

**Univerzitet u Beogradu**

**Stomatološki fakultet**

**Aleksandra M. Čolović**

**Mogućnosti prevencije oralnih oboljenja kod  
dece obolele od epidermolysis bullosa  
dystrophica**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2017.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**  
**SCHOOL OF DENTAL MEDICINE**

**Aleksandra M. Čolović**

**THE POSSIBILITES OF PREVENTION OF ORAL  
DISEASES IN CHILDREN WITH EPIDERMOLYSIS  
BULLOSA DYSTROPHICA**

**Doctoral dissertation**

**Belgrade, 2017.**

**Mentor:**

**Prof. dr Olivera Jovičić**

Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet,  
Klinika za Dečju i preventivnu stomatologiju

**Članovi komisije:**

**Prof. dr Mirjana Ivanović**

Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet,  
Klinika za Dečju i preventivnu stomatologiju

**Prof. dr Jelena Mandić**

Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet,  
Klinika za Dečju i preventivnu stomatologiju

**Doc. dr Svetlana Popadić**

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet,  
Klinika za Dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

## ZAHVALNICA

Veliku zahvalnost dugujem mojoj mentorki prof. dr Oliveri Jovičić na bezrezervnom poverenju, nesebičnoj pomoći, prijateljskim savetima i strpljenju u svim fazama izrade ove kompleksne doktorske disertacije, kao i tokom samog kliničkog rada sa pacijentima.

Prof. dr Mirjani Ivanović zahvalna sam zbog ogromne podrške, korisnih saveta i konstantne vere u mogućnost izvođenja ovakve studije koja se bavi izuzetno retkim oboljenjem.

Prof. dr Radoju Stevanoviću se zahvaljujem na konstruktivnim idejama i prijateljskim savetima koji su mi pomogli u toku naučno –istaživačkog rada.

Doc. dr Svetlani Popadić na informacijama, literaturi i savetima o ovom retkom oboljenju.

Upravniku Klinike za dečju i preventivnu stomatologiju, Prof. dr Zoranu Vulićeviću se zahvaljujem što mi je omogućio da sprovedem istraživanje na klinici koja ima sve uslove za prijem ove grupe pacijenata.

Kolektivu Klinike za dečju i preventivnu stomatologiju se zahvaljujem na divnoj saradnji i pomoći tokom svih ovih godina.

Posebno se zahvaljujem deci koja su učestvovala u ovoj studiji kao i njihovim roditeljima. Bez njihove istrajnosti u dolaženju na kliniku čak i kada im je bilo teško, ova studija ne bi bila moguća. Njihovi zadovoljni osmesi su bili naša nagrada.

Zahvaljujem udruženju pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa – DEBRA u Srbiji, posebno G-đi Sandri Pavlović, koja je omogućila organizovano dolaženje pacijenata i roditelja na Kliniku za dečju i preventivnu stomatologiju.

Posebnu zahvalnost dugujem mojim roditeljima i mojoj velikoj porodici na nesebičnoj podršci, na razumevanju u najtežim trenutcima i velikoj ljubavi.

## **Indeks skraćenica:**

EB - epidermolysis bullosa

EBS - epidermolysis bullosa simplex

JEB - epidermolysis bullosa junctional

DEB - epidermolysis bullosa dystrophica

DDEB - dominantna epidermolysis bullosa dystrophica

RDEB - recesivna epidermolysis bullosa dystrophica

Kio - karijes indeks osobe

Kiz - karijes indeks zuba

Kip - karijes indeks prosek

kep - broj obolelih zuba u mlečnoj denticiji

KEP - broj obolelih zuba u stalnoj denticiji

K - karijesni zubi u obe denticije

E - ekstrahovani zubi u obe denticije

P - plombirani zubi u obe denticije

KI - superficijelni tip karijesa

KII - duboki tip karijesa

Kk - komplikacija karijesa

GV – Greene – Vermillione index

Vs. - naspram

MOA - maksimalna vrednost otvaranja usta

## SAŽETAK

**Uvod:** Epidermolysis bullosa (EB) je nasledna multisistemska, genetički i klinički heterogena grupa bolesti koju karakteriše izuzetna osetljivost kože i sluzokoža, na kojima se bule i erozije javljaju nakon slabe mehaničke traume. Pacijenti oboleli od epidermolysis bullosa dystrophica (DEB) predstavljaju visko rizičnu grupu pacijenata za nastanak karijesa i parodontalnih oboljenja zbog loše oralne higijene, posebnog režima ishrane i izmenjene funkcije usne duplje (bule i erozije po sluzokoži, mikrostomija, ankiloglosija, smanjen vestibulum, odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika i hipoplazija gleđi). **Cilj** ove studije je bio da se utvrdi nivo znanja i mišljenja roditelja o primeni preventivnih mera u stomatologiji i kvalitetu stomatološke zaštite obolele dece, zatim da se ispita da li postoje statistički značajne razlike u vrednostima parametara stanja oralnog zdravlja između dece obolele od DEB i zdrave kontrolne grupe i zatim ispitati da li se stanje oralnog zdravlja dece obolele od DEB može statistički značajno poboljšati kontinuiranom i redovnom primenom stomatoloških preventivnih i profilaktičkih mera.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno na Klinici za dečju i preventivnu stomatologiju, Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. U okviru studije pregledana su 24 pacijenta (8 (33.0%) ženskog i 16 (67.0%) muškog pola) obolela od epidermolysis bullosa dystrophica (4 (16.7%) je imalo dominantan, a 20 (83.3%) recesivan oblik distrofične bulozne epidermolize) koji žive na teritoriji Srbije i koji su na roditeljskom staranju. Kontrolnu grupu predstavljao je isti broj zdrave dece odgovarajućeg pola i uzrasta ( $\pm 6$  meseci), koji su odabirani po principu individualnog mečovanja. Nivo znanja i mišljenje roditelja o stomatološkoj zaštiti obolele dece je dobijen popunjavanjem specijalno dizajniranih anketnih upitnika. Na kliničkom pregledu ispitivani su i zabeleženi parametri stanja oralnog zdravlja: stanje zuba, stanje oralne higijene, stanje gingive i stanje oralne sluzokože. Preventivne i profilaktičke mere bile su sprovedene kroz 3 kontrolna pregleda, na 6 meseci, u periodu od godinu i po dana i zabeležene u

stomatološki karton pacijenta. Terapijske mere su bile individualno sprovedene prema potrebama pacijenta. Kompletna statistička analiza je urađena u programu IBM SPSS verzija 21.

**Rezultati:** Analizom upitnika je utvrđeno da nakon dijagnostikovanja osnovnog oboljenja 91.7% pacijenta nije dobio savet o prevenciji oralnih bolesti. Svi roditelji su iskazali potrebu za stomatologom koji je obučen za rad sa decom obolelom od EB kao i da kod 54.1% ispitanika stomatolog nije smeo da sprovede intervenciju zbog nedovoljnog znanja i iskustva iz ove oblasti. Samo 27.2% pacijenata je redovno odlazilo kod stomatologa. Zube je pralo 86,3% pacijenata. Pastu za zube sa fluorom koristi 68.2%, a rastvore sa fluorom samo 9.1% pacijenta. Takođe, antiplak rastvor hlorheksidina ne koristi ni jedan od obolelih pacijenata. Samo kod 4,5 % ispitanika su u ordinaciji bili aplikovani visokokoncentrovani preparati fluora. U vezi sa ishranom, 95,5% ispitanika ima više od 5 obroka dnevno, koji traju 20-30 minuta, a meku i pasiranu hranu konzumira 72.7% pacijenata. Stanje mlečnih i stalnih zuba obolele grupe je bilo lošije u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. U obe denticije u oboleloj grupi više su bile vrednosti za kip, kiz i kio kao i za ukupnu vrednost obolelih zuba tj. kep. Poređenjem stanja zuba obolelih pacijenata po pregledima u mlečnoj denticiji je utvrđeno da se parametri učestalosti karijesa smanjuju od prvog ka trećem pregledu, a raste broj zdravih i saniranih zuba. U stalnoj denticiji povećali su se parametri učestalosti karijesa, kao i broj plombiranih i ekstrahovanih zuba. U zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera u grupi obolelih pacijenata u obe denticije smanjio se broj karijesnih, a povećao broj zdravih zuba kod osoba koje su redovno sprovodile preventivne mere. Kod obolelih pacijenata u obe denticije, zubni plak i kalkulus su više bili prisutni nego u zdravoj kontrolnoj grupi pacijenata. Takođe, više je bilo ispitanika sa lošom higijenom usta i zuba u odnosu na kontrolnu grupu gde su svi ispitanici imali dobru oralnu higijenu. Sprovođenjem preventivnih i profilaktičkih mera u oboleloj grupi, parametri oralne higijene smanjili su se od prvog ka trećem pregledu. Gingivitis catarrhalis je bio prisutan skoro kod svih pacijenata u oboleloj grupi, a u kontrolnoj samo kod jednog pacijenta. Redovnost u sprovođenju preventivnih i profilaktičkih mera nije uticala na

stanje gingive. Kod obolelih pacijenata mogućnost maksimalnog otvaranja usta je bila smanjena. Mikrostomija, ankiloglosija i smanjen vestibularni prostor više su bili izraženi kod starijih pacijenata. Bule su se javljale sporadično, i najčešće su bile lokalizovane na jeziku i obraznoj sluzokoži. Ožiljci su bili prisutni kod 25% ispitanika i lokalizovani su na jeziku, obraznoj sluzokoži i usnama. Kod obolelih pacijenata bile su prisutne i druge intraoralne i ekstraoralne promene: odsustvo jezičnih papila i plika, hipoplazija zuba, promene na prstima i noktima i alopecija.

**Zaključak:** Generalno se može zaključiti da je od izuzetne važnosti od najranijeg detinjstva implementirati preventivne i profilaktičke mere kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica, kako bi se očuvalo zdravlje zuba i smanjila mogućnost nastanka karijesa i oboljenja parodontcijuma. Da bi se ovo ostvarilo neophodna je blagovremena i protokolarna saradnja između ordinirajućeg lekara i stomatologa. S'obzirom da deca obolela od EB predstavljaju visko rizičnu grupu pacijenata za nastanak karijesa i parodontalnih oboljenja, stomatološki preventivni program treba da postane deo obaveznog protokola. Sistemskim sprovođenjem stomatoloških intervencija smanjiće se mogućnost komplikacije opsteg zdravlja pacijenta, dentogenom infekcijom.

