 месец/ 10 дена - $Z=4,274$; $p=0,0001$ и кај двете во прилог на сигнификантно најслаб интензитет на болка во устата по 1 месец. При споредбата на 10 дена/ нулта, во КОНТРОЛНАТА група, за $p > 0,02$, не беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болката во уста (Табела 24 и График 16).

Табела 25. Споредба на јачина на болка во уста помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10дена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	185,000	128,500
Z	(2,525)	(3,603)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,012*	0,0001*

*сигнификантно за $p < 0,05$

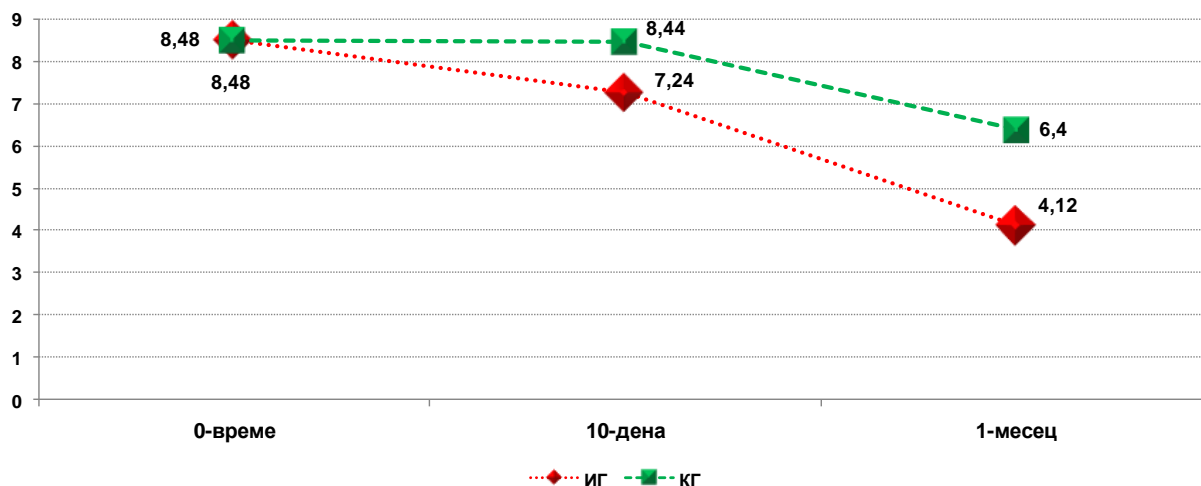
¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Направена е споредба на интензитетот на болката помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). За $p < 0,05$, утврдена е сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење и тоа во прилог на сигнификантно понизок интензитет на болка во устата кај ИСПИТУВАНАТА група

споредена со КОНТРОЛНАТА за Mann-Whitney U Test: $Z=2,525$; $p=0,012$ по 10 дена и Mann-Whitney U Test: $Z=3,603$; $p=0,0001$ по 1 месец (Табела 25 и График 16).

График 17. Споредба на просечен интензитет на јачина на болка во уста помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.2. Болки во вилицата

Направената анализа на дистрибуцијата на фреквенциите за болки во вилицата во трите времиња на мерење во двете групи (ИГ и КГ) укажа на комбинации од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,9093$; $p=0,0295$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9094$; $p=0,0295$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9656$; $p=0,5359$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9334$; $p=0,1042$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,8342$; $p=0,0008$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9381$; $p=0,1329$ за 1 месец. Во понатамошната анализа применети се соодветни статистички тестови.

Табела 26. Анализа на интензитет на болка во вилица помеѓу групи - нулта време

Болка во вилицата	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	25,50	637,50	$Z=0,000$; $p=1,000$
	контролна	25	25,50	637,50	

*сигнификантно за $p<0,05$

Анализата на интензитетот на болка во вилицата укажа дека во нулта време за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) (Табела 26).

Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (нулта, 10 дена и 1 месец) беше согледано опаѓање на просечната вредност на интензитетот на болка во вилицата и таа изнесува консеквентно $7,0\pm 2,1$ vs. $5,8\pm 2,4$ vs. $3,2\pm 2,2$. Кај 50% од испитаниците,

интензитетот на болка во вилицата, изнесува за нулта време ≤ 7 за Median (IQR)=7 (6-8); за 10 дена ≤ 6 за Median (IQR)=6 (4-7) и за 1 месец ≤ 3 за Median (IQR)=3 (3-4). Споредбата на интензитетот на болка во вилицата помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=44,921; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 27).

Во КОНТРОЛНАТА група, во трите времиња на мерење беше согледано опаѓање на просечната болка во вилицата и таа изнесуваше консеквентно $7,0 \pm 2,1$ vs. $6,6 \pm 2,5$ vs. $4,8 \pm 3,2$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на болка во вилицата, беше за нулта време ≤ 7 за Median (IQR)=7 (6-8); за 10 дена ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-8) и за 1 месец ≤ 4 за Median (IQR)=4 (3-7). Споредбата на интензитетот на болката во вилицата помеѓу трите времиња на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=31,971; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 27 и График 18).

Табела 27. Анализа на интензитет на болка во вилица според групи во три времиња

Интензитет на болка во вилица	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: N=25; Chi-Square=44,921; df=2; p=0,00001*									
ИГ	0-време	25	7,00	2,10	20	10	6	7	8
	10-дена	25	5,84	2,43	0	10	4	6	7
	1-месец	25	3,24	2,24	0	10	3	3	4
Friedman Test: N=25; Chi-Square=31,971; df=2; p=0,00001*									
КГ	0-време	25	7,00	2,10	20	10	6	7	8
	10-дена	25	6,60	2,53	0	10	5	7	8
	1-месец	25	4,76	3,17	0	10	3	4	7

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Дополнително, во двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу интензитетот на болката во вилицата во трите времиња на мерење. Анализирани се разликите во три комбинации (0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец) преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел избегнување Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 28).

Табела 28. Wilcoxon signed rank test на споредба на јачина на болка во вилица во три времиња поединечно во испитувана и контролна група

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	(3,815) ^b	(4,314) ^b	(4,248) ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(1,897) ^b	(3,944) ^b	(3,832) ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,058	0,0001*	0,0001*

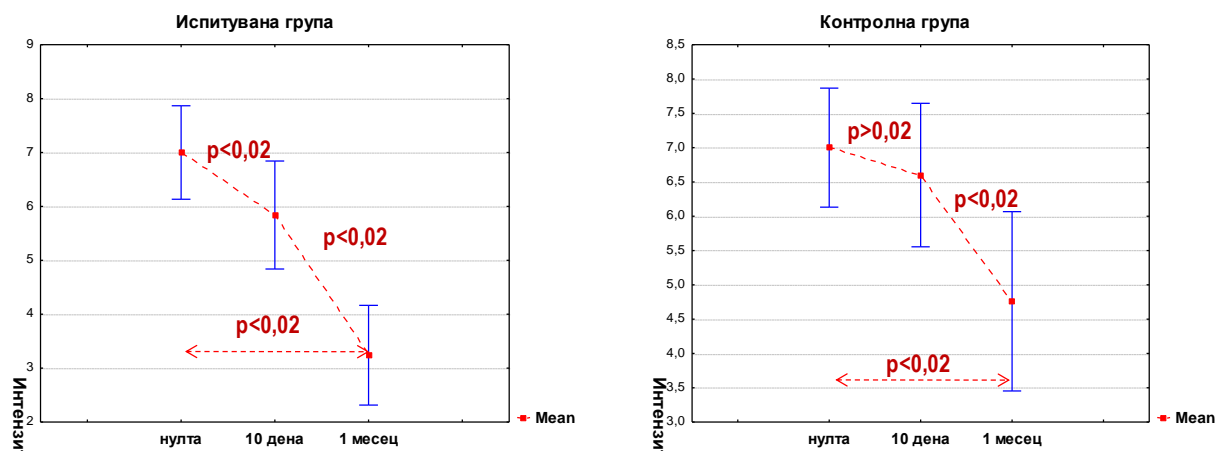
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

Во ИСПИТУВАНАТА група во која беше користено Каноил масло, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болката во устата помеѓу сите три анализирани комбинации на времиња за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=3,815$; $p=0,0001$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,314$; $p=0,0001$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=4,248$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на болката од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаб интензитет на болка после 1 месец (Табела 28 и График 18).

График 18. Споредба на просечниот интензитет на јачина на болка во вилица во три временски комбинации поединечно по групи



Во КОНТРОЛНАТА група која е следена без Каноил масло, за $p < 0,01$, со Wilcoxon Signed Ranks Test утврдена е сигнификантна разлика во интензитетот на болка во вилицата помеѓу две од три комбинации на времиња на мерење и тоа за: а) 1 месец/ нулта - $Z=(3,944)$; $p=0,0001$; и б) 1 месец/ 10 дена - $Z=(3,832)$; $p=0,0001$ и кај двете во прилог на сигнификантно најслаб интензитет на болка после 1 месец. При споредбата на 10 дена/ нулта, во КОНТРОЛНАТА група, за $p > 0,02$, не беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болката во вилица (Табела 28 и График 18).

Табела 29. Споредба на јачина на болка во вилицата помеѓу испитуваната и Контролната група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10дена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	252,000	217,500
Z	(1,176)	(1,880)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,240	0,049

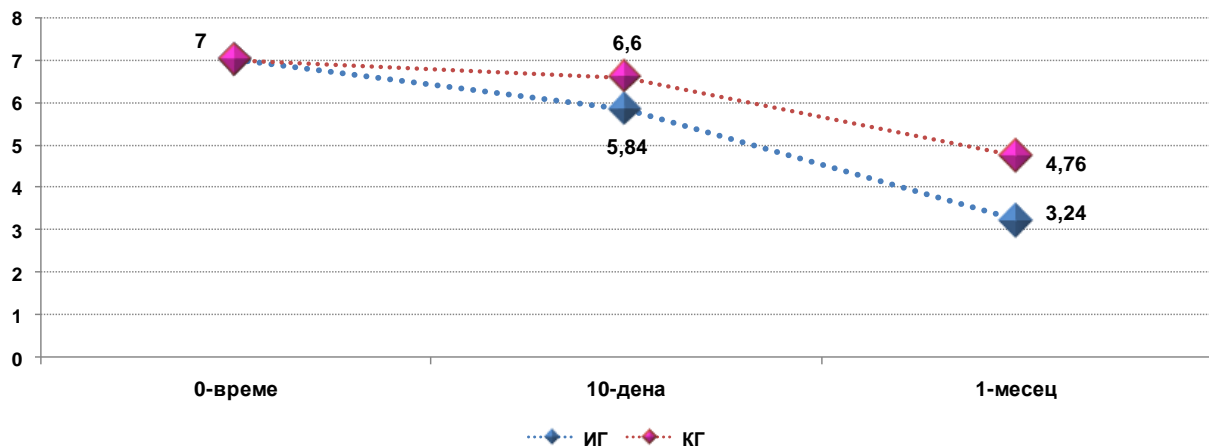
*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Направена беше и споредба на интензитетот на болката во вилицата помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). По 10 дена интензитетот на болката во вилицата беше помал кај ИСПИТУВАНАТА група иако истата за $p > 0,05$, не беше сигнификантна за Mann-Whitney U Test: $Z=1,176$; $p=0,240$ (Табела 25 и График 16). За $p < 0,05$, сигнификантна разлика во интензитетот на болка во вилица помеѓу двете групи беше согледана после 1 месец и тоа во прилог на сигнификантно понизок интензитет на оваа болка во ИСПИТУВАНАТА споредено со КОНТРОЛНАТА група за Mann-Whitney U Test: $Z=1,880$; $p=0,049$.

График 19. Споредба на просечниот интензитет на јачина на болка во вилицата помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.3. Главоболки

Направена беше анализа на главоболката поради проблеми со забите, устата или протезите во трите времиња на мерење во двете групи (ИГ и КГ). Согледано беше постоење на главоболка за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,8593$; $p=0,0026$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8593$; $p=0,0026$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9169$; $p=0,0435$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9268$; $p=0,0734$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,8829$; $p=0,0079$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8838$; $p=0,0083$ за 1 месец. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови. Анализата укажа дека во нулта време, за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) во однос на интензитетот на главоболката (Табела 30).

Табела 30. Анализа на главоболката помеѓу групите - нулта време

Главоболка	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	25,50	637,50	$Z=0,000$; $p=1,000$
	контролна	25	25,50	637,50	

*сигнификантно за $p<0,05$

Во ИСПИТУВАНАТА група, во нулта, 10 дена и 1 месец беше утврдено опаѓање на просечната главоболка за консеквентно $6,6\pm 3,3$ vs. $4,9\pm 2,9$ vs. $2,3\pm 1,9$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на главоболка изнесуваше за нулта време ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-10); за 10 дена ≤ 6 за Median (IQR)=6 (3-7) и за 1 месец ≤ 3 за Median (IQR)=3 (0-4). Анализата, за $p<0,05$, укажа на сигнификантна разлика во главоболката помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група (Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=31,977; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 31).

Табела 31. Анализа на интензитет на главоболката според групи во три времиња

Интензитет на главоболка	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=31,977; $df=2$; $p=0,00001$ *									
ИГ	0-време	25	6,60	3,34	0	10	5	7	10
	10-дена	25	4,92	2,91	0	10	3	6	7
	1-месец	25	2,28	1,95	0	6	0	3	4
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=31,540; $df=2$; $p=0,00001$ *									
КГ	0-време	25	6,60	3,34	0	10	5	7	10
	10-дена	25	5,04	3,05	0	10	3	6	7
	1-месец	25	2,48	2,22	0	8	0	3	4

*сигнификантно за $p<0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Во КОНТРОЛНАТА група, беше согледано опаѓање на просечната вредност на главоболката во трите мерења за консеквентно $6,6 \pm 3,3$ vs. $5,0 \pm 3,0$ vs. $2,5 \pm 2,2$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на главоболката, беше за нулта време ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-10); за 10 дена ≤ 6 за Median (IQR)=6 (3-7) и за 1 месец ≤ 3 за Median (IQR)=3 (0-4). Споредбата на главоболката помеѓу трите времиња на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,02$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: N=20; Chi-Square=31,540; df=2; $p=0,00001$) (Табела 31).

Табела 32. Wilcoxon signed rank test на споредба на јачина на главоболка во три временски комбинации во испитувана и контролна група

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	(3,686) ^b	(4,118) ^b	(3,830) ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(3,503) ^b	(4,120) ^b	(3,833) ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*

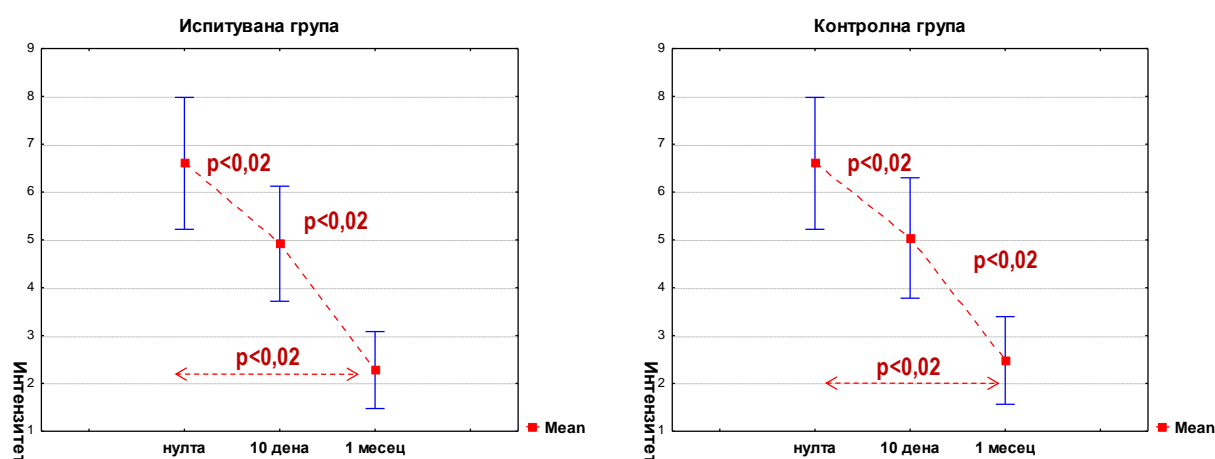
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

Дополнително, во двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу главоболката во трите мерења. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец) со Wilcoxon signed rank test. Со цел избегнување Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni за ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 32 и График 20).

График 20. Споредба на просечниот интензитет на јачина на главоболка во три временски комбинации поединечно во испитувана и во контролна група



Во ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,01$, со Wilcoxon Signed Ranks Test утврдена е сигнификантна разлика во главоболката помеѓу сите три анализирани комбинации на времиња за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=3,686$; $p=0,0001$ vs. $Z=3,503$; $p=0,0001$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,118$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,120$; $p=0,0001$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=3,830$; $p=0,0001$ vs. $Z=3,833$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на главоболката од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најмала главоболка после 1 месец и во двете групи (Табела 32 и График 20).

Табела 33. Споредба на јачина на главоболка помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10 дена ¹ ИГ/ ² КГ	1 месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	306,00	302,00
Z	(0,127)	(0,209)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,240	0,834

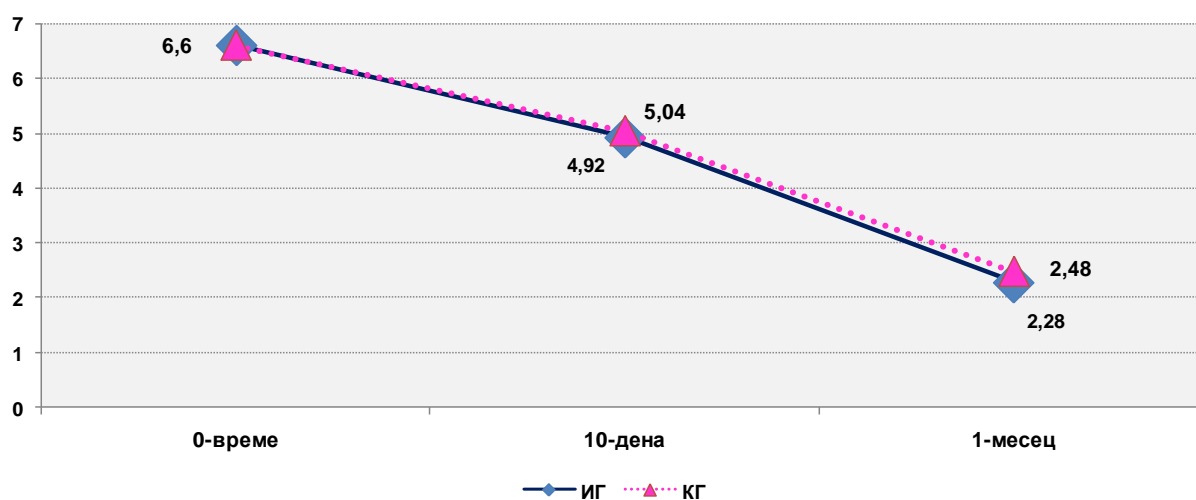
*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Исто така направена е споредба на интензитетот на главоболката помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и по 1 месец). На двете мерења, интензитетот на главоболката во ИСПИТУВАНАТА група беше помал споредено со КОНТРОЛНАТА. Сепак, за $p > 0,05$, разликата во интензитетот на главоболката помеѓу двете групи не беше сигнификантна во ни едно од двете времиња на мерење за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=0,127$; $p=0,240$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z=0,209$; $p=0,834$ (Табела 33 и График 21).

График 21. Споредба на просечниот интензитет на јачина на главоболка помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.4. Чувствителни заби

Направена беше анализа на дистрибуцијата на фреквенциите за чувствителни заби во трите времиња на мерење во двете групи (ИГ и КГ). Согледано беше постоење и на правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,9262$; $p=0,0709$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9349$; $p=0,1129$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9173$; $p=0,0445$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9549$; $p=0,3231$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,8874$; $p=0,0099$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9496$; $p=0,2458$ за 1 месец. Во понатамошната анализа применети се соодветни статистички тестови. Согласно Табела 34, анализата укажа дека во нулта време, за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) во однос на чувствителноста на забите.