**Ključne reči:** Epidermolysis bullosa dystrophica, oralne manifestacije, stomatološki tretman, preventivne mere, profilaktičke mere, ishrana, zubi, oboljenja parodontcijuma

**Naučna oblast:** Stomatologija

**Uža naučna oblast:** Dečja stomatologija

**UDK:** 616.31-084-053.2:616.529.1(043.3)



## ABSTRACT

**Introduction:** Epidermolysis bullosa (EB) is a genetic multisystem, genetically and clinically heterogeneous group of diseases characterized by extreme sensitivity of the skin and mucous membranes, where blisters and erosions occur after minor mechanical trauma. Patients suffering from epidermolysis bullosa dystrophica (DEB) are highly-risk group of patients for caries and periodontal diseases due to poor oral hygiene, specific diet and changed function of the oral cavity (blisters and erosions on mucosa, microstomia, ankyloglossia, loss of the vestibular space, absence of lingual papillae and palatal folds and enamel hypoplasia). **The aim** of this study was to determine the level of knowledge and opinions of parents about the implementation of preventive measures and quality of dental care of affected children, then to examine whether there are statistically significant differences in the parameters of oral health status among children with DEB and healthy control group and then to examine whether the oral health status of children with DEB may significantly improve with the continuous and regular use of dental preventive and prophylactic measures.

**Materials and Methods:** This study was conducted at the Clinic for Pediatric and Preventive Dentistry at School of Dental Medicine at the University of Belgrade. Participants of this study included a group of 24 patients (8 (33.0%) female and 16 (67.0%) male sex) suffering from epidermolysis bullosa dystrophica (4 (16.7%) had dominant, and 20 (83.3%) recessive type of epidermolysis bullosa dystrophica) who live on the territory of Serbia and who are in parental custody. Healthy controls were correspondingly matched individually by sex and age ( $\pm 6$  months). The level of knowledge and opinion of parents about the quality of dental care of affected children was obtained by filling a specifically designed questionnaires for this study. In the clinical examination there were investigated and recorded parameters of oral health status: dental status, oral hygiene status, condition of the gingiva and condition of oral mucosa. Preventive and prophylactic

measures were implemented through 3 control examinations on every 6 months, for a period of one and a half year and recorded in patient chart. Therapeutic measures were conducted according to the individual needs of the patient. Complete statistical analyses were done in IBM SPSS Statistics ver.21.0 software (IBM, USA).

**Results:** Results obtained from analyzing the questionnaires showed that after the diagnosis of EB in children is set, 91.7% of patients did not receive advice on the prevention of oral diseases. All parents expressed the need for a dentist who is trained to work with children with EB and in 54.1% of respondents, the dentist did not dare to carry out intervention due to insufficient knowledge and experience in this area. Only 27.2% of patients regularly went to the dentist. Teeth were brushed by 86.3% of patients. Toothpaste with fluoride uses 68.2%, and solutions containing fluoride only 9.1% of patients. Also, none of the patients use antiplaque rinses with Chlorhexidine. Only in 4.5% of patients had been administered the local application of highly concentrated fluoride. Concerning nutrition, 95.5% of respondents have 5 meals per day, which last an average of 20 - 30 minutes, and soft and puree foods consume 72.7% of patients. Dental status of deciduous and permanent teeth of patients in affected group was worse compared to a healthy control group. In both dentition in the affected group the values for the kip, kiz and kio as well for the overall value of affected teeth i.e. kep, were higher. Comparing the dental health status of deciduous dentition of affected patients it is determined that the parameters of frequency of dental caries are in decrease from the first to the third examination, and the number of healthy, restored and extracted teeth are increased. In the permanent dentition the parameters of frequency of dental caries are increased, as well as the number of restored and extracted teeth. Depending on the implementation of the preventive measures in a group of affected patients in both dentition there was a decrease in the the number of caries teeth and increase in the number of healthy teeth in people who regularly implemented preventive measures. In affected patients in both dentitions, dental plaque and calculus are more present than in the healthy control group of patients. Also, there were more subjects low oral hygiene of the mouth and teeth as

compared to the control group where all the participants had good oral hygiene. With implementation of preventive and prophylactic measures in the affected group, the parameters of oral hygiene decreased from first to third examination. Gingivitis catarrhalis was present in almost all patients in the affected group, and in control in only one patient. Regularity in the implementation of preventive and prophylactic measures did not affect the status of the gingiva. In affected patients possibility of maximum mouth opening was reduced. Microstomia, ankyloglossia and loss of vestibular space were present more in the older patients. Blisters have occurred sporadically and were localized on the tongue and buccal mucosa. Scars were present in 25% of subjects and were localized on the tongue, buccal mucosa and lips. In affected patients other intra-oral and extra changes were present: the absence of lingual papillae and palatal folds, enamel hypoplasia, changes on fingers and nails and alopecia.

**Conclusions:** Overall conclusion is, that of most importance is to implement preventive and prophylactic measures from early childhood in patients with epidermolysis bullosa dystrophica, in order to to preserve oral health and reduce the possibility of developing caries and periodontal diseases. To achieve this, there must be a proper cooperation protocol between the treating physician and the dentist. Given that children with EB account for a group of high-risk patients for developing caries and periodontal disease, dental prevention program should become part of the mandatory protocol. With systematic approach the possibility of odontogenic complications will be minimized.

**Key words:** epidermolysis bullosa dystrophica, oral manifestations, dental treatment, preventive measures, prophylactic measures, nutrition, teeth, periodontal disease

**Scientific field:** Dental Medicine

**Narrower scientific field:** Paediatric dentistry

**UDC:** 616.31-084-053.2:616.529.1(043.3)

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Definicija .....	1
1.2. Podela epidermolysis bullosa (EB).....	1
1.2.1. Epidermolysis bullosa simpleks (EBS) .....	3
1.2.2. Junkcionalna epidermolysis bullosa (JEB) .....	4
1.2.3. Distrofična epidermolysis bullosa (DEB) .....	5
1.2.4. Kindler sindrom.....	6
1.3. Epidemiologija DEB .....	7
1.4. Genetska osnova DEB .....	9
1.5. Dijagnostika DEB .....	9
1.6. Sistemske promene pacijenata obolelih od DEB.....	10
1.7. Promene u usnoj duplji kod pacijenata obolelih od DEB.....	15
1.8. Oralno zdravlje i DEB .....	21
<b>2. Ciljevi istraživanja</b> .....	24
<b>3. Materijal i metode</b> .....	26
3.1. Formiranje uzorka .....	26
3.2. Klinička ispitivanja .....	27
3.2.1. Stanje oralnog zdravlja .....	27
3.2.2. Profilaktičke mere .....	29
3.2.3. Preventivne mere .....	30
3.3. Statistička analiza podataka .....	31
<b>4. Rezultati</b> .....	32
4.1. Nivo znanja i mišljenje roditelja o stomatološkoj zaštiti dece obolele	

od DEB .....	32
4.1.1. Analiza Upitnika 1.....	32
4.1.2. Analiza Upitnika 2.....	34
4.2. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz preglede .....	39
4.2.1. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na I pregledu .....	39
4.2.1.1. Stanje mlečnih zuba – I pregled.....	39
4.2.1.2. Stanje stalnih zuba – I pregled .....	41
4.2.2. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na II pregledu .....	43
4.2.2.1. Stanje mlečnih zuba – II pregled.....	44
4.2.2.2. Stanje stalnih zuba – II pregled .....	46
4.2.3. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na III pregledu .....	48
4.2.3.1. Stanje mlečnih zuba – III pregled.....	48
4.2.3.2. Stanje stalnih zuba – III pregled .....	50
4.3. Stanje zuba pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu .....	53
4.3.1. Stanje mlečnih zuba – I pregled .....	53
4.3.2. Stanje stalnih zuba – I pregled .....	55
4.4. Poređenje stanja zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu .....	58
4.4.1. Stanje mlečnih zuba .....	59
4.4.2. Stanje stalnih zuba .....	61
4.5. Poređenje stanja zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima .....	64
4.5.1. Učestalost karijesa kod obolelih pacijenata po pregledima .....	65
4.5.2. Poređenje učestalosti karijesa pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima .....	65
4.5.3. Kvalitativna analiza karijesa u mlečnoj i stalnoj denticiji pacijenata	

obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima.....	66
4.5.4. Poređenje promene stanja zuba i KEP-a kroz preglede u mlečnoj i stalnoj denticiji kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima .....	68
4.5.5. Poređenje stanja zuba mlečne i stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera .....	70
4.5.5.1. Poređenje između prvog i drugog pregleda .....	70
4.5.5.2. Poređenje između drugog i trećeg pregleda .....	70
4.6. Stanje oralne higijene .....	74
4.6.1. Analiza indeksa oralne higijene kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima .....	74
4.6.2. Analiza indeksa oralne higijene kod pacijenta zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu .....	76
4.6.3. Poređenje indeksa oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i pacijenta zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu .....	76
4.6.4. Poređenje stanja oralne higijene kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu .....	77
4.6.5. Poređenje indeksa oralne higijene kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz kontrolne preglede .....	78
4.6.6. Analiza higijene usta i zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i njeno poređenje između kontrolnih pregleda ...	79
4.6.7. Poređenje stanja oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera po pregledima .....	80
4.7. Stanje gingive .....	81
4.7.1. Poređenje stanja gingive kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu .....	81

4.7.2. Analiza stanja gingive kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i njihova promena kroz kontrolne preglede .....	82
4.7.3. Poređenje stanja gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera po pregledima .....	83
4.8. Promene nastale usled osnovnog oboljenja .....	84
4.8.1. Mogućnost maksimalnog otvaranja usta (MOA) .....	84
4.8.2. Ortodontske nepravilnosti .....	84
4.8.3. Intraoralne i ekstraoralne promene kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica .....	86
4.8.3.1. Analiza intraoralnih i ekstraoralnih promena obolelih pacijenata po pregledima .....	86
4.8.3.2. Poređenje intraoralnih i ekstraoralnih promena obolelih pacijenata po kontrolnim pregledima .....	88
4.8.3.3. Poređenje učestalosti intraoralnih i ekstraoralnih promena sa podtipom epidermolysis bullosa dystrophica .....	89
4.8.3.4. Poređenje učestalosti intraoralnih i ekstraoralnih promena sa uzrastom pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica .....	90
4.8.4. Lokalizacija bula i ožiljaka na oralnoj sluzokoži .....	91
<b>5. Diskusija</b> .....	<b>94</b>
<b>6. Zaključci</b> .....	<b>118</b>
<b>7. Literatura</b> .....	<b>122</b>
<b>8. Dodaci</b> .....	<b>132</b>
<b>9. Biografija</b> .....	<b>147</b>

# 1.UVOD

## 1.1. Definicija

Epidermolysis bullosa (EB) je nasledna multisistemska, genetički i klinički heterogena grupa bolesti koju karakteriše izuzetna osetljivost kože i sluzokoža, na kojima se bule i erozije javljaju nakon slabe mehaničke traume (1). Prvi put se termin epidermolysis bullosa hereditaria pominje u literaturi 1886 godine od autora Koebner (2) iako je klinička slika opisana još 1882 od strane Alfreda Goldscheider (3).

## 1.2. Podela epidermolysis bullosa (EB)

Postoje četiri osnovna tipa naslednih buloznih epidermoliza: EB-Simplex (EBS), Junkcijska EB (JEB), Distrofična EB (DEB) i Kindler sindrom (Tabela 1).

**Tabela 1.** Nova klasifikaciona šema za najvažnije EB podtipove\*

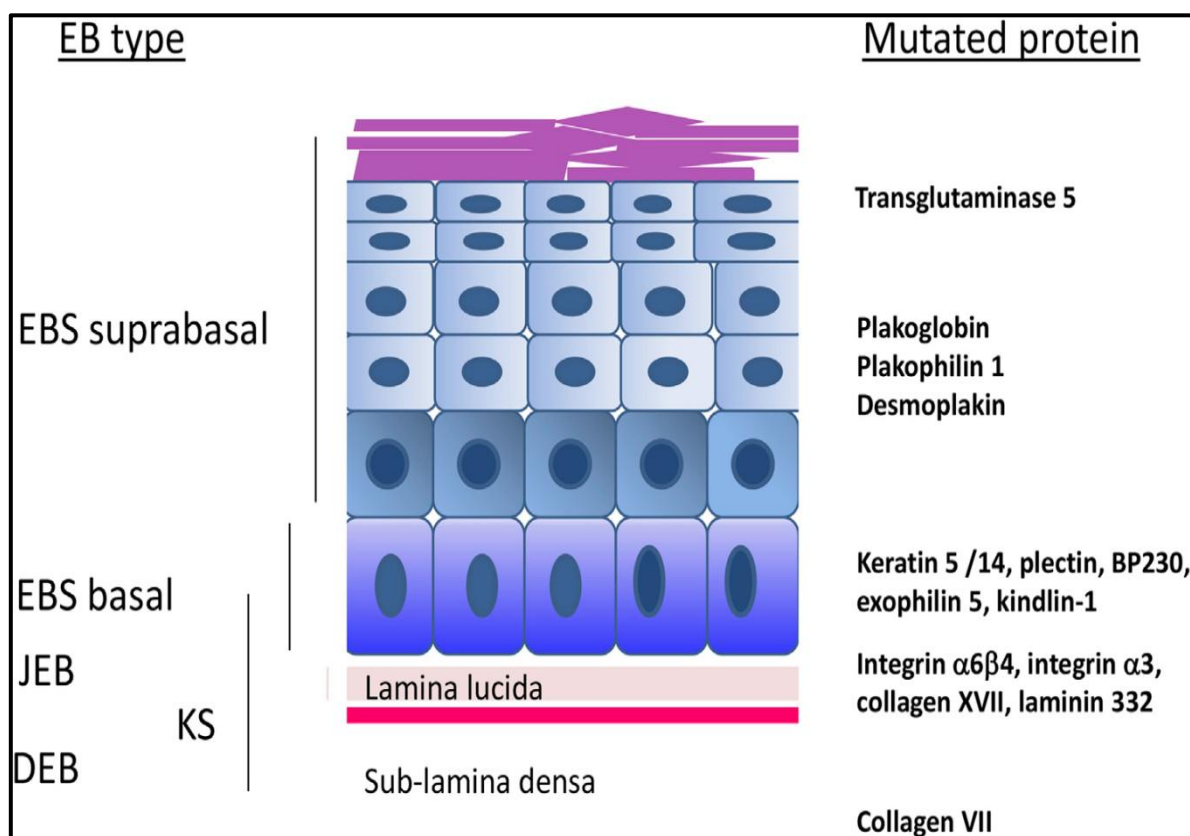
Glavni tipovi EB	Glavni podtipovi EB	Ciljni protein(i)
EB simpleks (EBS)	EBS iznad nivoa bazalne membrane  EBS u nivou bazalne membrane	Plakofilin 1;Dezmoplakin;?drugi  Keratin 5&14;Plektin; $\alpha 6\beta 4$ integrin
Junkcionalna EB (JEB)	JEB, Herliz (JEB-H)  JEB,drugi	Laminin-332(laminin 5)  Laminin-332;Kolagen tip 7; $\alpha 6\beta 4$ integrin
Distrofična EB (DEB)	Dominantna DEB(DDEB)  Recesivna DEB(RDEB)	Kolagen tip 7  Kolagen tip 7
Kindler sindrom	-	Kindlin 1

\* Preuzeto od Fine et al. (1)



Klasifikacija naslednjih buloznih epidermoliza je izvršena na osnovu “nivoa rascepa” tkiva u koži.

Na slici (Slika 1) su prikazani epiderm, zona bazalne membrane, lokacija specifičnog proteina koji učestvuje u patogenezi epidermolysis bullose i nivo na kom nastaje “rascep” u koži u zavisnosti od tipa EB. Zona bazalne membrane se sastoji od lamine lucide i lamine dense (crvena linija) i predstavlja vezu epiderma i derma. “Rascep” kod EBS tipa će se desiti na nivou bazalnih ili suprabazalnih keratinocita epiderma. JEB se karakteriše pojavom “rascepa” unutar lamine lucide. Kod distrofičnog oblika epidermolysis bullose separacija se dešava na nivou sublamine dense u najpovršnijem sloju derma. “Rascep” na nivou bazalnih keratinocita, lamine lucide ili ispod nivoa lamine dense nastaje kod Kindler sindroma. Sa desne strane slike vide se mutirani protein i njihova lokacija (4).



Slika 1. Klasifikacija EB i lokalizacija mutiranih proteina u zavisnosti od nivoa “rascepa” u koži. Preuzeto iz Fine et al. (4)

### 1.2.1. Epidermolysis bullosa simpleks (EBS)

Epidermolysis bullosa simpleks se nasleđuje najčešće autozomno dominantnim putem. Najveći broj EBS podtipova nastaje kao posledica mutacije na genima odgovornim za sintezu keratina K5 i K14. Najlakši podtip je lokalizovana forma EBS-a, ranije poznata kao Weber-Cockayne (EBS-WC), a najteži podtip je EBS udružen sa muskularnom distrofijom (EBS-MD). Težina podtipa zavisi od toga na kom delu gena se mutacija dogodila (1). Kod EBS-WC u ranom detinjstvu dolazi do pojave bula na mestima izloženim mehaničkom pritisku (usnoj duplji, šakama, tabanima...) i retko se stvaraju ožiljne promene (5). Najteži oblik generalizovane EBS je Dowling-Meara (EBS-DM) gde se bule javljaju u vidu herpetiformne ospe po telu i mogu ožiljno zarastati. Učestalost javljanja karijesa kod ovih pacijenata nije veća u odnosu na zdravu populaciju (6). Većina pacijenata obolelih od EBS ima uglavnom dobar kvalitet života i dobru prognozu izuzev EBS udruženog sa muskularnom distrofijom, EBS udruženog sa piloričnom atrezijom i letalnom EBS (7).

**Tabela 2.** Nova klasifikaciona šema za poznate EBS podtipove\*

Glavni tipovi EBS	Podtipovi EBS	Ciljni protein(i)
EBS iznad nivoa bazalne membrane	Letalna akantolitička EB EBS uzrokovana nedostatkom plakofilina Superficialni EBS(EBSS)	Dezmoplakin Plakofilin 1 ?
EBS u nivou bazalne membrane	EBS, Lokalizovana(EBS-loc) EBS, Dowling-Meara(EBS-DM) EBS, druge generalizovane(EBS, gen-nonDM) EBS sa pigmentacijama u vidu pega(EBS-MP) EBS udružena sa mišićnom distrofijom(EBS-MD) EBS sa piloričnom atrezijom(EBS-PA) EBS, autozomno recesivna(EBS-AR) EBS, tip Ogna EBS, tip migrirajući prstenasti(EBS-migr)	K5; K14 K5; K14 K5; K14 K5 Plektin Plektin; $\alpha6\beta4$ integrin K14 Plektin K5

\* Preuzeto od Fine et al. (1)

### 1.2.2. Junkcionalna epidermolysis bullosa (JEB)

Ovaj tip nasleđuje se pretežno autozomno recesivnim putem i karakteriše se pojavom bula unutar zone lamine lucide. Defekt nastaje na genu koji je odgovoran za sintezu laminina-332, kolagena tipa VII ili  $\alpha6\beta4$  integrina (5, 7, 8).

Postoje dve velike podgrupe JEB, Herliz JEB (JEB-H) i non-Herliz JEB (JEB-nH) koji može biti generalizovan i lokalizovan (1). Kao posledica potpunog odsustva laminina-332 nastaje najteži oblik junkcionalne EB, JEB-H. Zbog težine oboljenja (poremećaja u rastu i razvoju, dispnee, anemija, čestih infekcija, itd...) tip Herliz može dovesti do smrti u ranom detinjstvu (9). Letalan ishod veoma je čest i kod podtipa JEB sa piloričnom atrezijom (10).