Табела 34. Анализа на чувствителност на заби помеѓу групи - нулта време

Главоболка	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	2,92	73	$Z=-0,0873$; $p=0,9304$
	контролна	25	2,54	63,5	

*сигнификантно за $p<0,05$

Во ИСПИТУВАНАТА група, во нулта време, 10 дена и 1 месец беше утврдено опаѓање на просечната чувствителност на забите за консеквентно $6,0\pm 3,1$ vs. $3,0\pm 2,3$ vs. $1,6\pm 1,4$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на чувствителноста на забите за нулта време ≤ 6 за Median (IQR)=6 (4-8); за 10 дена ≤ 3 за Median (IQR)=3 (1-5) и за 1 месец ≤ 1 за Median (IQR)=1 (0-2). Анализата, за $p<0,05$, укажа на сигнификантна разлика во интензитетот на чувствителност на забите во трите мерења во ИСПИТУВАНАТА група (Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=42,700; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 35).

Табела 35. Анализа на чувствителност на заби според групи во три времиња

Чувствителност на заби	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=42,700; $df=2$; $p=0,00001$ *									
ИГ	0-време	25	6,04	3,07	0	10	4	6	8
	10-дена	25	3,00	2,29	0	7	1	3	5
	1-месец	25	1,56	1,42	0	5	0	1	2
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=25,265; $df=2$; $p=0,00001$ *									
КГ	0-време	25	6,12	3,00	0	10	4	6	8
	10-дена	25	5,44	2,74	0	10	4	5	8
	1-месец	25	5,00	2,33	0	9	4	5	7

*сигнификантно за $p<0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

И во КОНТРОЛНАТА група, беше согледано опаѓање на просечната вредност на интензитетот на чувствителност на забите во трите мерења за консеквентно $6,1 \pm 3,0$ vs. $5,4 \pm 2,7$ vs. $5,0 \pm 2,3$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на осетливост на забите, беше за нулта време ≤ 6 за Median (IQR)=6 (4-8); за 10 дена ≤ 5 за Median (IQR)=5 (4-8) и за 1 месец ≤ 5 за Median (IQR)=5 (4-7). Споредбата на интензитетот на чувствителност помеѓу трите времина на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=25,265; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 35).

Табела 36. Wilcoxon signed rank test на споредба на чувствителност на забите во три временски комбинации во испитувана и контролна група

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	4,197	4,186	2,934
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,00002*	0,00002*	0,0033*
КГ	Z	3,179	3,298	2,520
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	0,0009*	0,0117*

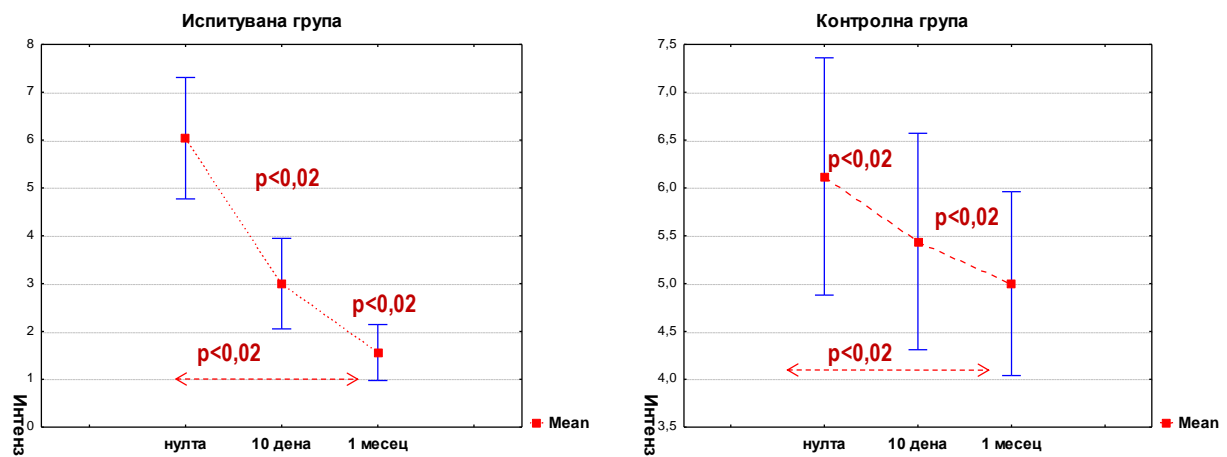
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

За утврдување на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу чувствителноста на забите во трите мерења, во двете групи аплицирана е Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец) преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 36 и График 22).

График 22. Споредба на просечниот интензитет на чувствителноста на заби во три временски комбинации поединечно во испитувана и во контролна група



Во ИСПИТУВАНАТА и во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,01$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на осетливоста на забите помеѓу сите три анализирани комбинации на времиња за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=4,197$; $p=0,00002$ vs. $Z=3,179$; $p=0,001$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,186$; $p=0,00002$ vs. $Z=3,298$; $p=0,0009$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=2,934$; $p=0,0033$ vs. $Z=2,520$; $p=0,0117$ во прилог на сигнификантно опаѓање на интензитетот на чувствителност на забите од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаб интензитет на осетливост после 1 месец и во двете групи (Табела 36 и График 22).

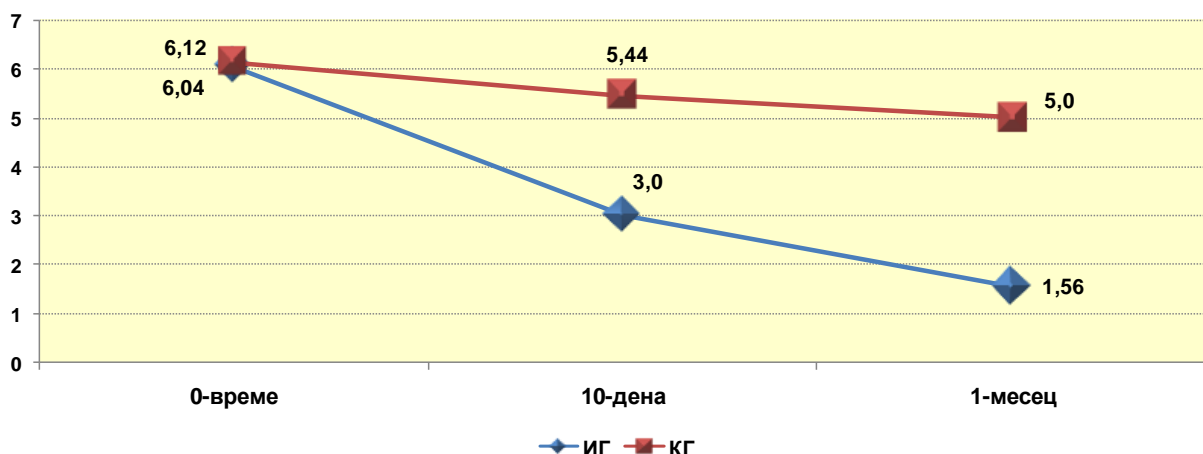
Табела 37. Споредба на интензитет на чувствителноста на заби помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10 дена ¹ ИГ/ ² КГ	1 месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	160,00	73,00
Z	(2,958)	(4,647)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003*	0,00001*

*сигнификантно за $p < 0,05$ ¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група;

Направена беше и споредба на интензитетот на чувствителност на забите помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). На двете мерења, за $p < 0,05$, интензитетот на чувствителноста на забите во ИСПИТУВАНАТА група беше сигнификантно помал споредено со КОНТРОЛНАТА за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=-2,958$; $p=0,003$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z=-4,647$; $p=0,00001$ (Табела 37 и График 23).

График 23. Споредба на просечниот интензитет на чувствителноста на заби помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.5. Забоболка

Направена беше анализа на дистрибуцијата на фреквенциите за интензитет на забоболка во трите времиња на мерење во двете групи (ИГ и КГ). Согледано е постоење и на правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,5584$; $p=0,00001$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,5584$; $p=0,00001$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,5429$; $p=0,00001$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,5699$; $p=0,00001$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,5092$; $p=0,00001$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,5045$; $p=0,00001$ за 1 месец. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови. Согласно Табела 38, анализата укажа дека во нулта време, за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) во однос на чувствителноста на забите.

Табела 38. Анализа на интензитет на забоболка помеѓу групи - нулта време

Забоболка	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	2,2	55	Z=0,000; p=1,000
	контролна	25	2,2	55	

*сигнификантно за $p<0,05$

Во ИСПИТУВАНАТА група, во нулта, 10 дена и 1 месец беше утврдено опаѓање на просечниот интензитет на забоболката за консеквентно $2,1\pm 3,9$ vs. $1,2\pm 2,4$ vs. $0,6\pm 1,2$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на забоболката за нулта време, односно на 10 дена и 1 месец беше ≤ 0 за Median (IQR)=0. Анализата, за $p<0,05$, укажа на сигнификантна разлика во интензитетот на забоболката во трите мерења во ИСПИТУВАНАТА група (Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=12,000; $df=2$; $p=0,0024$) (Табела 39).

Табела 39. Анализа на интензитет на забоболка според групи во три времиња

Интензитет на забоболка	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=12,000; $df=2$; $p=0,0025^*$									
ИГ	0-време	25	2,12	3,94	0	10	0	0	0
	10-дена	25	1,16	2,37	0	7	0	0	0
	1-месец	25	0,56	1,23	0	4	0	0	0
Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=11,2727; $df=2$; $p=0,0036^*$									
КГ	0-време	25	2,12	3,94	0	10	0	0	0
	10-дена	25	1,80	3,46	0	10	0	0	0
	1-месец	25	1,08	2,45	0	8	0	0	0

*сигнификантно за $p<0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Аналогно на испитуваната и кај КОНТРОЛНАТА група, беше согледано опаѓање на просечниот интензитет на забоболка во трите мерења за консеквентно $2,1 \pm 3,9$ vs. $1,8 \pm 3,5$ vs. $1,1 \pm 2,4$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на забоболката за нулто време, односно на 10 дена и 1 месец беше ≤ 0 за Median (IQR)=0. Анализата, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика во интензитетот на забоболка во трите мерења во ИСПИТУВАНАТА група (Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=11,2727; $df=2$; $p=0,0036$) (Табела 39).

Табела 40. Wilcoxon signed rank test на споредба на интензитет на забоболка во три временски комбинации во испитувана и контролна група

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	2,2014	2,2013	2,204
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0277*	0,0177*	0,0167*
КГ	Z	1,8257	2,2012	2,201
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0679	0,0237	0,0126*

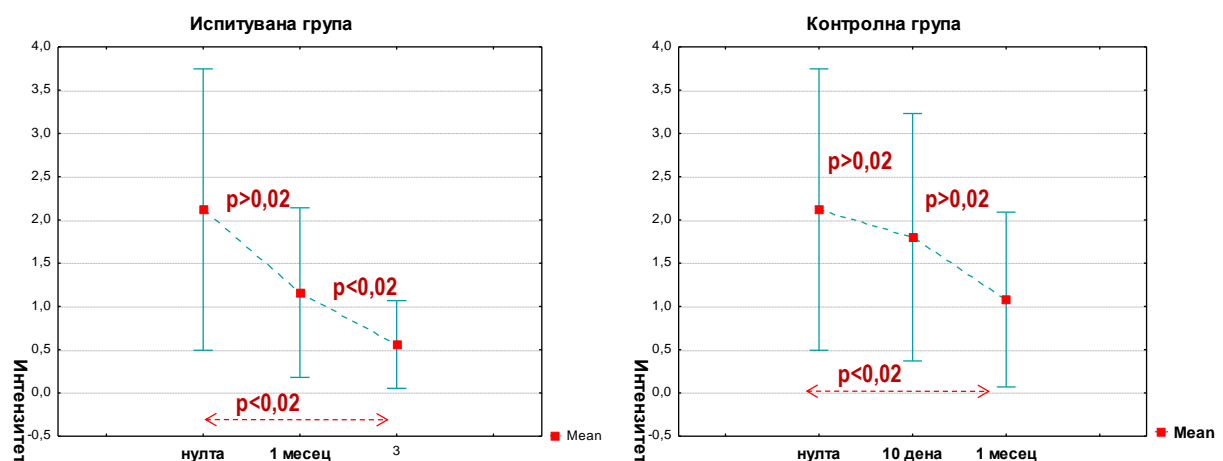
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

За утврдување на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу интензитетот на забоболката во трите мерења, во двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа со Wilcoxon signed rank test. Согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 40 и График 24).

График 24. Споредба на просечниот интензитет на забоболка во три временски комбинации поединечно во испитувана и во контролна група



Во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на забоболката помеѓу две од трите анализирани комбинации на времиња за консеквентно: а) 1 месец/ нулта $Z=2,2013$;

p=0,0177; и б) 1 месец/ 10 дена за Z=2,204; p=0,0167 во прилог на сигнификантно опаѓање на интензитетот на забоболката (Табела 40 и График 24). Во КОНТРОЛНАТА група за p<0,02, беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на забоболката само помеѓу 1 месец/ 10 дена за Z=2,201; p=0,0126.

Табела 41. Споредба на интензитет на забоболка помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10дена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	302,00	304,00
Z	(0,2037)	(0,1552)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,8386	0,8766

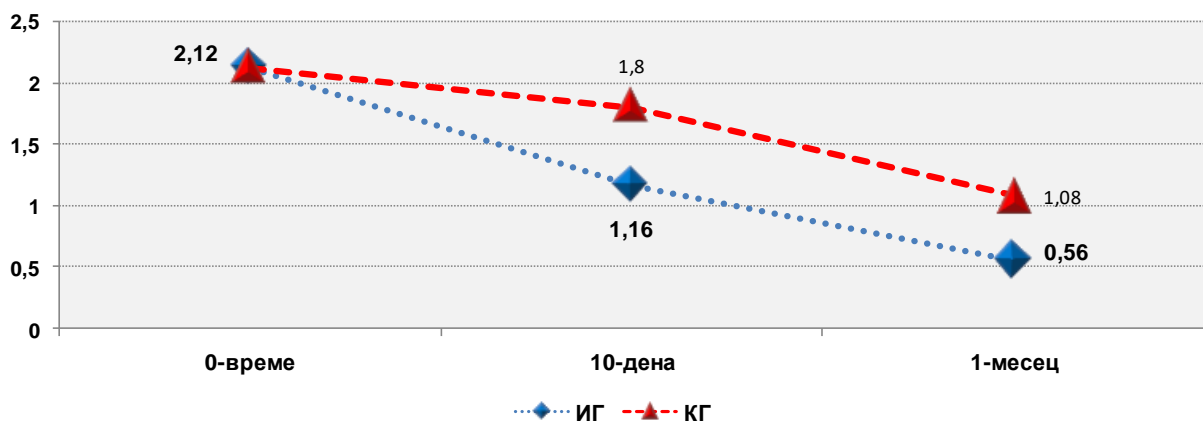
*сигнификантно за p<0,05

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Направена беше и споредба на интензитетот на забоболката помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). На двете мерења, интензитетот на забоболка беше помал во ИСПИТУВАНАТА група. Сепак за p>0,05, не беше согледана сигнификантност во разликата споредено со КОНТРОЛНАТА група за консеквентно Mann-Whitney U Test: Z=-0,204; p=0,839 vs. Mann-Whitney U Test: Z=-0,155; p=0,877 (Табела 41 и График 25).

График 25. Споредба просечниот интензитет на забоболката помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.6. Болки во непца

Направената анализа на дистрибуција на фреквенциите за болки во непца во трите времиња на мерење во двете групи (ИГ и КГ) укажа на комбинации од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,8166$; $p=0,00004$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9094$; $p=0,0295$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9008$; $p=0,0191$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8434$; $p=0,0013$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,9462$; $p=0,2057$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9035$; $p=0,0219$ за 1 месец. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови.

Табела 42. Анализа на интензитет на болка во непца помеѓу групи - нулта време

Болка во непца	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	25,71	617,50	Z=0,000; p=1,000
	контролна	25	25,71	617,50	

*сигнификантно за $p<0,05$

Анализата на интензитетот на болка во непцата укажа дека во нулта време за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) (Табела 42).

Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (нулта, 10 дена и 1 месец) беше согледано опаѓање на просечната вредност на интензитетот на болката во непцата и таа изнесуваше консеквентно $8,2\pm 2,0$ vs. $6,6\pm 1,9$ vs. $4,0\pm 2,1$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на болка во непцата, изнесува за нулта време ≤ 9 за Median (IQR)=9 (7-10); за 10 дена ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-8) и за 1 месец ≤ 4 за Median (IQR)=4 (3-5). За $p<0,05$, утврдена е сигнификантна разлика меѓу интензитетот на болка во трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=68,083; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 43 и График 26).

Опаѓање на просечната вредност на интензитетот на болка во непцата беше согледан и кај КОНТРОЛНАТА група во трите времиња на мерење за консеквентно $8,2\pm 2,0$ vs. $8,0\pm 2,1$ vs. $6,5\pm 2,4$. Кај 50% од испитаниците, интензитетот на болка во непцата, беше за нулта време ≤ 9 за Median (IQR)=9 (7-10); за 10 дена ≤ 8 за Median (IQR)=8 (7-10) и за 1 месец ≤ 7 за Median (IQR)=7 (4-8). Меѓу трите времиња на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p<0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика во интензитетот на болката во непцата (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=26,812; $df=2$; $p=0,00001$) (Табела 43 и График 26).

Табела 43. Анализа на интензитет на болка во непца според групи во три времиња

Интензитет на болка во непца	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: N=25; Chi-Square=68,083; df=2; p=0,00001*									
ИГ	0-време	25	8,24	1,98	3	10	7	9	10
	10-дена	25	6,60	1,87	2	9	5	7	8
	1-месец	25	3,96	2,09	0	10	3	4	5
Friedman Test: N=25; Chi-Square=26,8116; df=2; p=0,00001*									
КГ	0-време	25	8,24	1,98	3	10	7	9	10
	10-дена	25	8,04	2,09	3	10	7	8	10
	1-месец	25	6,52	2,38	0	10	4	7	8

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Дополнително, во двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу интензитетот на болката во непцата во трите времиња на мерење. Анализирани беа разлики во трите посочени комбинации (0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец) со Wilcoxon signed rank test и согласно корекцијата со Bonferroni за ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 44).

Табела 44. Wilcoxon signed rank test на споредба на јачина на болка во непцата во три времиња поединечно во испитувана и контролна група

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	3,942 ^b	4,286 ^b	4,103 ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,00008*	0,00002*	0,00004*
КГ	Z	0,948 ^b	(3,722) ^c	(3,789) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,3432	0,0002*	0,0001*

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

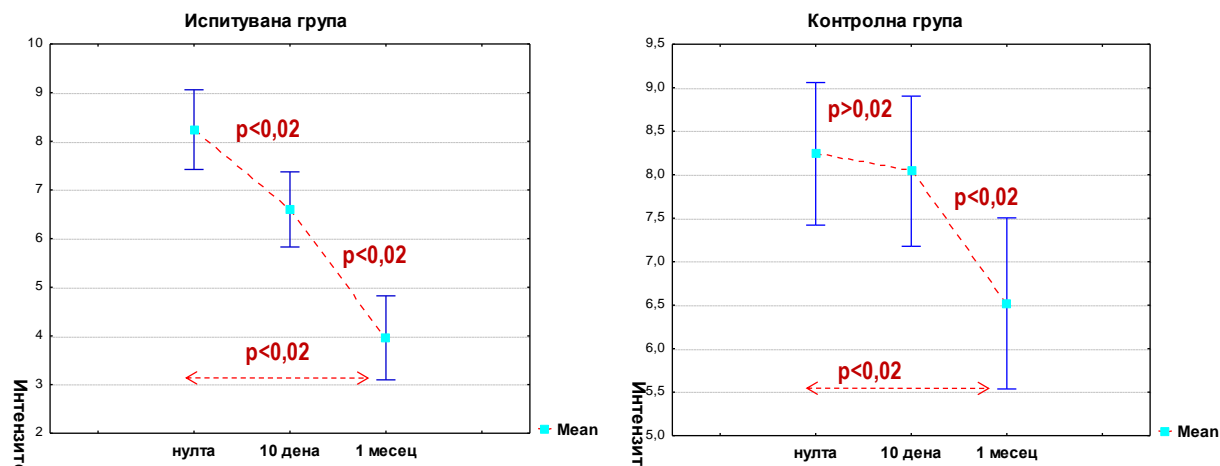
c. базирано на негативни рангови

Во ИСПИТУВАНАТА група во која беше користено Каноил масло, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болка во непцата во сите три анализирани временски комбинации за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=3,942$; $p=0,00008$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,286$; $p=0,00002$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=4,103$; $p=0,00004$ во прилог на сигнификантно опаѓање на болката од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаб интензитет на болка после 1 месец (Табела 44 и График 26).

Во КОНТРОЛНАТА група без Каноил масло, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на непцата кај две од три комбинации на времиња на мерење и тоа за: а) 1 месец/ нулта - $Z=(3,722)$; $p=0,0002$; и б) 1 месец/ 10 дена - $Z=(3,789)$; $p=0,0001$ и кај двете во прилог на сигнификантно најслаб

интензитет на болка по 1 месец. Помеѓу 10 дена/ нулта, за $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на болка во непцата (Табела 44 и График 26).

График 26. Споредба на просечниот интензитет на јачина на болка во непца во три временски комбинации поединечно во испитувана и во контролна група



Исто така направена е споредба на интензитетот на болката во непцата помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). После 10 дена односно после 1 месец, за $p < 0,05$, интензитетот на болката во непцата беше сигнификантно помал во ИСПИТУВАНАТА споредено со КОНТРОЛНАТА група за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=2,648$; $p=0,008$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z=3,657$; $p=0,0002$. Табеларниот приказ е даден на Табела 45.

Табела 45. Споредба на интензитет на болка во непца помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10дена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	176,00	124,000
Z	(2,648)	(3,657)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0084*	0,0002*

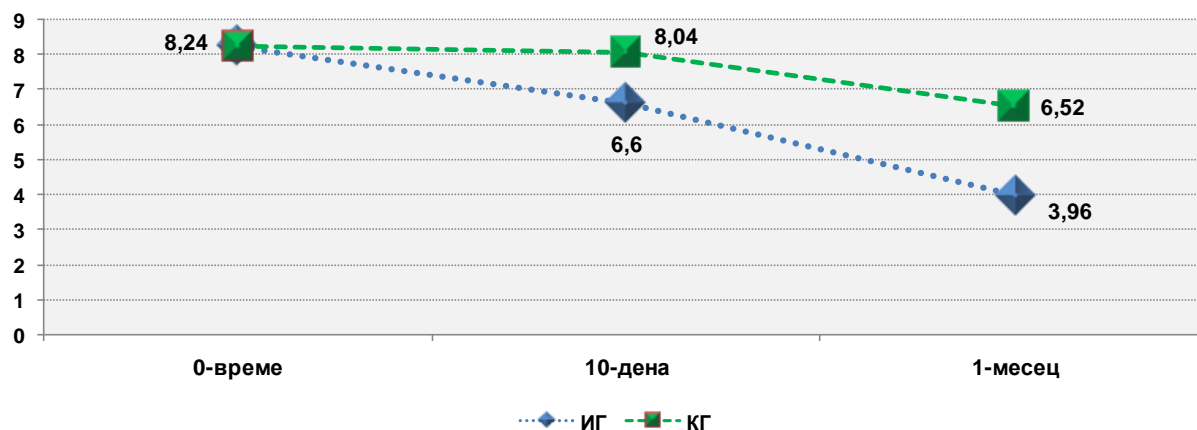
*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група;

²КГ-контролна група;

Споредбата на интензитетот на болка во непцата помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во три времиња е прикажана на График 27 подолу.

График 27. Споредба на просечниот интензитет на болка во непца помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.7. Непријатност при јадење

Анализа на дистрибуција на фреквенциите за непријатност при јадење во трите времиња на мерење во испитуваната и контролната група укажа на комбинации од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,88924$; $p=0,0108$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8892$; $p=0,0108$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9301$; $p=0,0871$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9254$; $p=0,0680$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,9553$; $p=0,3292$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8632$; $p=0,0032$ за 1 месец. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови. Анализата на интензитетот на непријатност при исхрана укажа дека во нулта време за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) (Табела 46).

Табела 46. Анализа на интензитет на непријатност при јадење по групи во нулта време

Непријатност при јадење	Група	Број (N)	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	$Z=0,000$; $p=1,000$
	контролна	25	

*сигнификантно за $p<0,05$

Во ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група, беше регистрирано опаѓање на просечната вредност на интензитетот на непријатност при јадење во трите времиња на мерење (нулта, 10 дена и 1 месец). За двете групи и просечниот интензитет на оваа појава изнесуваше консеквентно $7,6\pm 1,8$ vs. $7,6\pm 1,0$ во нулта време; $5,7\pm 1,8$ vs. $6,6\pm 2,2$ по 10 дена и $3,4\pm 1,8$ vs. $5,5\pm 2,3$ после 1 месец.

Кај 50% од испитаниците, интензитетот на непријатност при јадење во ИСПИТУВАНАТА група изнесуваше за нулта време ≤ 7 за Median (IQR)=7 (6-9); за 10 дена ≤ 5 за Median (IQR)=5 (4-7) и за 1 месец ≤ 3 за Median (IQR)=3 (2-5). Споредбата на интензитетот на оваа непријатност меѓу трите времиња на мерење, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: N=25; Chi-Square=45,1428; df=2; p=0,00002) (Табела 47 и График 28).

Во КОНТРОЛНАТА група, кај 50% од испитаниците, интензитетот на непријатноста при јадење беше за нулта врем ≤ 7 за Median (IQR)=7 (6-9); за 10 дена ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-8) и за 1 месец ≤ 6 за Median (IQR)=6 (5-7). Споредбата на интензитетот на непријатност во устата помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: N=25; Chi-Square=21,925; df=2; p=0,00002) (Табела 47 и График 28).

Табела 47. Анализа на интензитет на непријатност при јадење според групи во три времиња

Непријатност при јадење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: N=25; Chi-Square=45,1428; df=2; p=0,00001*									
ИГ	0-време	25	7,56	1,78	5	10	6	7	9
	10-дена	25	5,68	1,84	3	49	4	5	7
	1-месец	25	3,36	1,82	0	27	2	3	5
Friedman Test: N=25; Chi-Square=21,9250; df=2; p=0,00002*									
КГ	0-време	25	7,56	1,78	5	10	6	7	9
	10-дена	25	6,64	2,16	3	10	5	7	8
	1-месец	25	5,52	2,27	0	8	5	6	7

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група;

Дополнително, во двете групи, со Post Hoc Test се анализираше на што се должи сигнификантност во разликите меѓу интензитетот на непријатноста при јадење во трите мерења. Анализирани беа разликите во 0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец со Wilcoxon signed rank test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 48).

Табела 48. Споредба на интензитет на непријатност при јадење поединечно по групи во три времиња

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	4,157 ^b	4,3723 ^b	4,1973 ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,00003*	0,00001*	0,00003*
КГ	Z	2,818 ^b	3,766 ^b	2,495 ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,005*	0,0002*	0,01259*

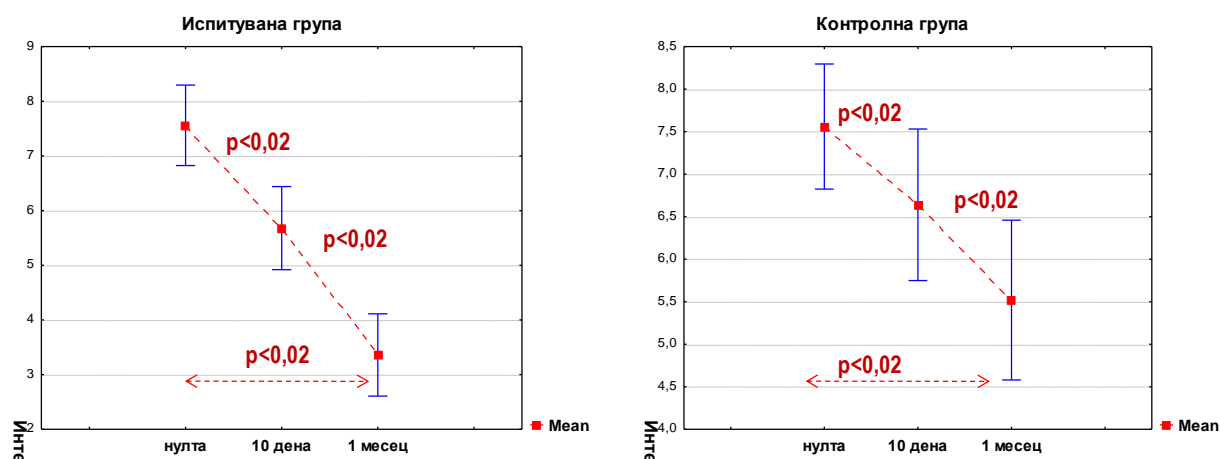
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

Во ИСПИТУВАНАТА група, во која е употребено Каноил масло, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на непријатност при јадење помеѓу сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=4,157$; $p=0,00003$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,3723$; $p=0,00001$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=4,1973$; $p=0,00003$ во прилог на сигнификантно опаѓање на непријатноста при јадење од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаб нејзин интензитет после 1 месец (Табела 48 и График 28).

График 28. Споредба на просечниот интензитет на непријатност при јадење во три времиња поединечно во испитувана и контролна група



Во КОНТРОЛНАТА група без Каноил масло, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во интензитетот на непријатност при јадење кај сите три комбинации на мерења за конеквентно: а) 1 месец/ нулта - $Z=2,818$; $p=0,005$; и б) 1 месец/ нулта - $Z=3,766$; $p=0,0002$ и в) 10 дена/ нулта - $Z=2,495$; $p=0,0126$, во прилог на сигнификантно опаѓање на непријатноста при јадење од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаб нејзин интензитет после 1 месец (Табела 48 и График 28).

Табела 49. Споредба на интензитет на непријатност при јадење помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	1одена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	234,000	128,500
Z	(1,513) ^c	(3,522) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,130	0,0004*

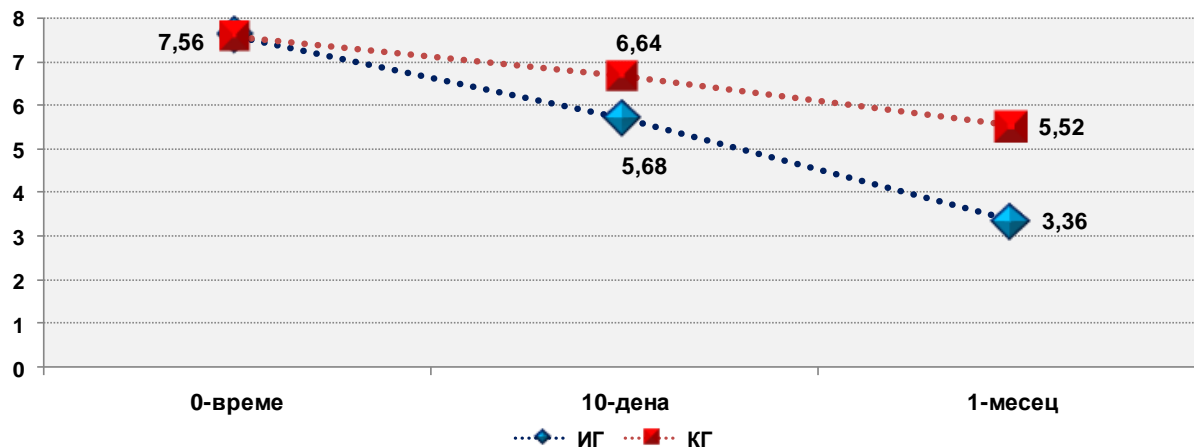
*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група; с. базирано на негативни рангови

Направена беше и споредба на интензитетот на непријатност при јадење помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи на мерењето после 1 месец во прилог на сигнификантно понизок интензитет на

непријатност при јадење во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА за Mann-Whitney U Test: $Z=3,522$; $p=0,0004$ (Табела 25 и График 29).

График 29. Споредба на просечниот интензитет на непријатност при јадење помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.2.8.8. Болни точки

Анализата на дистрибуција на фреквенциите за интензитетот на непријатност од болни точки во трите времиња на мерење во испитуваната и контролната група укажа на консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,6643$; $p=0,00001$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,6643$; $p=0,00001$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9034$; $p=0,0218$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8383$; $p=0,0011$ за 10 дена и Shapiro-Wilk $W=0,9381$; $p=0,1339$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9413$; $p=0,1589$ за 1 месец. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови. Анализата на интензитетот на болните точки укажа дека во нулта време за $p>0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) (Табела 50).

Табела 50. Анализа на интензитет на непријатност од болни точки по групи во нулта време

Болни точки	Група	Број (N)	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	25	$Z=0,000$; $p=1,000$
	контролна	25	

*сигнификантно за $p<0,05$

Во ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група, беше согледано опаѓање на просечната вредност на интензитетот на болни точки во трите времиња на мерење (нулта, 10 дена и 1 месец). За двете групи просечниот интензитет на оваа појава изнесуваше консеквентно $8,8\pm 1,9$ vs. $8,8\pm 1,9$ во нулта време; $6,8\pm 1,6$ vs. $8,4\pm 1,5$ по 10 дена и $3,5\pm 1,7$ vs. $6,9\pm 1,9$ после 1 месец.

Кај 50% од испитаниците, интензитетот на болни точки во ИСПИТУВАНАТА група изнесуваше за нулта време ≤ 10 за Median (IQR)=10 (8-10); за 10 дена ≤ 7 за Median (IQR)=7 (4-8) и за 1 месец ≤ 3 за Median (IQR)=3 (3-4). Споредбата на интензитетот на оваа непријатност меѓу трите времиња на мерење, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: N=25; Chi-Square=48,515; df=2; p=0,00001) (Табела 51 и График 30).

Во КОНТРОЛНАТА група, кај 50% од испитаниците, непријатност при јадење беше за нулта време ≤ 10 за Median (IQR)=10 (8-10); за 10 дена ≤ 9 за Median (IQR)=9 (7-10) и за 1 месец ≤ 7 за Median (IQR)=7 (5-8). Споредбата на интензитетот на непријатност од болни точки помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика (Friedman Test: N=25; Chi-Square=30,522; df=2; p=0,00002) (Табела 51 и График 30).

Табела 51. Анализа на интензитет на непријатност од болни точки според групи во три времиња

Болни точки	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles			
						25th	50th (Median)	75th	
Friedman Test: N=25; Chi-Square=48,515; df=2; p=0,00001*									
ИГ	0-време	25	8,76	1,92	5	10	8	10	10
	10-дена	25	6,80	1,63	4	9	5	7	8
	1-месец	25	3,52	1,69	1	7	3	3	4
Friedman Test: N=25; Chi-Square=30,522; df=2; p=0,00002*									
КГ	0-време	25	8,76	1,92	5	10	8	10	10
	10-дена	25	8,36	1,54	5	10	7	9	10
	1-месец	25	6,88	1,86	3	10	5	7	8

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група;

Во двете групи, со Post Hoc Test се анализираше на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу непријатноста од болни точки во трите мерења. Анализирани беа разликите во 0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец со Wilcoxon signed rank test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 52).

Табела 52. Споредба на непријатноста од болни точки поединечно по групи во три времиња

Wilcoxon Signed Ranks Test		10 дена/ нулта	1 месец/ нулта	1 месец/ 10 дена
ИГ	Z	4,286	4,372 ^b	4,197 ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,00002*	0,00001*	0,00003*
КГ	Z	2,666 ^b	3,808 ^b	3,752 ^b
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0076*	0,0001*	0,0002*

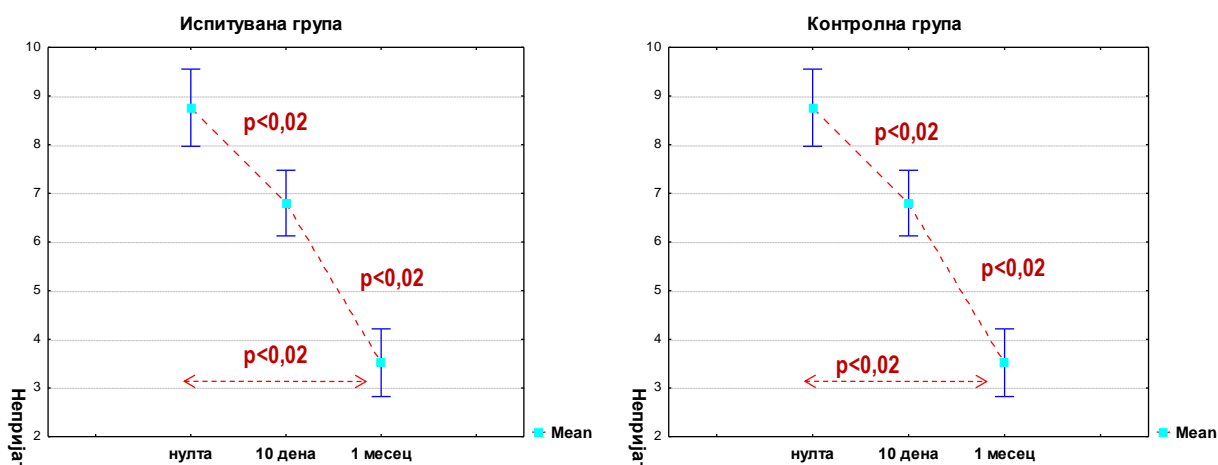
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

c. базирано на негативни рангови

Во ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,02$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во непријатност од болни точки помеѓу сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 10 дена/нулта за $Z=4,286$; $p=0,00002$ vs. $Z=2,666$; $p=0,0076$; б) 1 месец/ нулта за $Z=4,3724$; $p=0,00001$ vs. $Z=3,808$; $p=0,0001$; и в) 1 месец/ 10 дена за $Z=4,1973$; $p=0,00003$ vs. $Z=3,752$; $p=0,0002$ во прилог на сигнификантно опаѓање на непријатност од болни точки од нулта време до 1 месец т.е. сигнификантно најслаба после 1 месец (Табела 52 и График 30).

График 30. Споредба на просечната непријатност од болни точки во три времиња поединечно во испитувана и контролна група



Направена беше и споредба на непријатност од болни точки помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (10 дена и 1 месец). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи по 10 дена и по 1 месец во прилог на сигнификантно понизок праг на непријатност поради болни точки за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=-3,143$; $p=0,002$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z=-4,977$; $p=0,00001$ (Табела 53 и График 31).

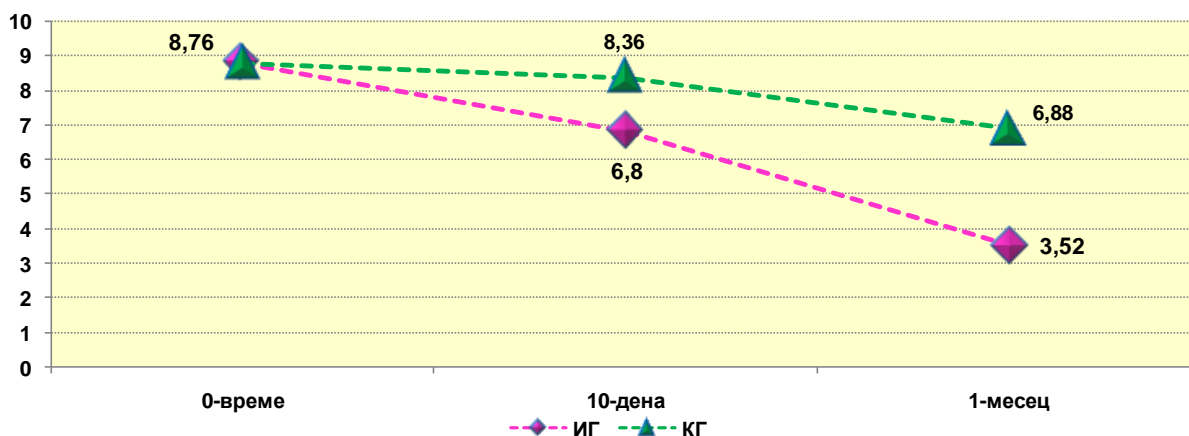
Табела 53. Споредба на непријатност од болни точки помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	10дена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Mann-Whitney U	150,500	128,500
Z	(3,143) ^c	(4,977) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,002*	0,00001*

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група; с. базирано на негативни рангови

График 31. Споредба на просечната непријатност од болни точки помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



6.3. Клиничко следење

Во рамките на клиничкото следење, двете групи (испитуваната и контролната) беа анализирани според три параметри и тоа: а) депапилација на јазик; б) ерозии и в) еритем.