Karakterističan nalaz kod JEB u usnoj duplji je prisustvo generalizovane gleđne hipoplazije koja je praćena velikim brojem karijesnih zuba (6). Nedostatak laminina-332 dovodi do degenerativnih promena na ameloblastima što uzrokuje formiranje jamica na površini zuba i dovodi do redukcije ukupne količine minerala u tkivu zuba (11). Kod JEB-H dolazi i do prekomernog bujanja granulacionog tkiva simetrično oko usta i nosa (1).

**Tabela 3.** Nova klasifikaciona šema za poznate JEB podtipove\*

Glavni tipovi JEB	Podtipovi JEB	Ciljni protein(i)
JEB Herliz(JEB-H)	-	Laminin-332
JEB, drugi(JEB-O)	JEB,non Herliz, generalizovana (JEB-nH gen)	Laminin-332; Kolagen tip 7
	JEB,non Herliz, lokalizovana(JEB-nH loc)	Kolagen tip 7
	JEB sa piloričnom atrezijom(JEB-PA)	$\alpha6\beta4$ integrin
	JEB, inversa(JEB-I)	Laminin-332
	JEB, late onset (JEB-lo)	?
	LOC sindrom(Zahvata larinks, prste i kožu)	Laminin-332 $\alpha3$ lanac

\*Preuzeto od Fine et al. (1)

### **1.2.3. Distrofična epidermolysis bullosa (DEB)**

Distrofična epidermolysis bullosa je podeljena na dva glavna podtipa. U zavisnosti od toga da li se nasleđuje autozomno dominantnim ili recesivnim putem razlikuju se dominantna distrofična epidermolysis bullosa (DDEB) i recesivna distrofična epidermolysis bullosa (RDEB) (1).

Oba podtipa, DDEB i RDEB, nastaju kao posledica mutacije na genu COL7A koji je odgovoran za sintezu kolagena tipa VII koji ulazi u sastav sidrenih fibrila. U zavisnosti od tipa mutacije zavisice ekspresija gena tj. podtip DEB (12). Bule se formiraju ispod nivoa lamine dense (13).

DDEB se karakteriše generalizovanim rekurentnim stvaranjem bula što sa godinama može postati lokalizovano (7). Zarastanje je praćeno stvaranjem ožiljaka. Na ekstremitetima mogu biti prisutne atrofične promene na noktima ili kompletan gubitak nokatne ploče. Druge sistemske promene uglavnom nisu prisutne osim promene na jednjaku (1, 5). Ovi pacijenti mogu imati relativno dobar kvalitet života (5).

RDEB je podeljena na dve podgrupe: RDEB Hallopeau-Siemens (RDEB-HS) i RDEB non Hallopeau-Siemens (RDEB-nHS). RDEB-HS je težak oblik bulozne epidermolize u kome dolazi do potpunog gubitka kolagena tipa VII i sidrenih fibrila (1).

RDEB se karakteriše izrazitim kožnim i sistemskim promenama. Bulozne promene prekrivaju velike površine kože i ožiljno zarastajući dovode do kontrakture zglobova i pseudosindaktilije. Zahvaćena je mukoza duž čitavog gastrointestinalnog trakta, a kao posledica inflamacije, gubitka krvi i malapsorpcije hrane dolazi do anemije i zaostajanja u fizičkom razvoju. Najčešće zbog nastanka bubrežnih komplikacija ili razvoja skvamoznog karcinoma dolazi do smrti pacijenta (5, 14).

**Tabela 4.** Nova klasifikaciona šema za poznate DEB podtipove\*

Glavni tipovi DEB	Podtipovi DEB	Ciljni protein(i)
DDEB	DDEB, generalizovana(DDEB-gen) DDEB, akralna(DDEB-ac) DDEB, pretibijalna(DDEB-Pt) DDEB, pruriginozna(DDEB-Pr) DDEB, zahvata samo nokte(DDEB-no) DDEB, bulozna dermoliza novorođenčadi(DDEB-BDN)	Kolagen tip 7
RDEB	RDEB, teška generalizovana(RDEB-sev gen) RDEB, druge generalizovane(RDEB-O) RDEB, inversa(RDEB-I) RDEB, pretibijalna(RDEB-Pt) RDEB, pruriginozna (RDEB-Pr) RDEB, centripetalis(RDEB-Ce) RDEB, bulozna dermoliza novorođenčadi(RDEB-BDN)	Kolagen tip 7

\*Preuzeto od Fine et al. (1)

#### **1.2.4. Kindler sindrom**

Kindler sindrom je autozomno recesivno oboljenje koje se karakteriše pojavom bula u detinjstvu nastalih usled mehaničke traume, pojavom poikilodermije, različitog stepena fotosenzitivnosti i difuzne atrofije kože. Mutacija je na genu KIND 1 koji je odgovoran za sintezu kindlina 1 (komponenta fokalnih kontakta keratinocita u epidermu). Rascep je na nivou dermo–epidermalog kontakta, naročito u keratinocitima bazalnog sloja. Neretko su u usnoj duplji prisutni gingivitis, periodontitis, heilitis i leukoplakija. Retko se javljaju distrofične promene na noktima, srastanje prstiju na rukama i nogama ili stenoza jednjaka i uretera (15-17).

### **1.3. Epidemiologija DEB**

Tačni podaci o prevalenciji i incidenciji nasledne epidermolysis bullose postali su dostupni nakon osnivanja Nacionalnog registra za epidermolysis bullosu (NEBR) u Sjedinjenim Američkim državama 1886 (1). Predmet istraživanja ove doktorske disertacije su pacijenti oboleli od DEB zbog brojnih intraoralnih i ekstraoralnih promena tj. težine oboljenja.

#### **Podaci o prevalenciji i incidenciji dobijeni pre osnivanja NEBR**

U Norveškoj je 1995. godine prevalencija DEB, RDEB i RDEB-HS je procenjena na 10, 2.3 i 0.7 pacijenata na milion stanovnika. U Japanu na osnovu podataka sakupljenih u 1983 godine na manje od 400 pacijenata prevalencija DDEB i RDEB je bila 0.11-0.15 i 0.15-0.20 po milionu stanovnika. U Hrvatskoj 1990. godine prevalencija RDEB-HS je iznosila 9.6 po milionu stanovnika.

Od 1947. godine do 1994. godine incidencija RDEB je procenjena na 5.6 po millionu živorođene dece.

U izveštaju iz Hrvatske iz 1990-te incidencija RDEB-HS je iznosila 19.2 po millionu živorođene dece ili 1:52 000 (1).

Incidencija DEB u Škotskoj prema H.M.Horn et al. (18) iz 1950. godine je iznosila najmanje 0.2 po millionu živorođene dece po godini.

#### **Podaci o prevalenciji i incidenciji dobijeni nakon osnivanja NEBR**

Ukupna prevalencija 1990. godine za sve nasledne bulozne epidermolize u Sjedinjenim američkim državama je iznosila 8.22 po milionu stanovnika. Prevalencija za DDEB i RDEB je redom bila 2.86 i 2.04 po milionu stanovnika (1) (Tabela 5).

Ukupna incidencija za sve nasledne bulozne epidermolize u Sjedinjenim američkim državama za period od 1986-1990 je iznosila 19.60 po milionu živorođene dece. Incidencija za DDEB i RDEB je redom bila 2.86 i 2.04 po milionu živorođene dece (1) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Prevalencija i incidencija DEB (na osnovu NEBR populacije)\*

DEB	Prevalencija <sup>1</sup>	Incidencija <sup>2</sup>
DDEB	0.99	2.86
RDEB	0.92	2.04
RDEB-HS	0.42	0.41
RDEB, drugi	0.49	1.63

\*Preuzeto od Fine et al. (1)

<sup>1</sup> EB pacijenti na milion stanovnika (1990)

<sup>2</sup>EB pacijenti po milionu živorodne dece (1986-1990)

Prema novijim podacima prevalencija u 2002-oj godini za DDEB i RDEB redom iznosi 1.49 i 1.35 po milionu stanovnika (19). Incidencija DDEB i RDEB za period od 1986 do 2002. godine redom je 2.02 i 3.05 po milionu živorodne dece (19).

U istraživanju sprovedenom 2012-te od strane Hernandez-Martín et al. (20) opisana je i prevalencija DEB u različitim oblastima (Tabela 6).

**Tabela 6.** Prevalencija epidermolysis bullosa dystrophica u različitim područjima\*

Zemlja	Prevalencija DEB (na 10 <sup>6</sup> stanovnika)
Grupa sa nižom prevalencijom:	
SAD	2.8
Nordijske zemlje	2.8
Japan	2.6
Severna Irska	3
Australija	4.3
Grupa sa višom prevalencijom:	
Škotska	20.4
Italija	6.2
Hrvatska	6.5
Španija	6.0

\*Preuzeto od Hernandez-Martín et al.

#### **1.4. Genetska osnova DEB**

Kolagen tip VII se nalazi u epitelu ljudske kože, epitelu rožnjače, zubima, sluzokoži gastrointestinalnog trakta, mozgu, placenti i pupčanoj vrpici (12, 21, 22). Kao posledica mutacije na genu COL7A1, koji je odgovoran za sintezu kolagena tip VII, dolazi do nastanka distrofičnih formi bulozne epidermolize.(8) Kod RDEB oblika usled nastanka besmislenih mutacija, mutacija koje pomeraju okvir čitanja, splajsing ili mutacija promenjenog smisla, prevremenog prekida translacije ili kombinacije nekih od mutacija značajno će biti redukovano ili potpuno izostati stvaranje proteina. Kod DDEB oblika najčešće dolazi do stvaranja izmenjenog proteina usled supstitucije glicina (12).

#### **1.5. Dijagnostika DEB**

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, načina transmisije i na osnovu dijagnostičkih testova. Dijagnostički testovi se dele na postnatalne i prenatalne. U postnatalne dijagnostičke metode spadaju imunofluorescentna metoda (IFM), transmisiona elektronska mikroskopija (TEM) i genetska analiza mutacija (23). Pomoću IFM i TEM moguće je odrediti nivo u koži na kome dolazi do "rascepa". IFM je za razliku od TEM-a jeftiniji dijagnostički test i lak za izvođenje. TEM je skuplji i zahteva da osoblje koje izvodi test ima dobro iskustvo sa ovakvim tipom dijagnostike. Konačno, analizom mutacije moguće je dobiti preciznu informaciju o načinu nasleđivanja i tipu mutacije, a takođe je neophodna za prenatalnu i preimplantacijsku dijagnostiku (4, 6, 24).