6.3.1. Депапилација на јазик

Депапилацијата на јазикот беше анализирана од четири аспекти и тоа: а) целосна; б) делумна на врвот на јазикот; в) делумна на телото на јазикот и г) делумна бочно на јазикот (Табела 54). Евалуацијата беше спроведена во три времиња (10 ден, 20 ден и 1 месец) и изразувана како: а) не=клиничкиот знак не се евидентира; и б) да=клиничкиот знак се евидентира.

Целосна депапилација на јазик - Анализата укажа дека во трите времиња (10 ден, 20 ден и 1 месец) бројот на случаи со целосна депапилација на јазикот се намалува за консеквентно 13 (17,3%) vs. 12 (16%) vs. 4 (5,3%) во КОНТРОЛНАТА група и 13 (17,3%) vs. 3 (4%) vs. 0 (0%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 54). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со целосна депапилација на јазикот меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=13,273; $p=0,001$ и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,385; $p=0,0001$ (Табела 54).

Во двете групи, со Post Hoc Test беше анализирано на што се должи сигнификантноста на разликите. Анализирани беа разликите во 20/10 дена; 1 месец/10 дена; 20 дена/1 месец со McNemars's test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 55). Во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,02$, утврдено беше сигнификантна разлика во пропорцијата на случаи со целосна депапилација на јазикот на 20/10 дена во прилог на сигнификантно помала пропорција на 20 ден (McNemars's test: $p = 0,002$) и 1 месец/10 дена во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец (McNemars's test: $p = 0,0001$). Во КОНТРОЛНАТА група согледано беше сигнификантна разлика во пропорцијата на случаи со целосна депапилација на јазикот на 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,012$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p = 0,008$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на вакви случаи на 1 месец (Табела 55). Помеѓу 1 месец/20 дена во ИСПИТУВАНАТА група и 20/10 дена во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,02$, не беше согледана сигнификантна разлика во пропорцијата на случаи со депапилација на јазик (сл.4).

Табела 54. Анализа на депапилација на јазикот во испитувана и контролна група во три времиња

ДЕПАПИЛАЦИЈА НА ЈАЗИК							
Параметри	Контролна група			Испитувана група			
	не ¹	да ²	p	не ¹	да ²	p	
Целосна депапилација на дорзалната површина на јазикот							
10 дена	Број	12	13	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=13,273; p=0,001*	12	13	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,385; p=0,0001*
	%	16%	17,3%		16%	17,3%	
20 дена	Број	13	12		22	3	
	%	17,3%	16%		29,3	4%	
1 месец	Број	21	4		25	0	
	%	28%	5,3%		33,3	0%	
Делумна депапилација – врв на јазикот							
10 дена	Број	11	14	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=6,889; p=0,032*	11	14	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=13,000; p=0,002*
	%	14,7%	18,7%		14,7%	18,7%	
20 дена	Број	10	15		17	8	
	%	13,3%	20%		22,7%	10,7%	
1 месец	Број	16	9		22	3	
	%	21,3%	12%		29,3%	4%	
Делумна депапилација – на дорзалната површина (тело) на јазикот							
10 дена	Број	11	14	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=14,727; p=0,001*	11	14	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,384; p=0,0001*
	%	14,7%	18,7%		14,7%	18,7%	
20 дена	Број	11	14		21	4	
	%	14,7%	18,7%		28%	5,33	
1 месец	Број	20	5		24	1	
	%	26,7%	6,7%		32%	1,3%	
Делумна депапилација – бочно на јазикот							
10 дена	Број	4	21	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=6,000; p=0,050	4	21	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,000; p=0,0001*
	%	5,3%	28%		5,3%	28%	
20 дена	Број	4	21		11	14	
	%	5,3%	28%		14,7%	18,7%	
1 месец	Број	7	18		18	7	
	%	9,3%	24%		24%	9,3%	

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹нема депапилација;

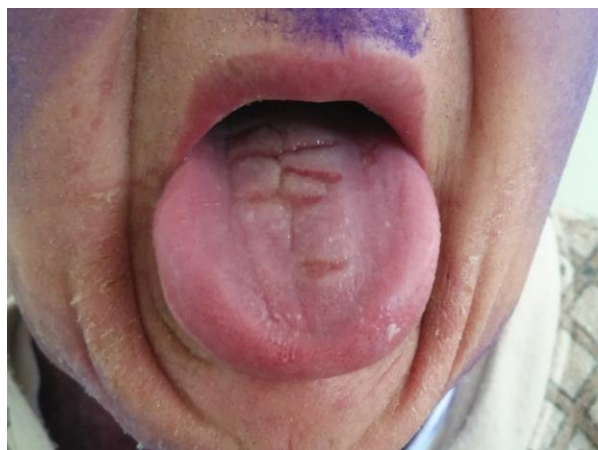
²има депапилација

Табела 55. Анализа по групи според селектирани аспекти на депапилација на јазик во три временски комбинации

McNeamar Test ^b		20 дена/ 10 дена	1 месец / 10 дена	1 месец/ 20 дена
Целосна депапилација на дорзалната површина на јазикот				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,002*	0,000*	0,250
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000	0,012*	0,008*
Делумна депапилација – врв на јазикот				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,109	0,001*	0,125 ^b
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000	0,180	0,031
Делумна депапилација – на дорзалната површина (тело) на јазикот				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,002*	0,0001*	0,250
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000	0,012*	0,004*
Делумна депапилација – бочно на јазикот				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,016*	0,000*	0,016*
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000	0,252	0,250

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. биноминална дистрибуција



Сл.4 Депапилација и фисуриран јазик

Делумна депапилација на врв на јазикот - Анализата укажа дека во трите времиња (10 ден, 20 ден и 1 месец) бројот на случаи со делумна депапилација на врвот на јазикот се намалува за консеквентно 14 (18,7%) vs. 15 (20%) vs. 9 (12%) во КОНТРОЛНАТА група и 14 (18,7%) vs. 8 (10,7%) vs. 3 (4%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 54). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумна депапилација на врвот на јазикот меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=6,889; $p=0,032$ и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=13,000; $p=0,002$ (Табела 54) и сл.5.

Со Post Hoc Test беше анализирано на што се должи сигнификантноста на разликите помеѓу 20/10 дена; 1 месец/10 дена; 20 дена/1 месец со McNemars's test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 55). Во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,02$, утврдено беше сигнификантна разлика во пропорцијата на случаи со делумна депапилација на врвот на јазикот на 1 месец/10 дена во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец (McNemars's test: $p = 0,001$). Во КОНТРОЛНАТА група немаше сигнификантна разлика во пропорцијата на лица со делумна депапилација на врвот на јазикот во ниту една од испитуваните временски комбинации (Табела 55).



Сл.5. Делумна депапилација на врвот на јазикот

Делумна депапилација на тело на јазикот - Анализата укажа дека во трите времиња (10 ден, 20 ден и 1 месец) бројот на случаи со делумна депапилација на телото на јазикот се намалува за консеквентно 14 (18,7%) vs. 14 (18,7%) vs. 5 (6,7%) во КОНТРОЛНАТА група и 14 (18,7%) vs. 4 (5,3%) vs. 1 (1,3%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 54). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумна депапилација на телото на јазикот меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=14,727; $p = 0,001$ и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,384; $p = 0,0001$ (Табела 54).

Со Post Hoc Test беше анализирано на што се должи сигнификантноста на разликите помеѓу 20/10 дена; 1 месец/10 дена; 20 дена/1 месец со McNemars's test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 55). Во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,02$, утврдено беше сигнификантна разлика во пропорцијата на лица со делумна депапилација на телото на јазикот на 20/10 дена во прилог на сигнификантно помала пропорција на 20 ден (McNemars's test: $p = 0,002$) и 1 месец/10 дена во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец (McNemars's test: $p = 0,0001$). Во КОНТРОЛНАТА група согледано беше сигнификантна разлика во пропорцијата на лица со делумна депапилација на телото на јазикот на 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,012$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p = 0,004$) во прилог на сигнификантно

помала пропорција на вакви случаи на 1 месец (Табела 55). Помеѓу 1 месец/20 дена во ИСПИТУВАНАТА група и 20/10 дена во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,02$, не беше согледана сигнификантна разлика во пропорцијата на овие случаи (Табела 55) и сл.6.



Сл.6. Депапилација на телото на јазикот

Делумна депапилација бочно на јазикот - Анализата укажа дека во трите времиња на мерење бројот на случаи со делумна депапилација бочно на јазикот се намалува за консеквентно 21 (28%) vs. 21 (28%) vs. 18 (24%) во КОНТРОЛНАТА група и 21 (28%) vs. 14 (18,7%) vs. 7 (9,3%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 54). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на лица без/со делумна депапилација бочно на јазикот меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=6,000=0,050 и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,000; $p = 0,0001$ (Табела 54).

Со Post Hoc Test беше анализирано на што се должи сигнификантноста на разликите помеѓу 20/10 дена; 1 месец/10 дена; 20 дена/1 месец со McNemars's test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 55). Во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,02$, утврдено беше сигнификантна разлика во пропорцијата на случаи со делумна депапилација бочно на јазикот во сите три временски комбинации во прилог на сигнификантно континуирано намалување на пропорцијата со текот на времето за консеквентно McNemars's test: $p = 0,016$ vs. $p = 0,0001$ vs. $p = 0,016$.

Во КОНТРОЛНАТА група немаше сигнификантна разлика во пропорцијата на случаи со делумна депапилација бочно на јазикот во ни една од испитуваните временски комбинации (Табела 55) и слика 7.



Сл.7. Делумна депапилација бочно на јазикот

Табела 56. Анализа на испитувана и контролна група според селектирани параметри за депапилација на јазик во три времиња

Pearson Chi-square test	10 дена ¹ ИГ/ ² КГ	20 дена ¹ ИГ/ ² КГ	1 месец ¹ ИГ/ ² КГ
Целосна депапилација на јазикот			
Pearson Chi-square	0	7,714	0,166
df	1	1	1
p	1,000	0,005*	0,684
Делумна депапилација – врв на јазикот			
Pearson Chi-square	0	3,945	3,947
df	1	1	1
p	1,000	0,047*	0,048*
Делумна депапилација – тело на јазикот			
Pearson Chi-square	0	8,681	3,031
df	1	1	1
p	1,000	0,003*	0,082
Делумна депапилација – бочно на јазикот			
Pearson Chi-square	0	4,667	9,680
df	1	1	1
p	1,000	0,031*	0,002*

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група;

Анализа на ИСПИТУВАНА/КОНТРОЛНА група – на 10 дена, 20 дена и 1 месец, за $p < 0,05$, укажа дека при (Табела 56):

а) целосна депапилација на јазик на 20 дена постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=7,714; df=1; $p=0,005$) (График 32) и сл.8;



Сл.8 Депапилација на јазик по спроведен третман

б) делумна депапилација на врв на јазик на 20 ден и на 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=3,945; df=1; p=0,047 и Pearson Chi-square test=3,947; df=1; p=0,048) (График 33) и сл.9.



Сл.9 Депапилација на врв на јазикот по спроведениот третман

в) делумна депапилација на тело на јазик на 20 дена постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=8,681; df=1; p=0,003) (График 34), сл.10;



Сл.10 Делумна депапилација на телото на јазик по спроведен третман

г) делумна депапилација бочно на јазик на 20 ден и на 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=4,667; df=1; p=0,031 и Pearson Chi-square test=9,680; df=1; p=0,002) (График 35) и сл.11.



Сл.11 Делумна депапилација бочно на јазик по третман

Анализата на 10 дена не укажа постоење сигнификантна асоцијација помеѓу ниеден од параметрите за депапилација на јазик и припадност на група т.е. состојбата беше еднаква во ИГ и КГ.

График 32. Споредба на испитувана и контролна група во три времиња според целосна депапилација на јазик

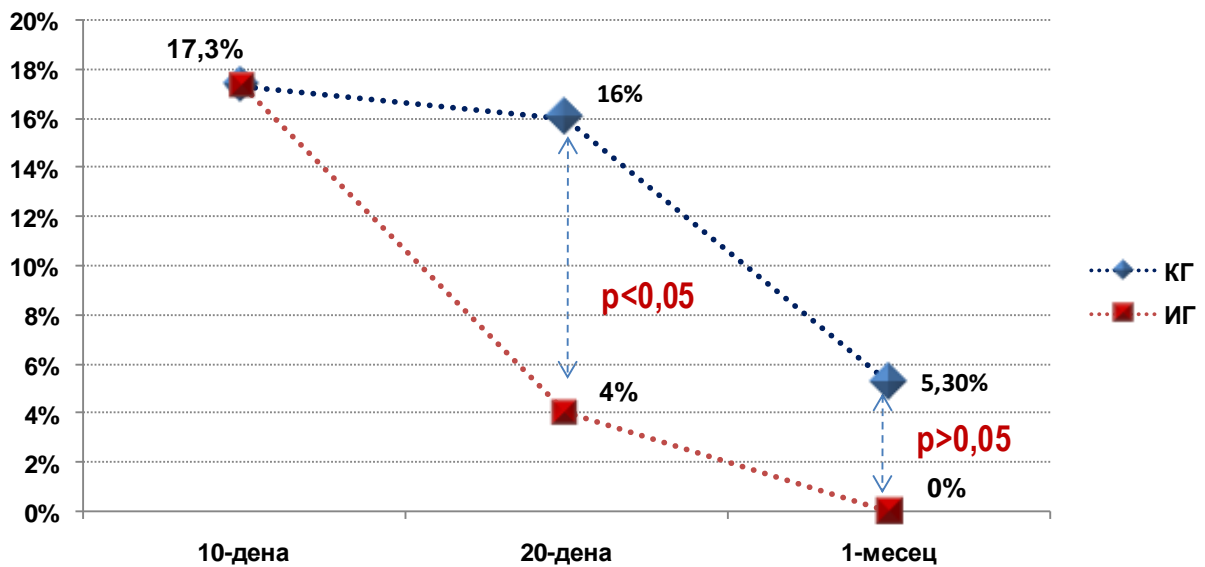


График 33. Споредба на испитувана и контролна група во три времиња според делумна депапилација на врв на јазик

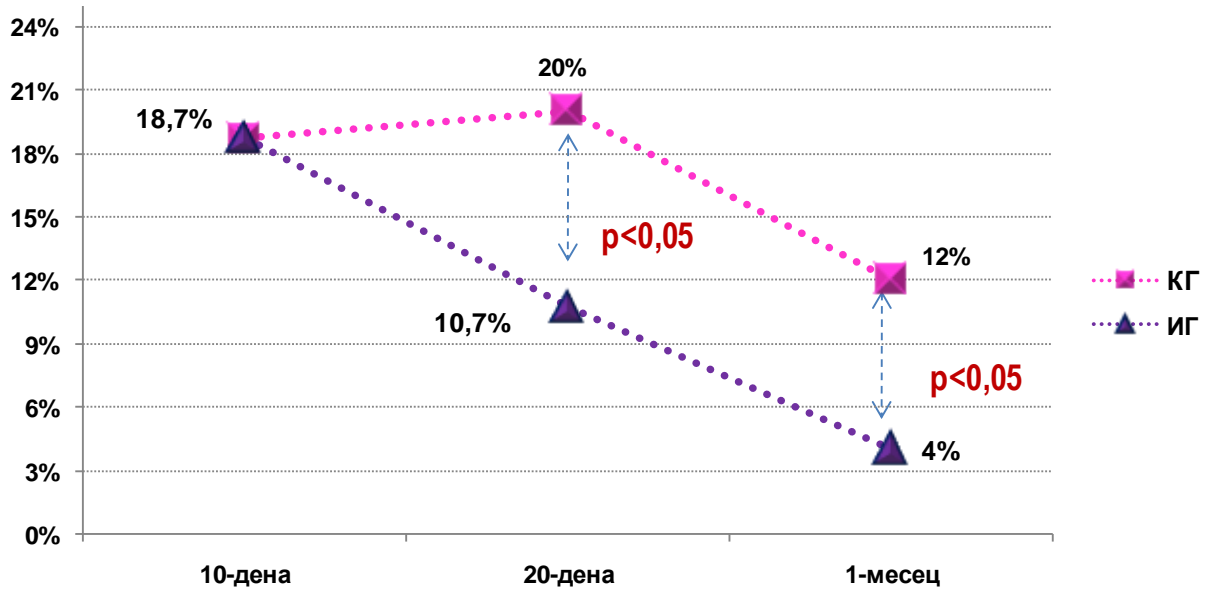


График 34. Споредба на испитувана и контролна група во три времиња според делумна депапилација на тело на јазик

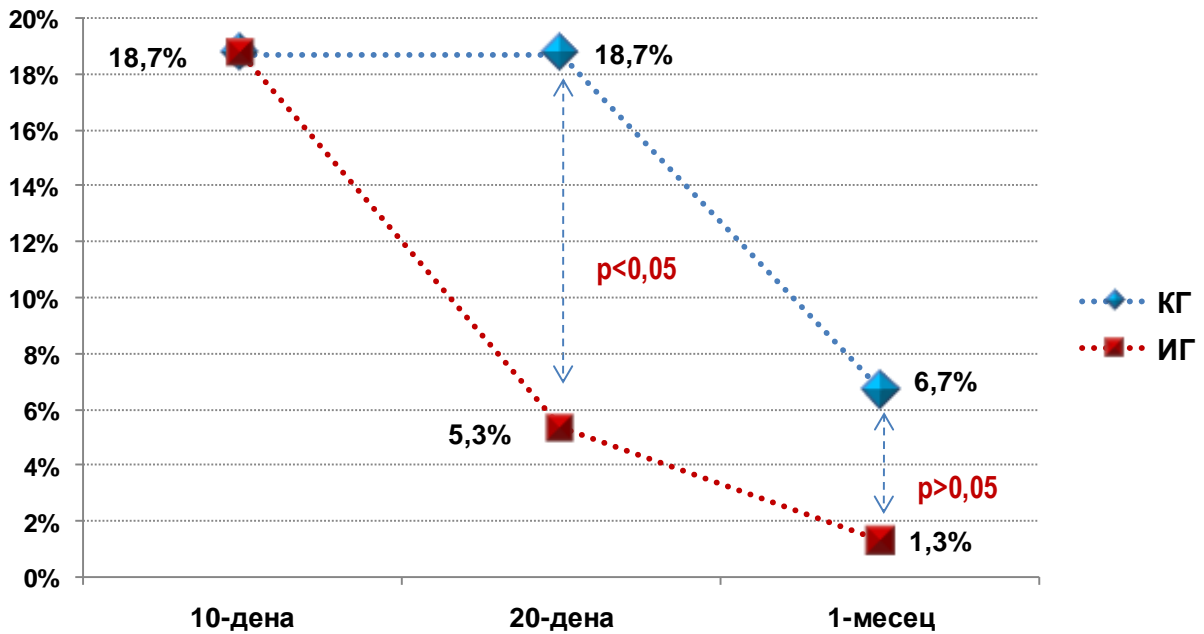
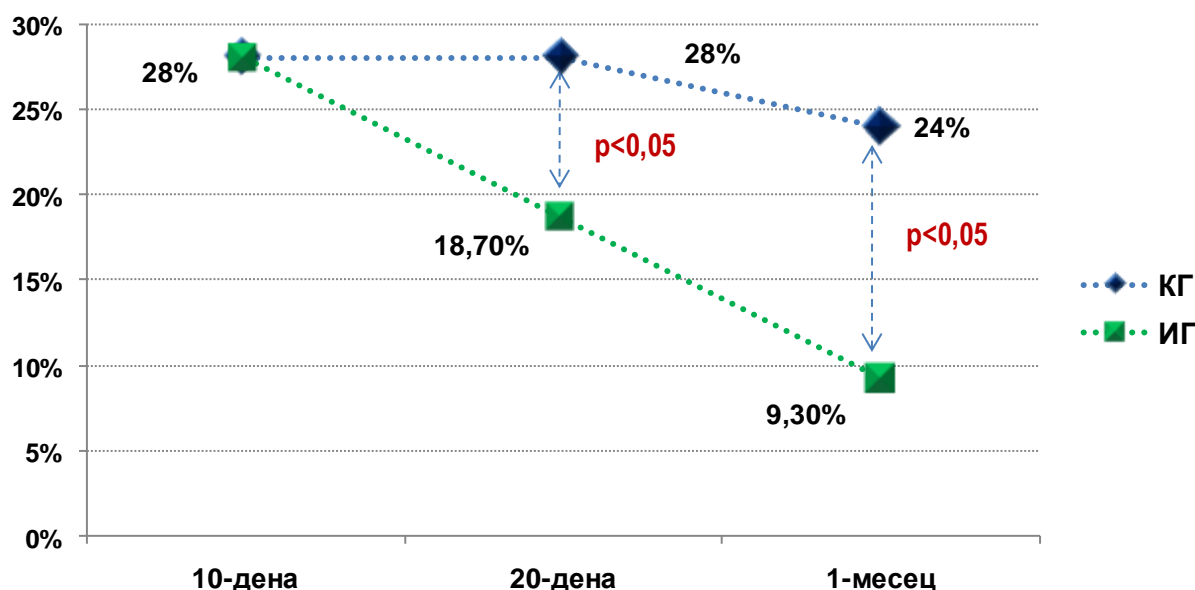


График 35. Споредба на испитувана и контролна група во три времиња според делумна депапилација бочно на јазик



6.3.2. Ерозии

Ерозиите на јазикот се анализирани од три аспекти и тоа: а) број; б) големина; и в) заздравување во три времиња и тоа 10 дена, 20 дена и 1 месец (Табела 57). Евалуацијата на бројот и големината на ерозиите беше изразувана како бројка, а заздравувањето како клиничка проценка со не/да.