S'obzirom da lek za buloznu epidermolizu još uvek nije pronađen u porodicama kod kojih postoji rizik, prenatalna dijagnostika je obavezna. Uzorak se uzima iz horionskih čupica i amniona kako bi se analizirala fetalna DNK. Novija, skupa prenatalna dijagnostika koja se radi u malom broju centara u svetu, a preporučuje se kod roditelja koji već imaju dete obolelo od bulozne epidermolize je preimplantacijska genetska dijagnostika (PGD). Kod ove metode se genetski materijal embriona ispituje in vitro pre njegove implantacije u uterus (1).



## 1.6. Sistemske promene pacijenata obolelih od DEB

Od sistemskih promena kod pacijenata obolelih od DEB pored bula i ožiljaka koje se javljaju na koži i sluzokožama, postoje promene na gastrointestinalnom i urogenitalnom traktu, kao i oboljenja kardiovaskularnog, koštanozglobnog i mišićnog sistema. Kao najteža komplikacija može se javiti planocelularni karcinom.

### Promene na koži

Primarne lezije na koži uzrokovane oboljenjem su bule, milije, alopecija, distrofične promene na noktima ili potpuno odsustvo nokatne ploče (1). Milije su čvrste male papule koje se formiraju na mestima gde se bule i erozije ponavljaju.



Slika 2. Milije po koži lica kod DEB pacijenta

Nokti DEB pacijenata su zadebljali, žućkasto prebojeni i izmenjenog izgleda. Veoma često nisu prisutni.



Slika 3. Odsustvo nokatne ploče kod DEB pacijenta

Alopecija može biti lokalizovana ili difuzna. Nastaje kao posledica stvaranja ožiljnog tkiva i češće je prisutna kod recesivnog oblika distrofične bulozne epidermolize.

Sekundane lezije se ispoljavaju u vidu atrofije, stvaranja ožiljaka, srastanja prstiju, kontraktura mišićno zglobnog- sistema i pojave hipo i hiperpigmentovanih područja na koži (1).

### **Promene na oku**

Uglavnom su praćene bolom a retko su asimptomatske. Kada su posledica akutne inflamacije ili oštećenja površine oka kratkotrajnog su karaktera (infekcija konjunktive, "vodenaste oči", vezikule, bule i erozije na beonjači). Hronične promene na oku se javljaju u vidu ožiljnih promena na beonjači, sinblefarona, ankiloblefarona, ektopije, obliteracije suznog kanala ili panusnih formacija (keratitis površinski) (25-27).

Učestalost javljanja u odnosu na četiri osnovna tipa bulozne epidermolize je najveća kod recesivnog, a najmanja kod dominantnog oblika distrofične bulozne epidermolize (28, 29). Kao najčešća promena kod RDEB na oku se navodi ožiljna promena na beonjači koja nastaje kao posledica teških i ponovljenih oštećenja beonjače koja dovodi do nepravilne reepitelizacije (26, 27). Ređe dolazi do oštećenja vida jačeg stepena koje može dovesti do slepila.

### **Promene na gastrointestinalnom traktu**

Kod osoba obolelih od DEB mogu biti zahvaćeni skoro svi delovi gastrointestinalnog trakta izuzev jetre, pankreasa i žučne kese. Najteža i česta komplikacija koja se javlja kod ovih pacijenata, a naročito često kod RDEB podtipa, jeste suženje lumena jednjaka nastalo kao posledica stvaranja ožiljaka koje nekada može biti toliko izraženo da onemogućava pacijenta da proguta sopstvenu pljuvačku. Stenoza može zahvatiti nekoliko milimetara, a nekada više od deset centimetara dužine jednjaka. Zbog svega navedenog kod mnogih pacijenata su neophodne ponovljene balon dilatacije jednjaka, a u nekim slučajevima ishrana se odvija preko gastrostome. Kako bi se smanjila mogućnost povrede epitela jednjaka hranom i omogućila ishrana ovih pacijenata preporuka je da konzumiraju meku i pasiranu hranu uz upotrebu suplemenata.

Preveliki gubitak energije, proteina i krvi udružen sa hroničnom inflamacijom i oštećenjem tankog creva dovodi do malnutricije, anemije i zaostajanja u fizičkom razvoju.

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), hijatus hernija, ulkus, megakolon, divertikulumi, sindrom iritabilnog creva, hronična dijareja i opstipacija samo su neki od problema osoba obolelih od DEB (14, 27-31).

#### **Promene na urogenitalnom traktu**

Hidronefroza, hronična bubrežna insuficijencija, poststreptokokni glomerulonefritis, sekundarna amiloidoza i IgA nefropatija, kao i odložen pubertet najčešće se javljaju kod RDEB podtipa (27, 32-34).

#### **Promene na uhu**

Najčešće se manifestuju pojavom bula i erozija praćenih sekundarnom infekcijom na aurikuli i u spoljašnjem ušnom kanalu (27). Kao komplikacija može se javiti suženje spoljašnjeg ušnog kanala koje vodi ka postepenom gubitku sluha (27, 35, 36).

#### **Promene na nosu**

Izuzev prisustva erozija i krusta na koži i sluzokoži nosa ne postoje druge komplikacije (27, 37).

#### **Promene na traheji i larinksu**

Kod DEB pacijenata se uglavnom ne javljaju komplikacije na traheji i larinksu, za razliku od drugih tipova EB kao što je JEB-H gde mogu prouzrokovati i smrtni ishod novorođenčeta (27, 37).

#### **Promene na mišićno-skeletnom sistemu**

Pseudosindaktilija se primarno javlja kod RDEB podtipa bulozne epidermolize. Takođe je prisutna i kod drugih tipova EB, samo se javlja sa manjom učestalošću (1). Može se manifestovati već u prvoj godini života (38). Kao posledica čestog i ponovljenog javljanja bula dolazi do srastanja prstiju na rukama i nogama. Prvo se javlja u proksimalnim delovima interdigitalnih prostora da bi vremenom dovela do potpunog srastanja svih prstiju i formiranja maljičastog zadebljanja krajeva ekstremiteta u vidu čaure. Smanjena je manuelna sposobnost, otežan je hod i održavanje ravnoteže kod ovih pacijenata (1, 27, 38, 39). Da bi se očuvala funkcionalnost prstiju savetuju se nehirurške i česte hirurške intervencije (na svake dve godine) (1, 38, 40-42).



Osteopenija, osteoporoza, mišićno-skeletne kontrakture kolena, kuka i lakta takođe su neke od komplikacija sa kojima se suočavaju pacijenti oboleli od distrofične bulozne epidermolize (1, 38, 43).



Slika 4. Srasli prsti kod DEB pacijenta

### **Kardiomiopatija**

Kardiomiopatija se primarno javlja kod RDEB podtipa i može imati smrtni ishod. Različiti su uzroci nastanka: nedostatak mikroelemenata (selen, karnitin), hronična anemija, virusne infekcije, preopterećenost gvožđem usled čestih transfuzija (1, 38, 44, 45).

## **Infekcije**

Infekcije su uglavnom prisutne na koži, ređe se javljaju sistemski. Najčešći uzročnici su Staphylococcus aureus, Streptococcus i Candida, dok je Escherichia Coli češće izolovana iz rana na donjim ekstremitetima. Može dovesti do sepse i letalnog ishoda (1, 38).

## **Anemija**

Kao posledica hroničnog gubitka krvi, gvožđa i proteina preko promena na koži i sluzokoži dolazi do nastanka anemija. Ovome doprinose i smanjena eritropoeza, otežana ishrana i smanjena apsorpcija hrane iz tankog creva. Usled toga neophodna je adekvatna nadoknada gvožđa. Kod RDEB podtipa EB česte su i transfuzije krvi (1, 38, 46, 47).

**Depresija, psihički problemi usled narušenog fizičkog izgleda, otežan govor, nedostatak samopouzdanja, bolne rane, veća stopa razvoda** samo su neke od problema sa kojima se DEB pacijenti dodatno suočavaju (1, 38).

## **Karcinom kože**

Najteža komplikacija koja dovodi do smrtnog ishoda je skvamozni karcinom. On se javlja na mestima hroničnih ulceracija koje teško zarastaju i na mestima koja ponovljeno epitelizuju stvarajući ožiljke. Osim kože retko zahvata druga tkiva, ali je zabeleženo njegovo prisustvo na jeziku, tvrdom nepcu i jednjaku. Veoma je agresivan i rano daje metastaze (1, 38, 48-52).

Maligni melanom se najčešće javlja u ranom detinjstvu kod RDEB podtipa bulozne epidermolize (38).

## **1.7. Promene u usnoj duplji kod pacijenata obolelih od DEB**

Najčešće oralne promene su bule i erozije po sluzokoži, zatim milije, mikrostromija, ankiloglosija, smanjen vestibulum, odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika, hipoplazija gleđi i rana pojava karijesa na mlečnim i stalnim zubima. Kao najteža komplikacija može se razviti skvamozni oralni karcinom.

**Milije** se pretežno javljaju na koži u vidu malih belih cističnih promena, ali se mogu javiti i na sluzokoži. Pretpostavlja se da nastaju kao posledica “zarobljavanja” epitelnih ćelija usled čestog javljanja bula i čestih reepitelizacija (53-55). Mogu biti različite veličine, a najčešće su lokalizovane na mukozni tvrdog nepca. Frekvencija javljanja je najveća kod distrofičnog tipa EB. Prisutne su kod svih podtipova DEB osim kod generalizovanog obika RDEB. Pretpostavlja se da je razlog tome teško oštećenje sluzokože pacijenta zbog kog ih je nemoguće videti i kada su prisutne (1, 53, 55).