Табела 57. Споредба на селектирани параметри за ерозии поединечно во контролна и испитувана група во три времиња

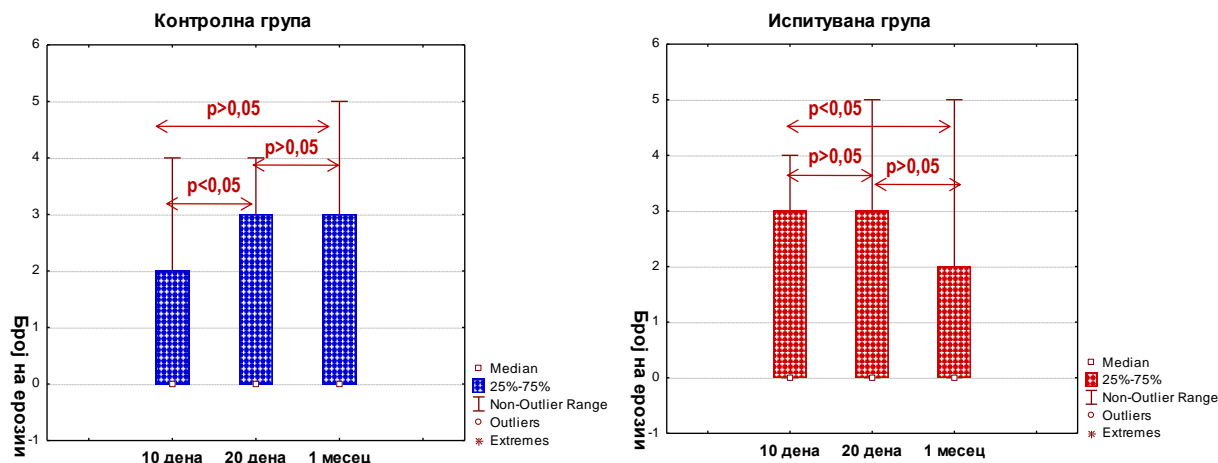
Ерозии	Контролна група - КГ			Испитувана група - ИГ		
	Mean± SD	Min/Max	p	Mean± SD	Min/Max	p
Број на ерозии						
10-дена	1,04±1,43	0/4	Friedman Test: N=25; Chi-Square=9,800; df=2; p=0,007*	1,16±1,55	0/4	Friedman Test: N=25; Chi-Square=8,167; df=2; p=0,017*
20-дена	1,44±1,87	0/5		1,36±1,80	0/5	
1-месец	1,32±1,72	0/5		0,84±1,28	0/5	
Големина на ерозии (мм)						
10-дена	1,16±1,49	0/4	Friedman Test: N=25; Chi-Square=4,000; df=2; p=0,135	1,28±1,67	0/4	Friedman Test: N=25; Chi-Square=7,818; df=2; p=0,020*
20-дена	1,32±1,68	0/4		1,32±1,70	0/4	
1-месец	1,12±1,48	0/4		0,88±1,23	0/4	

*сигнификантно за $p < 0,05$

Број на ерозии - просечниот број на ерозии во КОНТРОЛНАТА и во ИСПИТУВАНАТА група изнесуваше консеквентно за: а) 10 дена – 1,0±1,4 vs. 1,2±1,5 со мин/мак вредност од 0/4 и во двете групи; б) 20 дена – 1,4±1,7 vs. 0,8±1,3 со мин/мак вредност од 0/5 и во двете групи; и в) 1 месец - 1,3±1,7 vs. 0,8±1,3 со мин/мак вредност од 0/5 и во двете групи. Споредбата на бројот на ерозии помеѓу трите времиња на мерење и во двете групи (контролна и испитувана), за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за консеквентно

Friedman Test: N=25; Chi-Square=9,800; df=2; p=0,007 vs. Friedman Test: N=25; Chi-Square=8,167; df=2; p=0,017) (Табела 57 и График 36).

График 36. Споредба на број на ерозии според групи во три времиња



Во двете групи, со Post Hoc Test се анализираше на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу бројот на ерозии во трите мерења. Анализирани беа разликите во 0/10 дена; 0/1 месец; 10 дена/1 месец со Wilcoxon signed rank test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 58). Во ИСПИТУВАНАТА група е утврдена сигнификантна разлика во бројот на ерозии само помеѓу 1 месец/20 дена за $Z=2,598$; $p=0,009$ во прилог на сигнификантно помал број после 1 месец. Во КОНТРОЛНАТА група, сигнификантна разлика во бројот на ерозии беше утврден помеѓу 20/10 дена во прилог на сигнификантно помал број на ерозии по 20 дена (Табела 58 и График 36) и слика 12.

Табела 58. Споредба на број и големина на ерозии според групи во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		20/ 10 дена	1 месец/ 10 дена	1 месец/ 20 дена
Број на ерозии				
ИГ	Z	(1,311) ^b	(1,809) ^c	(2,598) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,190	0,070	0,009*
КГ	Z	(2,640) ^b	(1,933) ^b	(1,342) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,008*	0,053	0,180
Големина на ерозии				
ИГ	Z	(0,302) ^b	(2,197) ^c	(2,598) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,763	0,028	0,009*

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

b. базирано на позитивни рангови

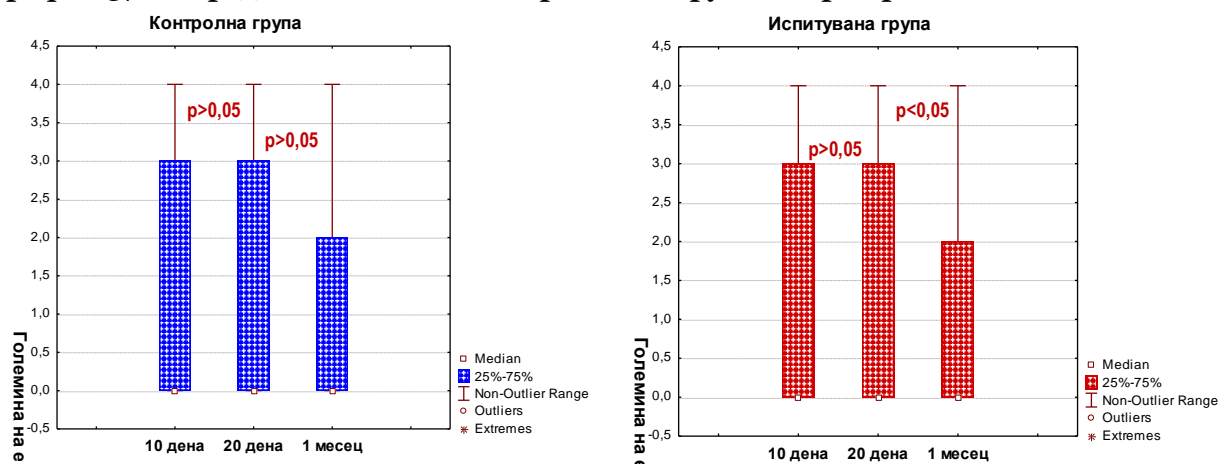
c. базирано на негативни рангови



Сл.12 Ерозија на образна лигавица- последица на радиотерапија

Големина на ерозии – просечната големина на ерозиите во КОНТРОЛНАТА и ИСПИТУВАНАТА група изнесуваше консеквентно за: а) 10 дена – $1,2 \pm 1,5$ vs. $1,3 \pm 1,7$ мм; б) 20 дена – $1,3 \pm 1,7$ vs. $1,3 \pm 1,7$ мм; и в) 1 месец - $1,1 \pm 1,5$ vs. $0,9 \pm 1,2$ мм. Во сите три времиња мин/макс вредност во двете групи се движеше од 0/5 (Табела 57 и График 37).

График 37. Споредба на големина на ерозии по групи во три времиња



Споредбата на големината на ерозиите меѓу трите мерења, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика само во ИСПИТУВАНАТА група за Friedman Test: $N=25$; Chi-Square=7,818; $df=2$; $p=0,020$ (Табела 57 и График 37). Со цел да се согледа на што се должи сигнификантноста на разликите во големината на ерозии во оваа група, беше аплициран Post Hoc Test. Со Wilcoxon signed rank test и корекцијата со Bonferroni за ниво на сигнификантност од $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во големината на ерозиите помеѓу 1 месец/20 дена за $Z=2,598$; $p=0,009$ (Табела 58 и График 37)

Табела 59. Споредба на испитувана и контролна група според број и големина на ерозии во три времиња

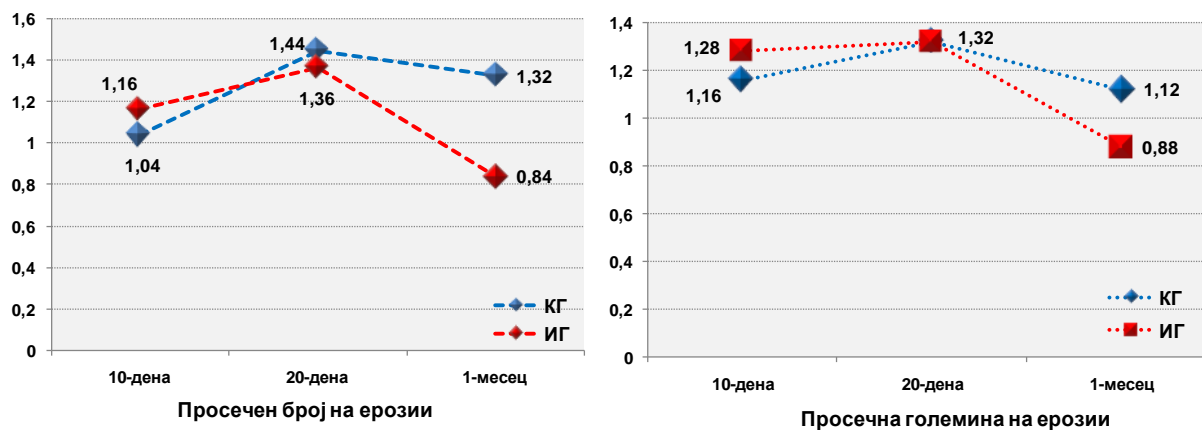
Mann-Whitney U Test	10дена ¹ ИГ/ ² КГ	20дена ¹ ИГ/ ² КГ	1месец ¹ ИГ/ ² КГ
Број на ерозии			
Mann-Whitney U	302,00	306,00	278,500
Z	(0,2037)	(0,1164)	(0,6597)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,838	0,907	0,509
Големина на ерозии			
Mann-Whitney U	300,50	311,00	293,50
Z	0,2328	0,0291	(0,3685)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,816	0,977	0,712

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група; с. базирано на негативни рангови

Споредба на ИСПИТУВАНА/КОНТРОЛНА група – на 10 дена, 20 дена и 1 месец, за $p < 0,05$, укажа дека во ни едно од трите времиња не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот и големината на ерозиите (Табела 59 и График 38).

График 38. Споредба на просечниот број и големина на ерозии помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



Заздравување - Анализата укажа дека во трите времиња (10, 20 ден и 1 месец) бројот на лица каде биле дијагностицирани лезии кои заздравувале се зголемувал и тоа во КОНТРОЛНАТА група кај 6 (8%) по 1 месец, додека во ИСПИТУВАНАТА група кај 2 (2,7%) по 20 дена и кај 8 (10,7%) по 1 месец (Табела 60 и График 39). Процесот на заздравување во ИСПИТУВАНАТА група започнал несигнификантно порано и завршил со поголем број случаи споредено со КОНТРОЛНАТА група. Анализа на процентуалната разлика помеѓу застапеноста на заздравените случаи во двете групи (контролна и

испитувана) по 1 месец, за $p > 0,05$, не беше статистички сигнификантна (Difference test: Difference 2% [(-15,31-19,58) 95% CI]; Chi-square=0,075; df=1; $p=0,7838$).

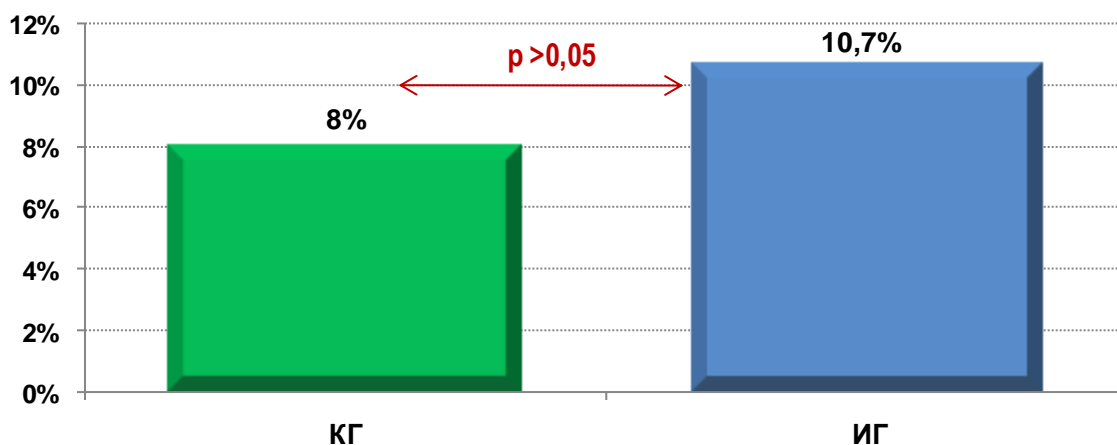
Табела 60. Заздравување во испитувана и контролна група во три времиња

Заздравување		Контролна група		Испитувана група	
		не ¹	да ²	не ¹	да ²
10 дена	Број	25	0	25	0
	%	33,3%	0%	33,3%	0%
20 дена	Број	25	0	23	2
	%	33,3%	0%	30,7%	2,7%
1 месец	Број	19	6	17	8
	%	25,3%	8%	22,7%	10,7%

*сигнификантно за $p < 0,05$

Графичкиот приказ на заздравените случаи по 1 месец по групи (испитувана и контролна) е прикажан на График 39.

График 39. Заздравени случаи во испитувана и контролна група после 1 месец



6.3.3. Еритем

Еритемот беше анализиран од шест аспекти и тоа: а) целосен; б) делумен на јазик; в) делумен на образна лигавица; г) делумен лабијална лигавица; д) делумен на тврдо непце и е) делумен на меко непце (Табела 61). Евалуацијата беше спроведена во три времиња (10 ден, 20 ден и 1 месец) и изразувана како: а) не=клиничкиот знак не се евидентира; и б) да=клиничкиот знак се евидентира.

Табела 61. Анализа на селектирани аспекти на еритем по групи во три времиња

ЕРИТЕМ							
Параметри	Контролна група			Испитувана група			
	не ¹	да ²	р	не ¹	да ²	р	
Целосен еритем							
10 дена	Број	12	13	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=13,266; p=0,001*	12	13	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,383; p=0,0001*
	%	16%	17,33%		16%	17,33%	
20 дена	Број	13	12		22	3	
	%	17,3%	16%		29,3%	4%	
1 месец	Број	21	4		25	0	
	%	28%	5,33%		33,3%	0%	
Делумен еритем на јазик							
10 дена	Број	5	20	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=6,000; p=0,050	4	21	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=15,500; p=0,0001*
	%	6,7%	26,7%		5,3%	28%	
20 дена	Број	2	23		6	19	
	%	2,7%	30,7%		8%	25,3%	
1 месец	Број	8	17		16	9	
	%	10,7%	22,7%		21,3%	12%	
Делумен еритем на образна лигавица							
10 дена	Број	9	16	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=19,500; p=0,0001*	5	20	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=26,455; p=0,0001*
	%	12%	21,3%		6,7%	26,7%	
20 дена	Број	5	20		19	6	
	%	6,7%	26,7%		25,3%	8%	
1 месец	Број	19	6		24	1	
	%	25,3%	8%		32%	1,3%	
Делумен еритем на лабијална лигавица							
10 дена	Број	5	20	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=3,500; p=0,174	6	19	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=20,235; p=0,0001*
	%	6,7%	26,7%		8%	25,3%	
20 дена	Број	2	23		8	17	
	%	2,7%	30,7%		10,7%	22,7%	
1 месец	Број	3	22		20	5	
	%	4%	29,3%		26,7%	6,7%	
Делумен еритем на тврдо непце							
10 дена	Број	12	13	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=12,182; p=0,002*	11	14	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=24,571; p=0,0001*
	%	16%	17,33%		14,7%	18,7%	
20 дена	Број	14	11		23	2	
	%	18,7%	14,7%		30,7%	2,7%	
1 месец	Број	21	4		25	0	
	%	28%	5,3%		33,3%	0%	
Делумен еритем на меко непце							
10 дена	Број	11	14	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=0,400; p=0,819	8	17	Cochran's Q test: Chi-Square (2)=23,333; p=0,0001*
	%	14,7%	18,7%		10,7%	22,7%	
20 дена	Број	11	14		18	7	
	%	14,7%	18,7%		24%	9,3%	
1 месец	Број	10	15		23	2	
	%	13,3%	20%		30,7%	2,7%	

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹нема еритем;

²има еритем

Целосен еритем - Анализата укажа дека во трите времиња (10, 20 ден и 1 месец) пропорцијата на случаи со целосен еритем се намалува за консеквентно 13 (17,3%) vs. 12 (16%) vs. 4 (5,3%) во КОНТРОЛНАТА група и 13 (17,3%) vs. 3 (4%) vs. 0 (0%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 61). Утврдена е сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со целосен еритем меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=13,266; $p=0,001$ и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=21,383; $p=0,0001$ (Табела 61). Со Post Hoc Test беше анализирано на што се должи сигнификантност на разликите меѓу

трите мерења со McNemars's test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 62). Сигнификантно намалување на пропорција со целосен еритем е утврдено во: а) КОНТРОЛНАТА група кај 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,012$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p = 0,008$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец; б) ИСПИТУВАНАТА група кај 20 дена/10 дена (McNemars's test: $p = 0,002$) и 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,0001$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 20 дена односно на 1 месец.

Делумен еритем на јазик - Анализата укажа дека во трите времиња на мерење пропорцијата на случаи со делумен еритем на јазикот се намалува за консеквентно 20 (26,7%) vs. 23 (30,7%) vs. 17 (22,7%) во КОНТРОЛНАТА група и 21 (28%) vs. 19 (25,3%) vs. 9 (12%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 61). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумен еритем на јазикот меѓу трите мерења и само во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=15,500; $p = 0,0001$ (Табела 61). Post Hoc Test анализата и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$, укажа дека во ИСПИТУВАНАТА група постоеше сигнификантно намалување на пропорцијата со делумен еритем на јазикот кај 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,004$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p = 0,002$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец (Табела 62), сл.13.



Сл. 13 Еритем на јазик-последица на радиотерапија

Делумен еритем на образна лигавица - Анализата укажа дека во трите времиња (10, 20 ден и 1 месец) пропорцијата на случаи со делумен еритем на образна лигавица се намалува за консеквентно 16 (21,3%) vs. 20 (26,7%) vs. 6 (8%) во КОНТРОЛНАТА група и 20 (26,7%) vs. 6 (8%) vs. 1 (1,3%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 61). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумен еритем на образна лигавица меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=19,500; $p = 0,0001$ и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=26,455; $p = 0,0001$ (Табела 61). Post Hoc Test анализата и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$, укажа дека во сигнификантно намалување на пропорција со делумен еритем на образна лигавица беше утврдено во: а) КОНТРОЛНАТА

група кај 1 месец/10 дена (McNemars's test:p=0,013) и 1 месец/20 дена (McNemars's test:p=0,0001) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец; б) ИСПИТУВАНАТА група кај 20 дена/10 дена (McNemars's test: p=0,001) и 1 месец/10 дена (McNemars's test: p=0,0001) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 20 дена односно на 1 месец, слика 14.



Сл.14. Еритем на образна лигавица

Табела 62. Анализа по групи според селектирани аспекти на еритем во три временски комбинации

McNemar Test ^b		20 дена/ 10 дена	1 месец / 10 дена	1 месец/ 20 дена
Целосен еритем				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,002*	0,0001*	0,250
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000	0,012*	0,008*
Делумен еритем на јазик**				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,687	0,004*	0,002*
Делумен еритем на образна лигавица				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,001*	0,0001*	0,125
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,125	0,013	0,0001*
Делумен еритем на лабијална лигавица**				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,687	0,0001*	0,002*
Делумен еритем на тврдо непце				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,500
КГ	N	25	25	25
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,625	0,012*	0,016*
Делумен еритем на меко непце**				
ИГ	N	25	25	25
	Exact Sig. (2-tailed)	0,002*	0,000*	0,063

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$

**не е анализирана КГ поради несигнификантност во Табела 61

b. биноминална дистрибуција

Делумен еритем на лабијална лигавица - Анализата укажа дека во трите времиња на мерење пропорцијата на случаи со делумен еритем на лабијална лигавица се намалува за консеквентно 20 (26,7%) vs. 23 (30,7%) vs. 22 (29,3%) во КОНТРОЛНАТА група и 19 (25,3%) vs. 17 (22,7%) vs. 5 (6,7%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 61). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумен еритем на лабијална лигавица меѓу трите мерења само во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=20,235; $p = 0,0001$ (Табела 61). Post Hoc Test анализата и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$, укажа дека во ИСПИТУВАНАТА група постоеше сигнификантно намалување на пропорцијата со делумен еритем на лабијална лигавица кај 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,0001$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p = 0,002$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец (Табела 62), сл.15.



Сл.15. Еритем и ерозии на лабијалната лигавица –симптом на ОМ

Делумен еритем на тврдо непце - Анализата укажа дека во трите времиња (10, 20 ден и 1 месец) пропорцијата на случаи со делумен еритем на тврдо непце се намалува за консеквентно 13 (17,3%) vs. 11 (14,7%) vs. 4 (5,3%) во КОНТРОЛНАТА група и 14 (18,7%) vs. 2 (2,7%) vs. 0 (0%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 61). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p < 0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумен еритем на тврдо непце меѓу трите мерења и тоа во КОНТРОЛНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=12,182; $p = 0,002$ и во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=24,571; $p = 0,0001$ (Табела 61). Со Post Hoc Test беше анализирано на што се должи сигнификантност на разликите меѓу трите мерења со McNemars's test и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 62). Сигнификантно намалување на пропорција со делумен еритем на тврдо непце беше утврдено во: а) КОНТРОЛНАТА група кај 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p = 0,012$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p = 0,016$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 1 месец; б) ИСПИТУВАНАТА група кај 20 дена/10

дена (McNemars's test: $p=0,0001$) и 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p=0,0001$) во прилог на сигнификантно помала пропорција на 20 дена односно на 1 месец.

Делумен еритем на меко непце - Анализата укажа дека во трите времиња на мерење пропорцијата на случаи со делумен еритем на меко непце се движи за консеквентно 14 (18,7%) vs. 14 (18,7%) vs. 15 (20%) во КОНТРОЛНАТА група и се намалува за 17 (22,7%) vs. 7 (9,3%) vs. 2 (2,7%) во ИСПИТУВАНАТА група (Табела 61). Беше утврдена сигнификантна разлика, $p<0,05$, во пропорциите на случаи без/со делумен еритем на меко непце меѓу трите мерења само во ИСПИТУВАНАТА група за Cochran's Q test: Chi-Square (2)=23,333; $p=0,0001$ (Табела 61). Post Hoc Test анализата и корекцијата со Bonferroni за сигнификантност од $p<0,02$, укажа дека во ИСПИТУВАНАТА група постоеше сигнификантно намалување на пропорцијата со делумен еритем на меко непце во сите три временски комбинации и тоа 20 дена/10 дена (McNemars's test: $p=0,002$), 1 месец/10 дена (McNemars's test: $p=0,0001$) и 1 месец/20 дена (McNemars's test: $p=0,0001$) во прилог на во прилог на сигнификантно помала пропорција на 20 дена односно на 1 месец (Табела 62).

Табела 63. Анализа на испитувана и контролна група според селектирани параметри за еритем во три времиња

Pearson Chi-square test	10 дена ¹ ИГ/ ² КГ	20 дена ¹ ИГ/ ² КГ	1 месец ¹ ИГ/ ² КГ
Целосен еритем			
Pearson Chi-square	0	7,714	0,166
df	1	1	1
p	1,000	0,005*	0,684
Делумен еритем на јазик			
Pearson Chi-square	0,135	2,381	5,128
df	1	1	1
p	0,713	0,123	0,023*
Делумен еритем на образна лигавица			
Pearson Chi-square	1,587	15,705	4,153
df	1	1	1
p	0,208	0,001*	0,042
Делумен еритем на лабијална лигавица			
Pearson Chi-square	0,405	6,327	25,421
df	1	1	1
p	0,524	0,012*	0,0001*
Делумен еритем на тврдо непце			
Pearson Chi-square	0,081	8,419	4,348
df	1	1	1
p	0,777	0,004*	0,037*
Делумен еритем на меко непце			
Pearson Chi-square	0,987	3,471	14,107
df	1	1	1
p	0,321	0,062	0,0002*

*сигнификантно за $p < 0,05$

¹ИГ-испитувана група; ²КГ-контролна група;

Анализа на ИСПИТУВАНА/КОНТРОЛНА група – по 10, 20 дена и 1 месец, за $p < 0,05$, укажа дека при (Табела 63 и График 40а -40б):

а) целосен еритем на 20 дена постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=7,714; df=1; $p=0,005$);

б) делумен еритем на јазик на 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=5,128; df=1; $p=0,023$)

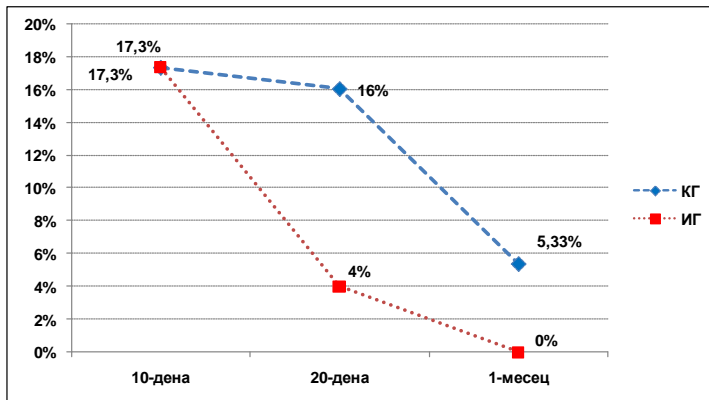
в) делумен еритем на образна лигавица на 20 ден и 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=15,705; df=1; $p=0,001$ vs. Pearson Chi-square test=4,153; df=1; $p=0,042$)

г) делумен еритем на лабијална лигавица на 20 ден и на 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=6,327; df=1; $p=0,012$ и Pearson Chi-square test=25,421; df=1; $p=0,0001$)

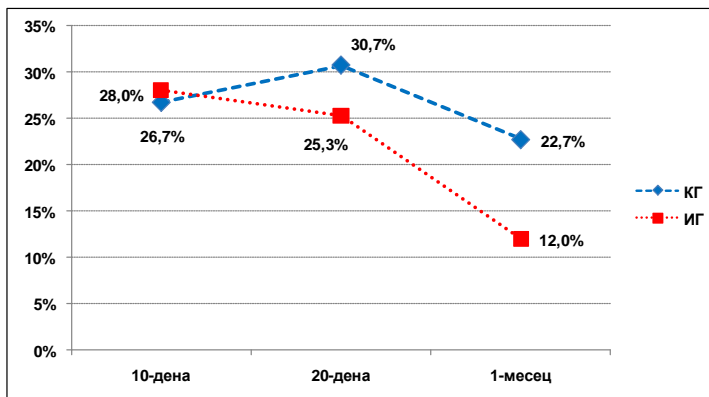
д) делумен еритем на тврдо непце на 20 ден и на 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=8,419; df=1; $p=0,004$ и Pearson Chi-square test=4,348; df=1; $p=0,037$)

ѓ) делумен еритем на меко непце на 1 месец постои сигнификантна асоцијација во прилог на помала пропорција во ИГ (Pearson Chi-square test=14,107; df=1; $p=0,0002$)

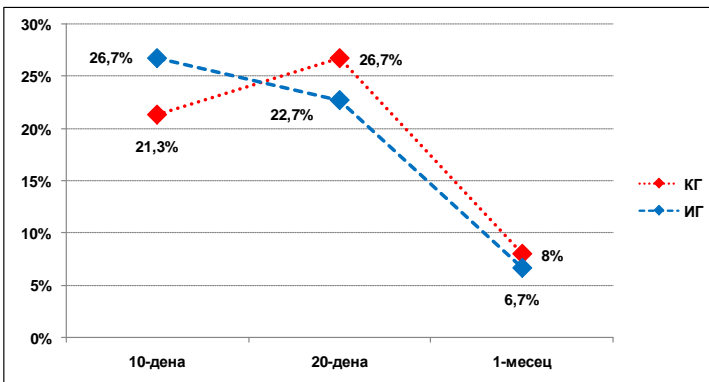
График 40а. Споредба на испитувана и контролна група во три времиња според селектирани параметри на еритем



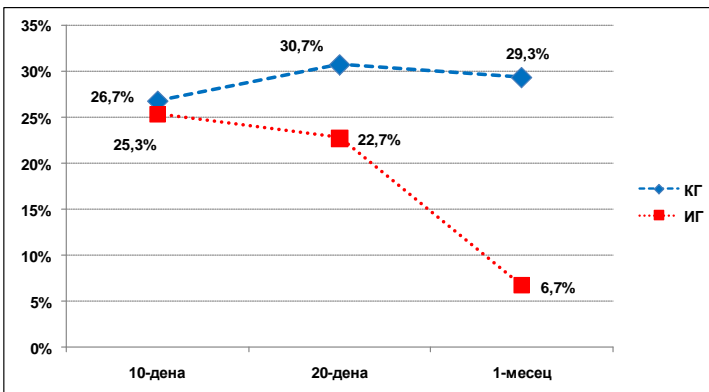
Целосен еритем



Делумен еритем на јазик

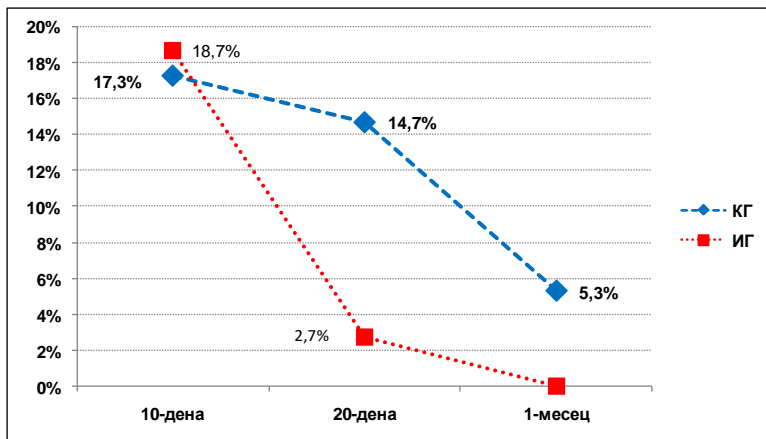


Делумен еритем на образна лигавица

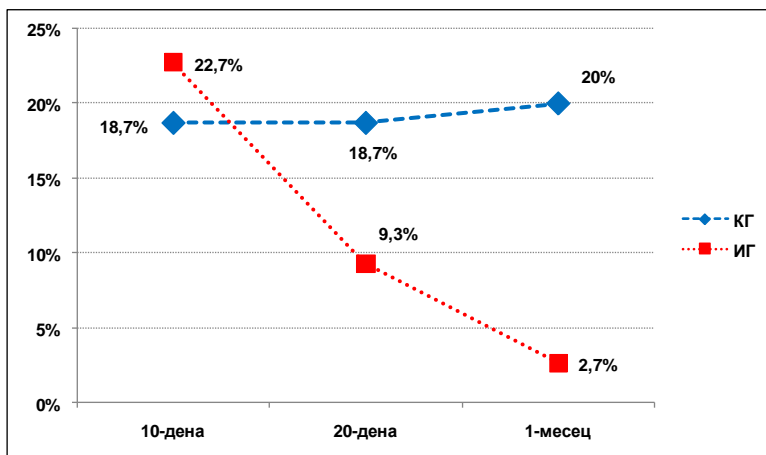


Делумен еритем на лабијална лигавица

График 40б. Споредба на испитувана и контролна група во три времиња според селектирани параметри на еритем



Делумен еритем на тврдо нешце



Делумен еритем на меко нешце

7. Дискусија

Оралниот мукозитис е честа последица при радиотретман на пациенти со карциноми на главата и вратот. Современата IMRT до одреден степен ги намалува последиците од зрачењето, односно ги ублажува симптомите на ОМ. Кај најголем дел од пациентите терапевтите ги објаснуваат негативните појави од спроведениот третман, се инструираат да се спроведува обука за одржување редовна и правилна орална хигиена, примена на лесна диета со цел да се олеснат последиците и оштетувањата на оралната мукоза. Сепак, треба да се знае дека што и да се направи, појавата на ОМ при радиотерапија не може да се спречи ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Сериозноста, тежината на клиничката слика, текот и прогнозата на ОМ е поврзана со дозата на зрачењето. Поголема доза на зрачење индуцира полоша клиничка слика на ОМ. Меѓу симптомите кои доминираат е хиперемија на оралната мукоза, едем, ерозии и улцерации, депапилација на јазик, еритем, болка, отежнато голтање ¹²⁰.

Епителните клетки на оралната мукоза имаат способност за брза диференцијација и размножување, што условува забрзани процеси на регенерација. Но, мукозата е прилично чувствителна на радиотерапија и затоа оштетувањата се неминовни. Во услови на радиотретман вредноста на рН во усната празнина е намалена, отсуствува самочистењето, а со тоа се создаваат услови за пролиферација на микроорганизми во оралниот медиум, се појавува забен кариес, болка во забите, лош здив и отежнато голтање.

Сето ова претставува предизвик за многу нови клинички истражувања кои ќе дадат што помали негативни ефекти на зрачењето бидејќи тешкиот облик на ОМ понекогаш може да доведе и до прекин на зрачењето, заради можност од компликации ^{121,122}.

Оваа анализа вклучи вкупно 25 пациенти кои се лекуваа на Клиниката за онкологија и радиотерапија со карциноми на главата и вратот. Симптомите кои се појавија кај пациентите, но и клиничките знаци укажуваа на орален мукозит од прв степен, односно благо црвенило па се до четврти степен односно животна загрижувачка состојба и отежнато извршување на секојдневните потреби на пациентите. Поголем процент од пациентите беа мажи, 22 пациенти или 88%, додека лица од женскиот пол само 3 пациенти или 12%. Пациентите беа на возраст од 38 до 75 години или просечна возраст од 60,1 години.

Анализата за функционалните нарушувања и статистичката анализа на добиените податоци од прашалникот - The Oral Health Impact Profile (OHIP), ни покажа дека најмалку проблеми пациентите имаат при изговарање на зборовите како и при чувството на непријатен здив. Најмногу проблеми, најголема варијабилност на одговорите од анализата ни покажа дека пациентите имаат при земање храна воопшто, но и

консумација на леплива храна која им останува на забите или протезите. Отежнатото земање храна како и неможност правилно да се цвака и проголта е последица на присутните орални оштетувања кои условуваат нејзина задршка на површината од забите или протезите, сето последица на радиотретманот.

Регијата каде што се одвива зрачењето е во пределот на главата и вратот. Токму поради тоа како негативен ефект од зрачењето е појава на ксеростомија. Плунковните жлезди не се изолирани, излучувањето плунка е отежнато, а со тоа кај пациентите се појавува сува уста. Храната што се внесува не може добро да се обработи, станува леплива и се задржува на забите или протезите. Со IMRT кај пациентите е намалена ксеростомијата за разлика кога се применува конвенционалната 3D – конформална радиотерапија, давајќи поблага клиничка слика и помали штетни последици ^{123,124}.

Физичката попреченост на пациентите со карциноми на главата и вратот не смее да се заобиколи или пропушти. Отежнато голтање на храната, одржување редовна и правилна орална хигиена се само дел од проблемите со кои се соочуваат пациентите. Резултатите кои ги добивме од нашата анализа говорат дека функционалната состојба на пациентите е најлоша. Кај оваа група пациенти евидентирано е отежнато голтање и нарушена перцепција за вкус. Со зрачењето доаѓа до оштетување на јазичните папили, јазикот станува сјаен и мазен, па последица на тоа чувството за вкус е намалено.

Поедини наоди од литературата ¹²⁵ се слични со резултати кои се идентични со нашите, а се однесуваат на физичка попреченост на пациентите. Наидовме на податоци од спроведени анализи на повеќе истражувачи кои потврдуваат дека голем е бројот на пациентите со ОМ кои во текот на радиотерапија при карциноми на главата и вратот имаат отежнато голтање ¹²⁶.

Кај пациентите со орален мукозитис инсуфициентна е оралната хигиена. Во врска со ова онкологите сметаат дека треба да се применува посебен протокол за работа. Во трудот ¹²⁷ во кој се посочува важноста на одржување орална хигиена се сугерира дека кај пациенти со спроведена едукација за одржување орална хигиена која опфаќа начин, времетраење и честота на четкање во текот на третманот со радиотерапија наидуваме на подобри резултати. Кај пациентите кои се придржуваат кон протоколот за одржување орална хигиена, регистрирана е позадоволителна состојба. Кај учесниците во студијата на кои почесто биле презентирани протоколите, посоодветно и порегуларно ја спроведувале оралната хигиена, во споредба со контролната група.

Во оваа опсежна студија, истотака го анализиравме психолошкиот статус на пациентите. Добиените вредности за коефициентот на варијација укажаа дека најголема варијабилност во одговорите има на прашањето дали се загрижени поради проблеми со забите и дали се свесни за состојбата на забите, устата или протезите. Најконзистентни одговори, т.е. најмала варијација на одговорите добивме на прашањето 21 за многу лошо

чувство поради проблеми со забите или устата, или истовремено со двете. Анализата која ја добивме во делот за психолошка попреченост дава податок дека најпотенцирана психолошка попреченост (најмногу проблеми) е несоница, нарушен сон или двете психолошки состојби кои се надополнуваат и следат меѓу себе. Оваа категорија болни се често вознемирени. Овој психолошки статус најверојатно е последица на болката која е чест придружен симптом кај пациенти со ОМ.