**Bule** se javljaju po celoj sluzokoži usne duplje uključujući i jezik i nisu ograničene na neko specifično područje (56). Kao najčešće mesto javljanja neki autori navode sluzokožu jezika (57). Ove subepitelne lezije mogu biti ispunjene seroznim ili hemoragičnim sadržajem i praćene perifernom inflamatornom reakcijom. Nakon rupturiranja ostaju erodovane površine po sluzokoži usne duplje koje imaju tendenciju fibroznog zarastanja (57, 58). U slučaju DDEB ređa je frekvencija njihovog javljanja i obično ponovljene epizode javljanja bula ne dovode do značajnih ožiljnih promene (53). Kod pacijenta obolelih od RDEB, naročito teške generalizovane forme, javlja se izrazita osetljivost na traumu oralne i perioralne mukoze. Neprekidno stvaranje bula i ponovljeni procesi reepitalizacije vode stvaranju velikih i brojnih ožiljaka koji narušavaju funkciju usne duplje i menjaju kvalitet života pacijenta (53, 56). Bule mogu nastati kao posledica mehaničkih ili hemijskih nadražaja (čvrsta i oštra hrana, kiseli napici, četkanje zuba,...) (53).



Slika 5. Bula lokalizovana na tvrdom nepcu pacijenta obolelog od DEB



Slika 6. Bula lokalizovana na vermilionu donje usne DEB pacijenta



**Mikrostomija** nastaje kao posledica intraoralnog i perioralnog ponovljenog javljanja bula (59, 60). Konstantna reepitelizacija i posledično stvaranje ožiljaka dovode do promene u anatomiji oralnih tkiva i smanjenja usnog otvora. Veličina redukcije zavisice od težine oboljenja. U svojim istraživanjima J.T.Wright et al su pokazali da kod generalizovane recesivne distrofične epidermolize ne postoji značajna pozitivna korelacija između povećanja usnog otvora i godina pacijenta (53). Mikrostomiju takodje uzrokuje gubitak vestibularnog prostora i oštećenje sfenomandibularnog ligamenta tokom erupcije drugih molara (61). Osim što otežava govor, gutanje i održavanje oralne higijene, ovakavo stanje usne duplje može značajno otežati stomatološki rad ili ga učiniti nemogućim za izvođenje u lokalnoj anesteziji. Neke od procedura koje mogu stvoriti bol pacijentu i/ili biti onemogućene usled izražene mikrostomije su: sprovođenje profilaktičkih mera, restorativne i endodontske procedure, ekstrakcije zuba, protetsko zbrinjavanje pacijenta, intubacija pacijenta, itd. S’druge strane stomatologu je smanjeno vidno polje i otežana manipulacija standardnim stomatološkim instrumenatima (53, 62).



Slika 7. Izražena mikrostomija kod pacijenta odolelog od DEB

**Odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika** nastaje kao posledica konstantne pojave bula i ožiljnih promena (53, 58, 59, 63).

**Ankiloglosija i obliteracija vestibuluma** su posledica traume sluzokože nastale tokom govora i ishrane (53, 61, 64). Obliteracija vestibuluma nekada može biti toliko velika da vestibulum zapravo i ne postoji jer su meka tkiva pripojena direktno ispod labijalnih površina zuba. Ovo je naročito izraženo kod osoba obolelih od generalizovane recesivne distrofične bulozne epidermolize i javlja se u ranom detinjstvu (53, 59, 61, 64-66).

Ankiloglosija dovodi do poremećaja u ishrani od najranijeg detinjstva. Već po rođenju se manifestuje kod najtežih oblika distrofične bulozne epidermolize i onemogućava dojenje (67). Kasnije otežava govor deteta i održavanje higijene usne duplje (63, 68, 69).

**Ožiljne promene i leukoplakija** se javljaju na sluzokoži obraza. Takodje su vidljive **izreckane i oštre ivice zuba** koje dodatno traumatizuju već osetljivu sluzokožu (70).



Slika 8. Atrofija jezičnog pokrivača

**Hipoplazija gleđi** se može javiti kod distrofičnog oblika EB. Kod nekih pacijenata obolelih od DDEB može se manifestovati i kao generalizovana hipoplazija gleđi, dok kod RDEB pacijenata se mogu videti lokalizovani oblici gleđne hipoplazije kao i naglašena neonatalna linija (1). Za razliku od Junkcijskog oblika EB gde se generalizovana gleđna hipoplazija javlja kod 100% pacijenata, kod DEB oblika se znatno redje javlja. Zabeležena je veća ali ne i statistički značajna razlika u odnosu na učestalost javljanja u zdravoj populaciji. Neki od razloga ređeg uočavanja defekata u gleđi kod DEB oblika EB mogu biti i otežan pristup za ispitivanje površine zuba kao posledica mikrostomije i smanjenog vestibuluma kao i karijes velikog broja zuba koji smanjuje broj površina zuba dostupnih za ispitivanje (59, 71, 72). Najčešće zahvaćeni zubi su sekutići u gornjoj vilici, očnjaci u donjoj vilici i prvi molari u gornjoj vilici. Pretpostavlja se da su baš ovi zubi najčešće zahvaćeni jer su pod najvećom genskom kontrolom (71).

**Oralni karcinom** se može javiti na mestima gde dolazi do česte i ponovljene epitelizacije. Izmenjeni imuni odgovor praćen nefunkcionalnim ćelijama ubicama (NK ćelije) kao i smanjena produkcija citokina doprinose akumulaciji supstanci koje su odgovorne za malignu transformaciju ćelije (1). Javlja se češće kod RDEB podtipa. Veoma je agresivan i rano metastazira. Rizik za nastanak karcinoma skvamoznih ćelija naglo raste sa godinama pacijenta (1, 38, 48, 73). Može se javiti na jeziku i imati smrtan ishod (59, 74, 75). Neki od autora pominju kao mesto javljanja tvrdo nepce i maksilarni sinus (76).

**Ortodontske nepravilnosti** su veoma česte kod DEB oblika a to su slabije razvijena gornja vilica, malpozicija zuba, teskoba, dubok i ukršten zagrižaj. Neke od ovih promena mogu nastati kao posledica hronične inflamacije i malnutricije (64). Jaka teskoba najverovatnije nastaje kao posledica nerazvijenih alveolarnih lukova usled generalizovanog zaostajanja u rastu i razvoju. Takodje, pretpostavlja se da smanjenje prostora usne duplje zbog ožiljnih promena na mekim tkivima može biti uzrok nastanka nekih od ortodontskih nepravilnosti (59). Naročito kod RDEB pacijenata kombinacija izmenjenog načina ishrane i stvaranja ožiljaka u orofacijalnoj regiji dovodi do nesrazmernog rasta gornje i donje vilice što utiče

na pojavu teskobe. Posledično dolazi do povećane akumulacije dentalnog plaka i povećanog rizika za nastanak karijesa i oboljenja potpornog aparata zuba (77, 78).



Slika 9. Obrnuti preklop i teskoba kod pacijenta obolelog od DEB

### **1.8. Oralno zdravlje i DEB**

Istraživanja veze oralnih oboljenja i DEB bila su usmerena na ispitivanje faktora koji bi uticali na rast i razvoj zuba, mineralnog sastava zuba kao i ispitivanje sastava i količine pljuvačke. Nijedna od brojnih studija nije dala statistički značajne rezultate koji bi dokazali da neki od ovih faktora utiču na pojavu učestalog karijesa kod osoba obolelih od DEB (1). To dalje ukazuje da promene na genima koje su odgovorne za ekspresiju kolagena VII ne dovode do poremećaja funkcije ameloblasta (1, 71). Gleđ DEB pacijenata je uobičajne debljine i prizmatične strukture. Neki od zuba pacijenata obolelih od RDEB imali su jače

izraženu neonatalnu liniju i hipoplastične jamice koje nisu bile vidljive klinički. Ovakve promene nisu zabeležene kod DDEB pacijenata. Ovo je dovedeno u vezu sa postnatalnim stresom uzrokovanim jakim traumom tkiva tokom rođenja i sa infekcijom. Ispitivani su i mineralni, proteinski, karbonatni i amino kiselinski sastav zuba pacijenata obolelih od DEB ali se ni on nije statistički značajno razlikovao od sastava zuba zdrave kontrolne grupe (79, 80).

Salivarni protok, pH i puferski kapacitet pljuvačke kod pacijenata obolelih od distrofične bulozne epidermolize nisu pokazali statistički značajnu razliku u odnosu na zdravu kontrolnu grupu (80-83). Wright et al su pronašli povećan nivo IgA, IgM, IgG, HSA i ukupnih salivarnih proteina kod RDEB podtipa. Ovo povećanje nije dovedeno u vezu sa imunim odgovorom već sa povećanim izlaskom seruma u pljuvačku kroz bule na oralnoj sluzokoži (80, 81).

Kod pacijenata obolelih od DEB iako ne dolazi do promene u strukturi i razvoju zuba, značajno je povećana učestalost javljanja karijesa (1, 59, 71, 80). Wright et al, su u svojoj studiji pokazali da kod RDEB pacijenata postoji povećan statistički značajan rizik za nastanak karijesa u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, za razliku od DDEB pacijenata gde statistička značajnost nije postojala. Takođe, ovim ispitivanjem je pokušano dokazivanje korelacije između defekata u gleđi, prisustva oralnih lezija, ankiloglosije, obliteracije vestibuluma i dentalnog karijesa, ali ona nije potvrđena (72). Ovo navodi na zaključak da se uzrok učestale pojave karijesa mora tražiti u drugim faktorima (53, 63, 64, 68, 82-85).

Harris et al, su našli ispitujući stanje oralnog zdravlja DEB pacijenta, statistički značajno veću učestalost javljanja karijesa kod pacijenata obolelih od DEB, kao i statistički značajno veće indekse stanja oralne higijene i stanja gingive (83). Ovi rezultati su slični rezultatima dobijenim u studiji sprovedenoj od strane Colovic et al, u kojoj su pacijenti oboleli od DEB imali statistički značajno veće indekse mekih i tvrdih naslaga i pojave gingivitisa (84).

Očuvanjem prirodne denticije smanjuje se mogućnost traume mekih tkiva usne duplje, omogućava se efikasna mastikacija, indirektno se smanjuje mogućnost traume sluzokože jednaka što je glavni uzrok stenoza, a time se omogućava bolja ishrana. Rana primena



preventivnih i profilaktičkih mera kod pacijenata obolelih od nasledne distrofične bulozne epidermolize se savetuje i predlaže kako bi se sprečila pojava karijesa na velikom broju zuba (1, 59, 61, 63, 64, 80). Zbog ograničenih mogućnosti izvođenja stomatoloških procedura uzrokovanih prirodom osnovne bolesti, sve ostale procedure izuzev onih koje su usmerene na očuvanje zdravlja zuba su neizvesne ili ih je uopšte nemoguće sprovesti (64, 68). U literaturi ne postoje studije koje se bave učinkom primene preventivnih mera na stanje oralnog zdravlja pacijenata obolelih od DEB.



Slika 10. Stanje oralnog zdravlja kod DEB pacijenta

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

**Radna hipoteza** istraživanja mogućnosti prevencije oralnih oboljenja kod dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica zasniva se na sledećim pretpostavkama:

- Stanje oralnog zdravlja dece obolele od DEB je statistički značajno lošije od odgovarajuće kontrolne grupe zdrave dece;
- Stanje oralnog zdravlja dece obolele od DEB se kontinuiranom i redovnom primenom stomatoloških preventivnih i profilaktičkih mera može značajno poboljšati (statistički značajno se mogu promeniti parametri stanja oralnog zdravlja);
  - Stanje zuba dece obolele od DEB se kontinuiranom i redovnom primenom stomatoloških preventivnih i profilaktičkih mera može značajno poboljšati;
  - Stanje oralne higijene dece obolele od DEB se kontinuiranom i redovnom primenom stomatoloških preventivnih i profilaktičkih mera može značajno poboljšati;
  - Stanje gingive dece obolele od DEB se kontinuiranom i redovnom primenom stomatoloških preventivnih i profilaktičkih mera može značajno poboljšati;
  - Primenom mera primarne, sekundarne i tercijarne prevencije se značajno može smanjiti mogućnost nastanka komplikacija oralnih oboljenja i poboljšati kvalitet života pacijenta;
- Promene orofacijalnog sistema koje su uzrokovane osnovnom bolešću predstavljaju otežavajući faktor za održavanje higijene usta i zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica;

Da bi se tačnost navedene hipoteze proverila postavljeni su sledeći **ciljevi istraživanja**:

- Utvrditi nivo znanja i mišljenja roditelja o primeni preventivnih i profilaktičkih mera u stomatologiji i kvalitetu stomatološke zaštite obolele dece;
- Na prvom pregledu registrovati i uporediti stanje mlečnih i stalnih zuba, stanje oralne higijene, i stanje gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe;
- Registrovati stanje mlečnih i stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na sva tri pregleda;
- Uporediti i utvrditi da li je značajno promenjeno stanje mlečnih i stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz sva tri pregleda u zavisnosti od sprovođenja preventivnih i profilaktičkih mera;
- Registrovati stanje oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na sva tri pregleda;
- Uporediti i utvrditi da li je značajno promenjeno stanje oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz sva tri pregleda u zavisnosti od sprovođenja preventivnih i profilaktičkih mera;
- Registrovati stanje gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na sva tri pregleda;
- Uporediti i utvrditi da li je značajno promenjeno stanje gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz sva tri pregleda u zavisnosti od sprovođenja preventivnih i profilaktičkih mera;
- Ispitati stanje i funkcionalnosti oralne sluzokože praćenjem promene intraoralnih i ekstraoralnih promena, kao i lokalizacije bula i ožiljaka kroz preglede.



### **3. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije je sprovedeno na Klinici za dečju i preventivnu stomatologiju, Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, u okviru centra za rad sa decom sa posebnim potrebama.

#### **3.1. Formiranje uzorka**

Istraživanjem je bilo predviđeno da se ispita do 25 pacijenta sa dijagnozom epidermolysis bullosa dystrophica koji žive sa roditeljima na teritoriji Srbije, i koji će činiti grupu A. Kontrolnu grupu B predstavljao je isti broj zdrave dece odgovarajućeg pola i uzrasta ( $\pm 6$  meseci), koji su odabirani po principu individualnog mečovanja, radi dobijanja što tačnijih i validnijih rezultata.

Inkluzioni kriterijumi:

- Pacijenti oboleli od epidermolysis bullosa dystrophica, uzrasta od jednog meseca do tridesetšest godina, oba pola;
- Pacijenti oboleli od epidermolysis bullosa dystrophica koja su se pojavili na svim kontrolnim pregledima predviđenim u toku studije;

Ekskluzioni kriterijum:

- Pacijenti oboleli od drugih tipova epidermolysis bullosa.

Nacionalni registar za epidermolysis bullosu u Srbiji još uvek nije ustanovljen. Prema podacima dobijenim od udruženja obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica (DEBRA Srbija) broj aktivnih članova udruženja obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica koji žive na teritoriji Srbije iznosi 25. Iako je prvi podatak dobijen od udruženja DEBRA bio da se uzrast pacijenata kreće u rasponu od 3 meseca do 21 godine, na stomatološkim pregledima na klinici se javilo još troje pacijenta koji su bili mlađi i stariji od navedenog

uzrasta. Kako je u pitanju retko i teško oboljenje, i ovi pacijenti su bili uključeni u studiju radi dobijanja što tačnijih podataka. U okviru studije pregledana su 24 pacijenta obolela od epidermolysis bullosa dystrophica.

### **3.2. Klinička ispitivanja**

Po dolasku pacijenata na Kliniku za dečju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, zainteresovanim roditeljima je bilo dato pisano objašnjenje istraživanja, dokument o saglasnosti za učestvovanje u istraživanju i upotrebi podataka dobijenih upitnikom i pregledom njihovog deteta u naučno – istraživačke svrhe. Nakon dobijanja pisane saglasnosti, roditeljima su dati **specijalno dizajnirani anketni upitnici** za potrebe ove studije na osnovu kojih se procenio nivo znanja i mišljenje roditelja o stomatološkoj zaštiti dece obolele od DEB (upitnici priloženi).

Zbog specifičnosti osnovnog oboljenja za potrebe ove studije morali su se specijalno dizajnirati upitnici, jer standardizovani upitnici ne bi mogli da obuhvate problematiku ovog oboljenja.

Dalja procedura podrazumevala je klinički pregled. Svaki pacijent je imao zakazan termin u okviru koga je bilo obezbeđeno dovoljno vremena kako bi se stomatološki pregled mogao obaviti polako, oprezno i pažljivo.

**3.2.1. Stanje oralnog zdravlja** je ispitivano inspekcijom i standardnim stomatološkim dijagnostičkim sredstvima (stomatološka sonda i ogledalce), prema kriterijumima SZO (86), a potom je registrovano pomoću odgovarajućih indeksa. Ovaj nalaz je potom zabeležen u posebno dizajniran pacijentov stomatološki karton.

*Stanje zuba* je registrovano pomoću Klein Palmerovog DMF indeksa, koji je kod nas prevedan kao KEP, posebno za mlečne (kep), a posebno za stalne zube (KEP) (86).

*Stanje oralne higijene* u mlečnoj denticiji bilo je određivano modifikovanim indeksima (plak indeks i indeks zubnog kamenca) po Greene-Vermillionu (87, 88). Količina dentalnog

plaka i zubnog kamenca je registrovana na bukalnim površinama 6 reprezentativnih zuba (sva četiri druga mlečna molara, gornji desni centralni sekutić i donji levi centralni sekutić). Za stalnu denticiju stanje oralne higijene je zabeleženo na osnovu pojednostavljenog plak indeksa i indeksa zubnog kamenca po Green-Vermillionu (OHI-S) (89).

U zavisnosti od dobijenih vrednosti za modifikovani i pojednostavljeni plak indeks i indeks zubnog kamenca, stanje oralne higijene je procenjivano kao dobro, korektno ili loše (90) :

Dobra oralna higijena: 0.3-0.6

Korektna oralna higijena: 0.7-1.8

Loša oralna higijena: 1.9-3.0

*Stanje gingive* ocenjivano je na osnovu inspekcije kao: zdrava gingiva (b.o.) ili gingivitis, u zavisnosti da li su joj promenjeni boja, oblik, veličina ili struktura. Zbog kompleksnosti osnovnog oboljenja nije bilo moguće koristiti neki od postojećih indeksa gingive. Kod pojedinih, starijih pacijenata obolelih od DEB tipa bolesti sve površine zuba u usnoj duplji nisu bile dostupne inspekciji, a proba sondom se nije mogla izvesti jer bi prouzrokovala pojavu novih bula u ustima pacijenta.

*Stanje oralne sluzokože* bilo je evidentirano na osnovu inspekcije usana, jezika, poda usne duplje, vestibuluma, plika i frenuluma, kao i mekog i tvrdog nepca i zabeleženo je u okviru specijalno dizajniranog obrasca u kartonu pacijenta. Evidentirane su bile i druge promene (prisustvo erozija, vezikula, bula, ulceracija, fistula, otoka, krusta...) kao i njihova lokalizacija na oralnoj sluzokoži.

*Mogućnost otvaranja usta* je merena kao rastojanje između gornje i donje granice vermilion gornje i donje usne pri maksimalno otvorenim ustima (53).

Mere primarne prevencije i profilaktičke mere bile su sprovedene kroz 3 kontrolna pregleda, na 6 meseci, u periodu od godinu i po dana i zabeležene su u stomatološki karton pacijenta.

Mere sekundarne i tercijarne prevencije su bile individualno sprovedene prema potrebama pacijenta, nezavisno od kontrolnih pregleda i takođe su evidentirane u njegov stomatološki karton.

Na prvom i ostalim kontrolnim pregledima bile su sprovedene profilaktičke mere, preventivne stomatološke mere i bio je dat savet o primeni preventivnih mera prema individualnim karakteristikama pacijenta.

### **3.2.2. Profilaktičke mere:**

1. Detekcija dentalnog plaka;
2. Ultrazvučno uklanjanje tvrdih zubnih naslaga;
3. Mašinsko uklanjanje mekih naslaga;
4. Zalivanje fisura;
5. Aplikacija visokokoncentrovanog laka fluoride.