Депресија, вознемирениост и болка кај пациентите честопати може да придонесат тие да не реагираат на фармаколошките третмани кои се однесуваат на лекување на болката или на депресијата, иако тоа е очекуван резултат. Анализите во литературата ¹²⁸ ја препознаваат интеракцијата помеѓу вознемирениоста и болката која се јавува кај пациентите со одредени заболувања. Една лонгитудинална анализа потврдува дека вознемирениоста е силен фактор кај пациентите да пријавуваат интензивна и трајна болка отколку кај пациенти кои не се вознемирени или депресивни, а хроничната болка силно предвидува развој на повеќе депресивни односно вознемирувачки симптоми кај пациентите со болка ¹²⁹. Вознемирениоста, депресијата и болката вусшност претставуваат распространети невропсихијатриски нарушувања, кои се појавуваат доста често кај пациенти со други примарни заболувања, а меѓу нив и карционимите на главата и вратот, кои доведуваат до нарушен сон, но и нарушена општа состојба кај пациентот.

Во нашиот труд исто така направивме и анализа за социјалната попреченост на пациентите. Според тоа што го добивме од резултатите пациентите најмалку проблеми имаат во однос на социјалната попреченост за $5,4 \pm 3,1$ CI (4,2-6,5). Исто така најмала варијација на одговорите во однос на овој дел имавме кај прашањето за тешкотии при рутински работни задачи поради проблеми со заби, уста или протези за $CV=0,78$. Дополнително, во истражувањето беше направена и анализа на вкупен ОНП скор според шестте тематски поглавја. Од резултатите кои се добиени може да се забележи дека пациентите најмалку проблеми имаат во делот социјална попреченост, а најголем проблеме регистриран во однос на функционалните ограничувања и психолошката попреченост.

Во блокот за хендикеп од ОНП прашалникот резултатите кои што ги добивме од анализата укажаа дека најпотенциран хендикеп или пациентите имаа најмногу проблеми како одговор на прашањето чувство за влошување на општото здравје т.е. 36% го дале прилично често и на прашањето дополнителни финансиски издатоци најголем дел од пациентите или 56% многу често одговориле позитивно.

Болката ја евидентиравме и анализиравме во текот на целото наше истражување. На самиот почеток или пред почетокот на третманот – нулта време, 10 дена по третманот и 1 месец по третманот на испитуваната и контролната страна. За евидентирање на интензитетот на болката ја применивме VAS скалата со вредности од 0 – немање болка до

10 – најсилна можна болка. Испитуваната страна од забалото ја третиравме со масло од канабис, додека контролната страна не беше третирана.

Во анализата која се однесува на болката, во овој блок беа опфатени осум прашања болки во уста; болки во вилица; главоболка; чувствителност на заби; забоболка; болни непца; непријатност при јадење и болни точки. Сите овие прашања беа анализирани во сите три временски интервали, нулта, 10 дена и 1 месец по третманот.

Анализата на болки во устата на испитуваната страна во сите испитувани фази укажа на опаѓање на интензитетот на болка кај пациентите чија страна беше третирана со каноил масло. При споредба на добиените наоди евидентирана е сигнификантна разлика. Најмал интензитет на болка регистриран е по еден месец од третманот. Направената паралела помеѓу испитуваната и контролната страна укажува помала болка во испитуваната група. Болката во вилицата при анализа на контролната и испитуваната страна во нулта време прикажа резултат каде не е евидентирана сигнификантна разлика. Во резултатите добиени на испитуваната страна во сите три мерења на болка во вилицата регистриравме сигнификантна разлика во интензитетот на болката, а најмала болка е констатирана 1 месец по третманот. За $p < 0,05$, сигнификантна разлика во интензитетот на болка во вилицата помеѓу двете групи беше согледана по 1 месец што оди во прилог на сигнификантно понизок интензитет на оваа болка на испитуваната во однос на контролната страна.

Во оваа студија ја анализиравме болката во вилицата во сите три времиња. За нулта време помеѓу испитуваната и контролната страна добивме резултат кој не прикажа сигнификантна разлика во јачината на болката во вилицата на двете страни испитувана и контролна. За време на првото мерење испитуваната страна не беше третирана со масло од канабис. Во понатамошната анализа по 10 дена и 1 месец откако испитуваната страна е третирана со масло од канабис регистрирана е значителна редукција на болката. Статистичката анализа на податоците кој укажува на споредба евидентираше сигнификантна разлика во интензитетот на болка по еден месец од третманот.

При евидентирање на јачина на главоболка кај пациентите кои ја оформија испитаничката група, наидовме на резултати кои одат во прилог на испитуваната во споредба со контролната страна каде евидентиравме намалување на интензитетот на болка.

Во литературата се сретнуваат трудови кои даваат позитивни резултати во прилог на канабиноидите, а се однесуваат на позитивни ефекти против болката и одат во прилог на резултатите добиени во нашиот труд.^{130,131}

Чувствителноста на забите и забоболката исто така беа проследени од почетокот до крајот на третманот. Резултатите кои се добиени при оваа анализа исто така

укажуваат на опаѓање на интензитетот на чувствителност односно осетливоста на забите и присутната забоболка со најнизок степен на чувствителност по 1 месец од третманот. Направена е споредба помеѓу групите по 10 дена и 1 месец од третманот на двете мерења, каде за $p < 0,05$, интензитетот на чувствителност на забите во испитуваната група беше сигнификантно помал спореден со контролата, за разлика од интензитетот на забоболка кој не беше сигнификантен во споредба со испитуваната и контролната страна помеѓу двете мерења на 10-тиот ден и 1 месец од третманот.

Во студијата направена е споредба на интензитетот на болка регистриран на непцата кај групата испитаници. По 10 дена односно по 1 месец, за $p < 0,05$, интензитетот на болка во непцата беше сигнификантно помал во испитуваната наспроти контролната страна.

Во истражување кое е спроведено кај пациенти со карциноми¹³² резултатите кои се добиени посочуваат позитивни ефекти кои авторите ги толкуваат дека се должат на состојките на канабисот во однос на болката. Пациентите кои биле третирани покажале пониски вредности во однос на оние кои не го примиле маслото од канабис како терапија.

Непријатност при јадење кои ја имаа пациентите исто така беше анализирана во трите етапи на истражувањето. Очекувано, во нулта време не добивме сигнификантна разлика во интензитетот на непријатност при јадење. Од добиените резултати при мерењата по 10 дена и 1 месец од третманот евидентиравме разлика во интензитетот на болка помеѓу испитуваната и контролната страна, во прилог на испитуваната. Исто така, регистриран е помал интензитет на непријатност помеѓу сите три мерења, со сигнификантно најслаб интензитет по 1 месец од третманот.

Во трите мерења кои ги направивме за интензитетот на болни точки резултатите кои ги добивме укажуваат опаѓање на просечната вредност на интензитетот кај контролната и испитуваната група, со поголема разлика на испитуваната во споредба со контролната страна.

Кога ќе ја сумираме целата анализа и резултатите кои ги добивме од блокот прашања кои се однесуваат на болката разликата оди во прилог на намален интензитет на испитуваната страна во споредба со контролната каде што исто така е присутно намалување, но со евидентно помал интензитет. Посебно внимание е посветено на болката бидејќи честопати кај пациентите тоа е прв субјективен симптом што укажува дека нешто се случува. Намалување на болката на испитуваната страна во сите сегменти од овој блок сметаме дека се должи на дејството на маслото од канабис. CB1 рецепторите се концентрирани во мозокот, во ЦНС, а се присутни и во нервите. Канабис маслото го блокира преносот на импулсите преку инхибиција на рецепторите, откаде и намалената

болка на испитуваната страна. Васушност ова е толкувањето за намалената болка на страната на апликација на канабис маслото. ^{133,134}

Сепак, знаењето како да и се пристапи на болката е она што треба да помогне во терапевскиот ефект и да биде корисна клиничка алатка во менаџирањето на болката ¹³⁵. Истражувањата за болка во изминативе 30 години говорат дека болката кај секоја индивидуа е во ЦНС. Секоја личност различно ја рефлектира, а ЦНС различно ја препознава. Постојат и генетски истражувања за различно интерпретирање и различен праг на болка ¹³⁶.

Нашите резултати кои се добиени од прашањата во блокот за болка сумирани целосно, прикажуваат дека во анализа за нулта време, или пред да се започне со третман еднаков праг на болка на испитуваната и контролната страна во устата. По 10-от ден од третманот интензитетот на болка започнува да се намалува, а по еден месец има значително сигнификантна разлика од нулта времето во прилог на намалување на интензитетот на болката на испитуваната страна. Сметаме дека овој ефект се должи на аналгетското дејство на маслото од канабис. Канабиноидните соединенија (CBD) независно делуваат и испраќаат сигнали до ендоканабиноидниот систем контролирајќи ја болката со што се стабилизира нервната клетка. Ендоканабиноидниот систем всушност претставува мост помеѓу телото и умот. Преку него може да се забележи и да се објасни механизмот како свесна состојба која може да влијае на здравјето или болеста. Ефектите на CBD, најприсутната секундарна состојка на канабисот, врз организмот на човекот се прилично комплексни. Познато е дека овој канабиноид делува директно или индиректно врз ванилоидните рецептори, рецептори важни за модулација на болката. CBD делуваат директно на местото на повреда, ослободувајќи ги активаторите и сензорите на болка од повреденото ткиво, за потоа нервната клетка да се стабилизира, спречувајќи ослободување проинфламаторни супстанции ^{137,138}.

Освен анализа и обработка на добиените резултати од оваа студија за ОНIP прашалникот спроведено е клиничко следење на пациентите. Вредностите ги внесувавме посебно за сите мерења и ги анализиравме во повеќе комбинации. Беа опфатени промени на јазикот, односно депапилација, ерозии и еритем.

Со самиот процес на радиотерапија, ткивата кои се изложени директно на радиозрачење се првите на кои се забележуваат негативни ефекти од зрачењето. Нарушувањето на метаболичките промени во клетките, ја нарушува нормалната клеточна функција што е причина за нивната постојана загуба ¹³⁹.

Анализата која ја правевме во однос на депапилација на јазикот беше следена од четири аспекти, целосна депапилација на јазикот, делумна депапилација на врвот, бочните страни и телото на јазикот.

Од резултатите кои што ги добивме од следење на испитуваната и контролната страна за мерењата на 10 и 20 дена од третманот за делот целосна депапилација на јазикот евидентирана е сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната страна, во прилог на испитуваната.

Мерењето кое опфаќа анализа на делумна депапилација на врвот на јазикот регистрирана е сигнификантна разлика од првото до третото мерење, со значајно подобри резултати по 1 месец од мерењето на испитуваната страна. Додека на контролната страна не е присутна сигнификантна разлика во ниту едно од мерењата за делумна депапилација на врвот на јазикот.

Исто така испитувањето кое се однесува на делумна депапилација на телото на јазикот, покажа сигнификантна разлика на испитуваната страна меѓу 10 и 20-от ден од третманот, во прилог на сигнификантно помала значајност на разликите на вредностите на 20 ден и споредба 10-от ден и 1 месец од третманот во прилог на статистичка помала значајност по 1 месец.

Кога ќе ги сумираме резултатите како една целина за депапилацијата на јазикот анализирана во сите три мерења единствено сигнификантна разлика не постои по 10 дена од следењето, помеѓу ниеден од следените параметрите кои се однесуваат на депапилација на јазикот т.е. состојбата беше еднаква на испитуваната и контролната страна. Кај останатите анализи подобри терапевски резултати се евидентирани на испитуваната во однос на контролната страна.

Висок е процентот на пациентите кои освен течност не можеле да внесат храна во устата вели податок од литературата . Оштетувањето на епителните клетки од радиотерапијата доведуваат до промени во нивниот раст предизвикувајќи смрт на клетката. Епителната клетка во нормални услови се регенерира во период од 7 до 14 дена, а во случај кога таа е под дејство на зрачење овој нормален период дополнително се одолговлекува ¹⁴⁰.

Понатаму, следени се ерозиите кои се последица на радиотретманот. Во овој контекст, следен е нивниот број, нивната големина и процесот на заздравување. Сето тоа повторно мерено во три временски периоди 10-от, 20-от ден и 1 месец од спроведениот третман. Заздравувањето клинички е нотирано како има или нема заздравување, а големината на ерозиите е мерена и прикажувана во милиметри.

Бројот на ерозии во сите три мерења ни посочи сигнификантна разлика во прилог на испитуваната страна.

Во однос на големината на ерозиите не е добиена значајна сигнификантна разлика помеѓу групите во испитувањето.

Најдени се податоци дека дури 400.000 луѓе годишно како резултат на радиотретманот имаат оштетување на оралната мукоза ¹⁴¹. Компликациите во оралната празнина особено болката, ерозиите, улцерациите, еритемот го ограничуваат пациентот во нормалното

функционирање, оневозможуваат да продолжи со нормална исхрана, а сетоа тоа понатаму доведува до други несакани компликации.¹⁴²

Процесот на заздравување на испитуваната страна започнал несигнификантно порано, а завршил кај поголем број случаи споредени со контролната страна. Анализата на процентуалната разлика помеѓу застапеноста на заздравените случаи на двете страни по 1 месец, за $p > 0,05$, не беше статистички сигнификантна.

Фазата на заздравување започна кога сигналите за размножување ќе дојдат до епителните клетки. Активирање на факторот на транскрипција NF- κ B во епителните, ендотелијалните, мезенхималните клетки и макрофагите доведува до арегулација на гените и производство на про-инфламаторни цитокини: тумор некроза факторот - α (TNF- α) и IL- 1β , што го засилуваат примарниот сигнал и активираат NF- κ B. Ова доведува до транскрипција на гените циклооксигеназа-2 (COX-2) и молекули на сигнализирање на тирозин киназа. Овие сигнални патеки ги активираат MMPs 1 и 3 во клетките на епителните и ламина проприја, кои колективно предизвикуваат повреда на ткивата¹⁴³.

Дефектот во оралната лигавица е дополнителна причина за појава на секундарни инфекции. Постои акумулација на различни микроорганизми. Сетоа тоа дополнително ја влошува и онака тешката состојба на пациентот.¹⁴⁴

Еритемот во усната празнина кој беше евидентиран кај пациентите беше анализиран, а податоците беа спроведени во три мерења 10-от и 20-от ден како и по 1 месец од третманот со маслото од канабис. Резултатите од анализата покажуваат побрзо повлекување на еритемот на оралната мукоза, на испитуваната страна каде е аплицирано маслото каноил, наспроти контролната страна. На испитуваната страна намалувањето на еритемот е регистриран веќе на второто мерење по 20 дена, додека на контролната страна дури по 1 месец од почетокот на третманот.

Резултатите кои ги добивме од делумно појавениот еритем на јазикот и мекото непце, укажуваат на сигнификантна асоцијација за 1 месец од третманот на испитуваната страна т.е. $p = 0,023$ се однесува за делумен еритем на јазик, додека за делумен еритем на мекото непце $p = 0,0002$.

Анализата на делумно појавениот еритем како последица на радиотерапијата на останатите делови од усната празнина (образна и лабијалната лигавица и на лигавицата од тврдото непце) укажува дека постои сигнификантна разлика на вредностите во прилог на испитуваната наспроти контролната страна. Од добиените резултати може да се забележи дека намалувањето на еритемот започнува уште од второто мерење.

Во литературата се сретнуваат клинички податоци кои укажуваат дека при ОМ треба да се избегнуваат плакнења на устата со течности кои содржат алкохол, да се избегнува хлорхексидин. Ваквите препарати не треба да се користат кај ерозии, улцерации бидејќи дополнително ја влошуваат состојбата¹⁴⁵.

Во текот на изминатите години испитувањата кои се однесуваат на квалитетот на живот на пациентите со оваа проблематика станува се поактуелен. Се појавуваат се поголем број на истражувања каде се спроведени мерења и проценки за квалитетот на живот на оваа категорија болни.

Мукозитисот е тешка компликација, последица на терапијата со зрачење, а поради што присилно се менуваат секојдневните животни навики на пациентите во негативна акнотација. Како лекари и терапевти обврзани сме да ги олесниме оралните тегоби кај оваа сериозна категорија болни. Всушност, третманот на мукозитисот треба да ги намали несаканите последици од применетата терапија, но и да го подобри квалитетот на живот. Во суштина квалитетот на живот е дефиниран како перцепција на поединецот за позицијата во животот во културата и системот на вредности во кои тој живее за своите цели, очекувања и грижи ¹⁴⁶, сосема е оправдана нашата задача од морален, етички и социјален аспект.

8. Заклучоци

Проследен е ефектот од примена на маслото од канабис во третманот на ОМ кај пациенти со карциноми на глава и врат. Примената на маслото на испитуваната страна резултираа со позитивни клинички ефекти врз:

- Промените на оралната лигавица – еритемот на оралната лигавица е значително намален по второто, а особено сигнификантно намален по 1 месец од почетокот на третманот на страната третирана со масло од канабис.
- Бројот и големината на ерозиите и улцерациите – се намалени забележително на испитуваната во споредба со контролната страна, при што е регистрирана статистичка значајност на разликите на вредностите.
- Маслото од канабис го намали интензитетот и времетраењето на болката кај пациентите при сите три мерења.
- Заздравување на оштетената и повредена орална лигавица на испитуваната третирана со масло од канабис страна е поефикасно во споредба со контролната, но со спор ток, заради влијанието на радиотретманот кој е во тек во времето на мерење.

Забележана е сигнификантна корекција на оралниот мукозитис на страната каде се применува маслото од канабис.

Генерално, еден месец од почетокот на третманот со масло од канабис, проценката квалитетот на живот резултираше во:

- Подобрена функционална ограниченост, т.е. пациентите по 1 месец од почетокот на третманот имаат олеснато земање храна, говор и корегирано чувството за вкус.
- Емотивната непријатност е регулирана до стабилен наод.
- Физичката болка, по примена на масло од канабис (испитувана страна) е намалена во сите три мерења.
- Еден месец по третманот психолошкиот статус на пациентите е солидно регулиран и резултира во подобар сон, смиреност, подобрена концентрација и намалена вознемиреност.
- По еден месец од третманот евидентна е подобрена социјализација (желба за дружба, и нормална реализација на секојдневните активности).

Регистрирана е позитивна корелација помеѓу клиничкиот наод при првиот преглед и едно месечна примена на маслото од канабис при третман ОМ во прилог на испитуваната страна.

9. Литература

1. Krebs in deutschland 2011/12 .Robert Koch- institute. (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland Ev(Hrsg). 2015;10. Ausgabe. 2015
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091-8.
3. Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, Pestalozzi B, Schmid S, Thöni A, Ozsahin M, Bernier J, Töpfer M, Kann R, Meier UR, Thum P, Bieri S, Notter M, Lombriser N, Glanzmann C. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4665-73. Epub 2004 Nov 8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):248.
4. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):92-8.
5. Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, Paulus R, Cooper J, Forastiere A, Ridge JA, Watkins-Bruner D, Garden AS, Ang KK, Curran W. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):613-24.
6. Posner MR¹, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglia Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1705-15.
7. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
8. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 10;24(17):2666-72.

9. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, Carotenuto A, De Feo G, Caponigro F, Salomon DS Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*. 2006 Jan 17;366(1):2-16. Epub 2005 Dec 27.
10. Psyrri A, Yu Z, Weinberger PM, Sasaki C, Haffty B, Camp R, Rimm D, Burtness BA. Quantitative determination of nuclear and cytoplasmic epidermal growth factor receptor expression in oropharyngeal squamous cell cancer by using automated quantitative analysis. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5856-62.
11. Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, Castilho RM, Patel V, Gutkind JS. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):324-34. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.011. Epub 2008 Sep 19.
12. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchais C, Blot E, Rives M, Reyt E, Tourani JM, Geoffrois L, Peyrade F, Guichard F, Chevalier D, Babin E, Lang P, Janot F, Calais G, Garaud P, Bardet E. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):853-9. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3988. Epub 2013 Jan 22. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1702.
13. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, Buffet J, Pointreau Y, Sire C, Tuchais C, Babin E, Coutte A, Rolland F, Kaminsky MC, Alfonsi M, Lapeyre M, Saliou M, Lafond C, Jadaud E, Gery B, Zawadi A, Tourani JM, Khoury C, Henry AR, Hasbini A, Guichard F, Borel C, Meert N, Guillet P, Calais MH, Garaud P, Bourhis J. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 17;JCO2017762591. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2591.
14. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):127-36.
15. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Diding B, Münter M, Jäkel O, Karger CP, Debus J. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer*. 2005 Jul 15;104(2):338-44.
16. Nikoghosyan A, Schulz-Ertner D, Diding B, Jäkel O, Zuna I, Höss A, Wannemacher M, Debus J. Evaluation of therapeutic potential of heavy ion therapy for patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):89-97
17. Sonis S. Oral mucositis. Springer. London. 2012.

18. Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;48:21-28.
19. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer.* 2005;13:219-227.
20. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1110-1120.
21. Treister N, Sonis S. Oral mucositis. In: Ettinger DS, ed. *Cancer and Drug Discovery Development: Supportive Care in Cancer Therapy.* Totowa, NJ: Humana Press. 2008;
22. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:1519-1525.
23. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351:2590-2598.
24. Wendt TG. Hazards and risks in oncology: radiation oncology. *GMSCurr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Dec 13;12:Doc03. doi: 10.3205/ct0000095.
25. Satheesh Kumar PS, Anita Balan, Arun Sankar and Tinky Bose. Radiation Induced Oral Mucositis, *Indian J Palliat Care.* 2009 Jul-Dec; 15(2): 95–102.
26. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2007;15:491–6. [PubMed] [Google Scholar]
27. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006;106:329–36. [PubMed] [Google Scholar]
28. Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol.* 2007;43:395–401. [PubMed] [Google Scholar]
29. Gibson RJ, Bowen JM, Cummins AG, Logan R, Healey T, Keefe DM. Ultrastructural changes occur early within the oral mucosa following cancer chemotherapy [abstract A-373] *Support Care Cancer.* 2004;12:389. [Google Scholar]
30. Alexia Blake, Bo Angela Wan, Leila Malek, Carlo DeAngelis, Patrick Diaz, Nicholas Lao, Edward Chow, Shannon O’Hearn Vol 6, Supplement 2 (December 2017): *Annals of Palliative Medicine / A selective review of medical cannabis in cancer pain management*

31. Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care* 2011;17:116-26. [Crossref] [PubMed]
32. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:S38-47. [Crossref] [PubMed]
33. Orrin Devinsky, Maria Roberta Cilio, Helen Cross,³ Javier Fernandez-Ruiz,⁴ Jacqueline French,¹ Charlotte Hill, Russell Katz,⁵ Vincenzo Di Marzo,⁶ Didier Jutras-Aswad,⁷ William George Notcutt, Jose Martinez-Orgado,⁹ Philip J. Robson,¹⁰ Brian G. Rohrback, Elizabeth Thiele, Benjamin Whalley, Daniel Friedman, Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders, *Epilepsia*. 2014 Jun; 55(6): 791–802.
34. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *DtschArzteblInt* 2012;109:495-501. [PubMed]
35. Fankhauser M. Cannabis in der westlichen Medizin Cannabis und Cannabinoide. In: Grotenhermen F, editor. *Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential*. 2nd edition. Göttingen: Hans Huber; 2004. pp. 57–71.
36. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646–1647.
37. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195-209. [Crossref] [PubMed]
38. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control *Mol Med Rep* 2016;14:2899-903. (Review). [Crossref] [PubMed]
39. Timothy E. Welty, PharmD, Adrienne Luebke, PharmD, Barry E. Gidal, PharmDCannabidiol: Promise and Pitfalls, *Epilepsy Curr*. 2014 Sep-Oct; 14(5): 250–252.
40. Herve Y Sroussi, Joel B. Epstein, Rene-Jean Bensadoun, Deborah P. Saunders, Rajesh V.Lalla, Cesar A. Migliorati, Natalie Heavilin & Zachary S. Zumsteg Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis *Cancer Medicine* 2017; 6(12):2918–2931
41. Xiao-Xia Zhu, Xiao-Jun Yang, Yi-Lan Chao, Hui-Min Zheng, Hua-Fang Sheng, Hai-Yue Liuc, Yan He, Hong-Wei Zhouc, The Potential Effect of Oral Microbiota in the Prediction of Mucositis During Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma *EBioMedicine* 18 (2017) 23–31
42. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oralcryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 23;(12):CD011552

43. Hao Penga, Bin-Bin Chenb, Lei Chena, Yu-Pei Chena, Xu Liua, Ling-Long Tanga, Yan-Ping Maoa, Wen-Fei Lia, Yuan Zhanga, Ai-Hua Linc, Ying Suna, Jun Maa, A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy *Oral Oncology* 75 (2017) 89–94.
44. L. F. Cuba MSc, F. G. Salum PhD, K. Cherubini PhD and M. A. Z. Figueiredo PhD. Cannabidiol: an alternative therapeutic agent for oral mucositis? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2017,42,245–250
45. Van Den Bosch S, Dijkema T, Verhoef LC G, Zwijnenburg E M, Janssens GO, Kaanders JH AM. Patterns of recurrence in electively irradiated lymph node regions after definitive accelerated intensity modulated radiation therapy for head and neck squamous cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2016;94(4):766–774. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
46. Simmonds R. H., Hopewell J. W., Robbins M. E. Residual radiation-induced injury in dermal tissue: implications for retreatment. *British Journal of Radiology*. 1989;62(742):915–920. doi: 10.1259/0007-1285-62-742-915. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
47. Shun Wong C., Van Dyk J., Milosevic M., Laperriere N. J. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 1994;30(3):575–581. doi: 10.1016/0360-3016(92)90943-C. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
48. Chen A. M., Farwell D. G., Luu Q., Cheng S., Donald P. J., Purdy J. A. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2011;80(3):669–676. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
49. Lee N., Chan K., Bekelman J. E., et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2007;68:731–740. [[PubMed](#)]
50. Verbakel W. F. A. R., Cuijpers J. P., Hoffmans D., Bieker M., Slotman B. J., Senan S. volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a Comparative Planning and Dosimetric Study. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2009;74(1):252–259. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
51. Dörr W. Radiation effect in normal tissue – principles of damage and protection. *Nuklearmedizin*. 2010;49(1):S53–8. [[PubMed](#)]

52. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:277–284. doi: 10.1038/nrc1318. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
53. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head & Neck*. 2003;25(12):1057–1070. doi: 10.1002/hed.10318. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
54. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*. 2009;45(12):1015–1020. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
55. Sonis ST, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncology*. 2000;36(4):373–381. doi: 10.1016/S1368-8375(00)00012-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
56. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury – a complex ‘wound’ *Radiotherapy & Oncology*. 2002;63(2):129–145. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00060-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
57. Molla M, et al. Influence of dose-rate on inflammatory damage and adhesion molecule expression after abdominal radiation in the rat. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999;45(4):1011–1018. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00286-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
58. Panes J, Anderson DC, Miyasaka M, Granger DN. Role of leukocyte-endothelial cell adhesion in radiation-induced microvascular dysfunction in rats. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1761–1769. doi: 10.1016/0016-5085(95)90138-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
59. Dunn MM, Drab EA, Rubin DB. Effects of irradiation on endothelial cell-polymorphonuclear leukocyte interactions. *Journal of Applied Physiology*. 1986;60(6):1932–1937. [[PubMed](#)]
60. Molla M, Panes J. Radiation-induced intestinal inflammation. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(22):3043–6. doi: 10.3748/wjg.v13.i22.3043. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
61. Zumsteg ZS, Lok BH, Ho AS, Drill E, Zhang Z, Riaz N, et al. The toxicity and efficacy of concomitant chemoradiotherapy in patients aged 70 years and older with oropharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era. *Cancer*. 2017;123(8):1345–53. doi: 10.1002/cncr.30495. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
62. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *RadiotherOncol*. 2011;100(1):33–40. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.036. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

63. Garden AS, Dong L, Morrison WH, Stugis EM, Glisson BS, Frank SJ, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:941–947. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
64. Ludbrook JJS, Truong PT, MacNeil MV, Lesperance M, Webber A, Joe H, et al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? A community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1321–1330. doi: 10.1016/S0360-3016(02)04576-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
65. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Vazquez EG, Lau DH, Purdy JA. Intensity-modulated radiotherapy is associated with improved global quality of life among long-term survivors of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:170–175. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
66. Sio TT, Lin H-K, Shi Q, Gunn GB, Cleeland CS, Lee JJ, et al. Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon radiation therapy for Oropharyngeal cancer: first comparative results of patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1107–1114. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
67. Garden AS, Gunn GB, Hessel A, Beadle BM, Ahmed S, El-Naggar AK, et al. Management of the lymph node-positive neck in the patient with human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2014;120(19):3082–3088. doi: 10.1002/cncr.28831. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
68. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, and Grochow LB (1993). Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 20, 1493–1502.
69. Elad S, Zadik Y, and Yarom N (2017). Oral Complications of Nonsurgical Cancer Therapies. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 25(2), 133–147.
70. Crowder SL, Douglas KG, Pepino Y, Sarma KP, and Arthur AE (2018). Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv* . <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0687-7>.
71. Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. 2013. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*.
72. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol.* 1999;35:453–470. [[PubMed](#)]
73. Parkhill AL. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *J Pharmacovigilance.* 2013;1:4.

74. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol.* 1999;11:261–266. [[PubMed](#)]
75. Olif A, Blayer WA, Poplak DG. Methotrexate induced oral mucositis and salivary methotrexate concentration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1979;2:225–226. [[PubMed](#)]
76. McCarthy GM, Awde JD, Gtardi H. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-FU. *Oral Oncol.* 1998;34:484–490. [[PubMed](#)]
77. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Panders AK, Vermey a, Szabo BG, Gravenmade EJ, Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer.* 1992;70:2171–2180. [[PubMed](#)]
78. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 6):vi78–84. [[PubMed](#)]
79. Chung YL, Wang AJ, Yao LF. Antitumor histone deacetylase inhibitors suppress cutaneous radiation syndrome: implications for increasing therapeutic gain in cancer radiotherapy. *Mol. Cancer Ther.* 2004;3:317–325. [[PubMed](#)]
80. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(Supplement 1).
81. Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, Patel JD, Kern RC, Munshi HG, Calhoun EA. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis: results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer.* 2008;113:1146–1152.
82. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010;46(6):452–456. [[PubMed](#)]
83. Ahmed Esmat Abdel Moneim, Ana Guerra-Librero, Javier Florido, Ying-Qiang Shen, Beatriz Fernández-Gil, Darío Acuña-Castroviejo and Germaine Escames Oral Mucositis: Melatonin Gel an Effective New Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1003.
84. Silva FC, Marto JM, Salgado A, Machado P, Silva AN, Almeida AJ. Nystatin and lidocaine pastilles for the local treatment of oral mucositis. *Pharm. Dev. Technol.* 2017, 22, 266–274.
85. Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N. Prevention and Management of Mucositis in Patients with Cancer: a Review Article. *Iran J Cancer Prev.* 2012; 5(4):216-20.
86. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer

- and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5):820-31.
87. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21(5):261-5.
 88. Azar Aghamohammadi, MS and Seyed Jalal Hosseinimehr, PhD. Natural Products for Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies* 2016, Vol. 15(1) 60–68
 89. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341 – 1346
 90. WEN-JUAN HUANG, WEI-WEI CHEN and XIA ZHANG, Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review), *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 14: 2899-2903, 2016
 91. Satheesh Kumar PS, Anita Balan, Arun Sankar and Tinky Bose, Radiation Induced Oral Mucositis, *Indian J Palliat Care*. 2009 Jul-Dec; 15(2): 95–102.
 92. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: J B Lippincott; 1997. pp. 2714–25.
 93. Antonella Casiraghi, Gabriella Roda, Eleonora Casagni, Cecilia Cristina, Umberto Maria Musazzi, Silvia Franzè, Paolo Rocco, Claudia Giuliani, Gelsomina Fico, Paola Minghetti, Veniero Gambaro, Extraction Method and Analysis of Cannabinoids in Cannabis Olive Oil Preparations, *Planta Med*. 2018 Mar;84(4):242-249
 94. Benzi Kluger, M.D., M.S., Piera Triolo, Wallace Jones¹, and Joseph Jankovic, M.D, The Therapeutic Potential of Cannabinoids for Movement Disorders, *Mov Disord*. 2015 March ; 30(3): 313–327
 95. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007; 4(8):1770–1804.
 96. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A, Cannabis, cannabinoids, and health, *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Sep;19(3):309-316.
 97. ElSohly M, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church J. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):613-619.
 98. Zamengo L, Frison G, Bettin C, Sciarrone R. Cannabis potency in the Venice area (Italy): update 2013. *Drug Test Anal*. 2015;7(3):255-258.

99. Niesink R, Rigter S, Koeter M, Brunt T. Potency trends of Δ^9 - tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15: potency trends of Dutch cannabis. *Addiction*. 2015;110(12):1941-1950.
100. Thomas W. Klein et al. The cannabinoid system and immune modulation. *Journal of Leukocyte Biology* Volume 74, October 2003
101. Joy, J. E., Watson, S. J., Benson, J. A. (1999) *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, DC, National Academy, 1-11.
102. Zhu, W., Friedman, H., Klein, T. W. (1998) 9-Tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and caspase-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286, 1103–1109.
103. De Petrocellis, L., Melck, D., Palmisano, A., Bisogno, T., Laezza, C., Bifulco, M., Di Marzo, V. (1998) The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 8375–8380.
104. Melck, D., Rueda, D., Galve-Roperh, I., De Petrocellis, L., Guzman, M., Di Marzo, V. (1999) Involvement of the cAMP/protein kinase A pathway and of mitogen-activated protein kinase in the anti-proliferative effects of anandamide in human breast cancer cells. *FEBS Lett.* 463, 235–240.
105. Melck, D., De Petrocellis, L., Orlando, P., Bisogno, T., Laezza, C., Bifulco, M., Di Marzo, V. (2000) Suppression of nerve growth factor Trk receptors and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation. *Endocrinology* 141, 118–126.
106. Recht, L. D., Salmonsén, R., Rosetti, R., Jang, T., Pipia, G., Kubiátowski, T., Karim, P., Ross, A. H., Zurier, R., Litofsky, N. S., Burstein, S. (2001) Antitumor effects of ajulemic acid (CT3), a synthetic non-psychoactive cannabinoid. *Biochem. Pharmacol.* 62, 755–763.
107. Blazquez, C., Casanova, M. L., Planas, A., Del Pulgar, T. G., Villanueva, C., Fernández-Acenero, M. J., Aragones, J., Huffman, J. W., Jorcano, J. L., Guzman, M. (2003) Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 17, 529–531.
108. Jorda, M. A., Verbakel, S. E., Valk, P. J., Vankan-Berkhoudt, Y. V., Maccarrone, M., Finazzi-Agro, A., Lowenberg, B., Delwel, R. (2002) Hematopoietic cells expressing the peripheral cannabinoid receptor migrate in response to the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Blood* 99, 2786–2793.
109. Lucas M. Bryant, MD Kelly E. Daniels, BS ; David M. Cognetti, MD; Patrick Tassone, MD ;Adam J. Luginbuhl, MD; Joseph M. Curry, MD. Therapeutic Cannabis and Endocannabinoid Signaling System Modulator Use in Otolaryngology Patients. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 3: June 2018

110. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 1975;55(3):597–602.
111. Caulkins JP, Hawken A, Kilmer B, Kleiman M. *Marijuana Legalization: What Everyone Needs to Know*: Oxford University Press; 2012.
112. Belackova V, Ritter A, Shanahan M, Chalmers J, Hughes C, Barratt M, et al. Medicinal cannabis in Australia—Framing the regulatory options. Sydney: Drug Policy Modelling Program. 2015.
113. Isaac S, Saini B, Chaar BB. The Role of Medicinal Cannabis in Clinical Therapy: Pharmacists' Perspectives. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0155113 May 12, 2016
114. Flanagan CE, Rhodus NL, Cole KA, Szabo E, Ondrey FG. Correlation Analysis of Oral Lesion Sizes by Various Standardized Criteria. *Am J Otolaryngol*. 2016 Nov-Dec; 37(6): 502–506.
115. Adulyanon S, Sheiham A. Oral Impacts on Daily Performances. Reprinted from: Slade GD, ed. *Measuring Oral Health and Quality of Life*. Chapel Hill: University of North Carolina, Dental Ecology 1997.
116. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R3. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012. Epub 2016 Jul 27.
117. Hui Sun, Xiaoshuai Zhu, Dan Li, Tao Cheng Effects of a compound vitamin B mixture in combination with GeneTime® on radiation-induced oral mucositis, *J Int Med Res*. 2019 May; 47(5): 2126–2134.
118. Naylor W, Mallett J. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. *Eur J Oncol Nursing* 2001; 5: 221–233.
119. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol* 2016; 120: 13–20.
120. Zhang HH, D'Souza WD. A treatment planning method for better management of radiation-induced oral mucositis in locally advanced head and neck cancer. *J Med Phys* 2018; 43: 9–15
121. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 704–708
122. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, et al. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 562–568.
123. Amosson CM, Teh BS, Van TJ, Uy N, Huang E, Mai WY, Frolov A, Woo SY, Chiu JK, Carpenter LS, Lu HH, Grant WH 3rd, Butler EB. Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous

- modulated accelerated radiation therapy) boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 May;56(1):136-44. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00093-2
124. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Oct;45(3):577-87. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00247-3
 125. Eminagić Dž. Efficacy and safety of local lysozyme treatment in patients with oral mucositis after chemotherapy and radiotherapy, *Acta Pharm*. 2019; 69 695–704.
 126. K. Hutcheson, J.S. Lewin, A.S. Garden, D.I. Rosenthal, R.S. Weber, W.N. William, G.B. Gunn, W.H. Morrison, C.D. Fuller, and S.J. Frank; Early Experience With IMPT for the Treatment of Oropharyngeal Tumors: Acute Toxicities and Swallowing-Related Outcomes, *International Journal of Radiation Oncology , Biology , Physics*: 3049
 127. Edward B. Rubenstein et al. *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy–Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis*, 2004 American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.20163
 128. Jun-Xu Li, Pain and depression comorbidity: a preclinical perspective, *Behav Brain Res*. 2015 January 1; 0: 92–98. doi:10.1016/j.bbr.2014.04.042
 129. Kroenke K, Wu J, Bair MJ, Krebs EE, Damush TM, Tu W. Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *J Pain*. 2011;12:964–73
 130. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD Extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:167–179.
 131. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;23:397–401
 132. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring, *J Support Oncol*. 2008 Mar;6(3):119-24.
 133. Tongtong Wang, Jean-Paul Collet, Stan Shapiro, Mark A. Ware, Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review, *CMAJ*. 2008 Jun 17; 178(13): 1669–1678.
 134. C. H. Ashton , Adverse effects of cannabis and cannabinoids, *British Journal of Anaesthesia* 83 (4): 637–49 (1999)
 135. Allen RJ. Physical agents used in the management of chronic pain by physical therapists. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2006;17:315–45.

136. Seltzer Z, Dorfman R. Identifying genetic and environmental risk factors for chronic orofacial pain syndromes: human models. *J Orofac Pain*. 2004;18:311–7
137. Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, Nomikos GG, Carter P, Bymaster FP, Leese AB, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:1020–1024. doi: 10.1124/jpet.301.3.1020.
138. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: Pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367:3353–3363. doi: 10.1098/rstb.2011.0381.
139. Claire Barber Roy Powell Annie Ellis Julie Hewett. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* (2007) 15: 427–440 DOI 10.1007/s00520-006-0171-1
140. Anwander T, Berge S, Appel T et al (2004) Percutaneous endoscopic gastrostomy for long-term feeding of patients with oropharyngeal tumors. *Nutr Cancer* 50(1):40–45
141. Dose AM. The symptoms experience of mucositis, stomatitis and xerostomia. *Semin Oncol Nurs*. 1995;11:248–255
142. Bitran JD, Samuel B, Klein L, Hanauer S, Johnson L, Martinec J, Harris E, Kempler J, White L. Random high dose chemotherapy supported by hematopoietic progenitor cells yields prolonged survival in stage IV breast cancer. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:157–162.
143. Osama Muhammad Maria, Nicoletta Eliopoulos and Thierry Muanza. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front. Oncol.*, 22 May 2017 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>
144. Verdi CJ. Cancer therapy and oral mucositis. *Drug Saf*. 1993;9:185–195.
145. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* (2008) 52(1):61–77,viii. doi:10.1016/j.cden.2007.10.002
146. WHOQOL-BREF, Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment, Field trial version December 1996; Programme on Mental Health, WHOQOL Group, WHO; Geneva 27 CH 1211, Switzerland