Detekcija dentalnog plaka je izvršena Mira-2 ton tabletama. Iako bi za pacijente obolele od epidermolysis bullosa dystrophica bilo jednostavnije da je prebojavanje plaka izvršeno nekim od rastvora ili gelova za prebojavanje plaka, na tržištu nije bio registrovan nijedan proizvod izuzev tableta. Tablete su nakon žvakanja u ustima pacijenta prebojavale plak. Ultrazvučno uklanjanje tvrdih zubnih naslaga je obavljeno supragingivalno, malom frekvencijom aparata i pažljivo kako ne bi došlo do odvajanja epitela sluzokože. Mašinsko uklanjanje mekih naslaga je izvršeno kolenjakom sa malom glavom i malim brojem obrtaja. Fisure su zalivene glasonomernim ili kompozitnim zalivačima u zavisnosti od indikacije. Visokokoncentrovani fluoridi aplikovani su u formi laka jer lak omogućava brzu aplikaciju i ima kratko vreme sušenja.

### 3.2.3. Preventivne mere

Mere primarne prevencije:

1. Dati su saveti o pravilnom i redovnom održavanju oralne higijene (savet o tehnikama, frekvenciji, dužini pranja zuba);
2. Dat je savet o upotrebi različitih sredstava za održavanje oralne higijene;
3. Dat je savet o korigovanju načina ishrane;
4. Demonstrirane su vežbe za povećanje mogućnosti otvaranja usta;
5. Dat je savet o upotrebi hemioprofilaktičkih sredstava;
6. Dat je savet za olakšavanje tegoba nastalih kao posledica formiranja bula u usnoj duplji.

Saveti koji se odnose na tehniku pranja zuba davani su u zavisnosti od uzrasta, vrste denticije, stanja zuba i manualnih mogućnosti pacijenta, odnosno u skladu sa individualnim karakteristikama svakog pacijenta. Savetovano je da se najmanje dva puta dnevno peru zubi u odgovarajuće vreme (ujutru pre doručka i uveče pred spavanje). Ukoliko u toku dana pacijenti nisu u mogućnosti da operu zube nakon obroka, dat je savet da ispiraju usta vodom kako bi uklonili ostatke hrane. Pacijenti su obučavani kako da koriste osnovna i pomoćna sredstva za održavanje oralne higijene. Savetovana je upotreba hemioprofilaktičkih sredstava bez iritanasa i alkohola. Demonstrirano je pet vežbi koje pacijent može samostalno da izvodi kod kuće u cilju povećanja mogućnosti otvaranja usta i povećanja pokretljivosti jezika.

Mere sekundarne i tercijarne prevencije su uključivale sanaciju i ekstrakciju zuba.

### 3.3. Statistička analiza podataka

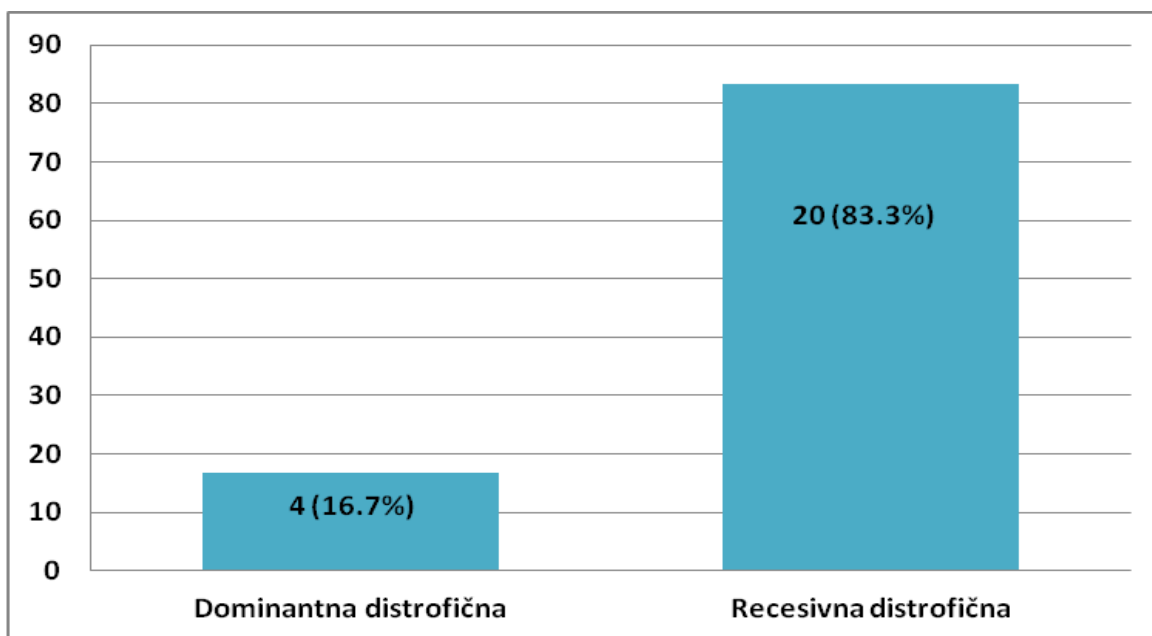
Kompletna statistička analiza je urađena u programu IBM SPSS verzija 21. Za deskripciju numeričkih kontinuiranih podataka je ukoliko imaju normalnu raspodelu korišćena aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ( $\bar{x} \pm sd$ ), a ukoliko ne ispunjavaju kriterijume normalnosti raspodele medijana i opseg vrednosti (med (min-max)). Normalnost raspodele je testirana matematičkim (koeficijent varijacije, skewness i kurtosis, Kolmogorov-Smirnov test i Shapiro Wilkov test) i grafičkim (histogram, Q-Q dijagram, detrendovani Q-Q dijagram, dijagram kutije) metodama. Učestalosti su prikazivane apsolutnim i relativnim brojem (n,%). Dve nezavisne grupe su poređene t testom ili Mann whitney testom u zavisnosti od raspodele numeričkih podataka. Za poređenje više od dve nezavisne grupe korišćeni su ANOVA ili Kruskal-Wallis test (numerički podaci sa normalnom raspodelom i numerički podaci bez normalne raspodele ili ordinalni podaci). Vezani uzorci ponovljenih merenja su testirani Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova ili McNemarovim testom (2 merenja, numerički i nominalni podaci), odnosno Friedmanovim ili Cochraine Q testom (3 merenja, numerički, ordinalni i nominalni podaci). Učestalosti su upoređivane Hi kvadrat testom ili Fišerovim testom tačne verovatnoće, u zavisnosti da li su numerička ograničenja za Hi kvadrat test ispunjena. Sve statističke analitičke metode su smatrane značajne na nivou  $p < 0.05$ .

## **4. REZULTATI**

### **4.1. Nivo znanja i mišljenje roditelja o stomatološkoj zaštiti dece obolele od DEB**

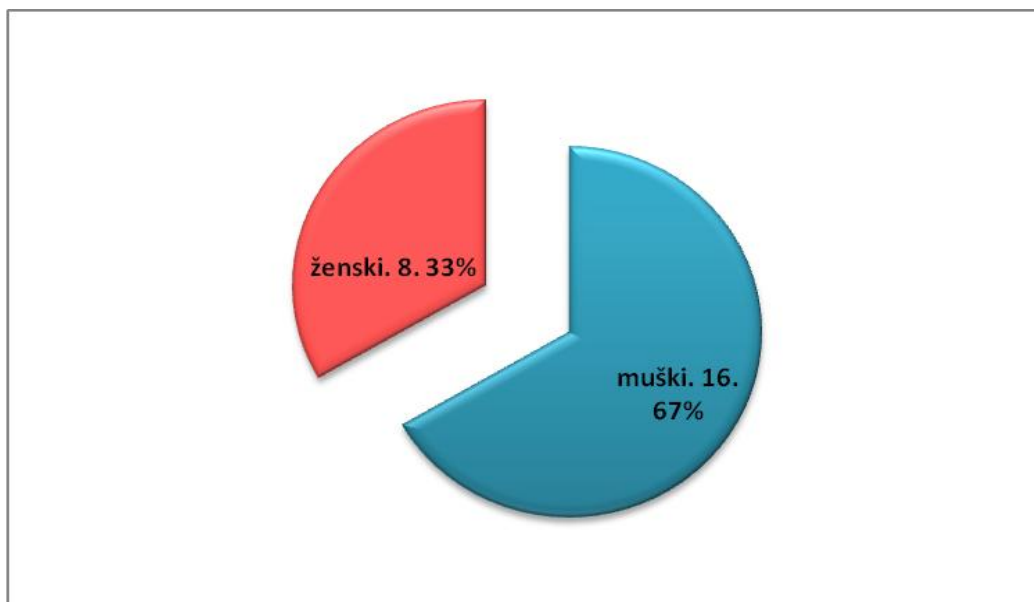
#### **4.1.1. Analiza Upitnika 1**

Od 24-oro pregledanih pacijenta sa DEB-om, 4 (16.7%) je imalo dominantan, a 20 (83.3%) recesivan oblik distrofične bulozne epidermolize (Grafikon 1).



**Grafikon 1.** Zastupljenost podtipova epidermolysis bullosa dystrophica u studiji

Od 24 pacijenta obolela od DEB njih 8 (33.0%) je bilo ženskog, dok je 16 (67.0%) muškog pola (Grafikon 2).



**Grafikon 2.** Zastupljenost muškog i ženskog pola pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u studiji

Rezultati prvog upitnika (Tabela 7) su pokazali, da su nakon dijagnostikovanja osnovnog oboljenja, samo 2 pacijenta (8.3%) bila upućena kod stomatologa, a 22 (91.7%) nije dobilo savet o prevenciji oralnih bolesti. Kao razlog dosadašnjih poseta stomatologu polovina (50.0%) ispitanika je navela preventivni pregled. Sedmoro (29.2%) pacijenata je odlazilo kod stomatologa samo kada bi se pojavio problem. Od preostalih 5 ispitanika, 4 (16.7%) je posećivalo stomatologa radi sprovođenja preventivnog pregleda i sanacije zuba, a 1 (4.2%) ispitanik je odlazio na kontrolne preglede i kada bi se pojavio neki problem. Svi roditelji su iskazali potrebu za stomatologom koji je obučen za rad sa decom obolelom od EB, jer kod 13 (54.1%) ispitanika stomatolog nije smeo da sprovede potrebnu intervenciju zbog nedovoljnog znanja i iskustva u radu sa ovim pacijentima. Da nema svog stomatologa, izjasnilo se 16 (66.7%) pacijenata.



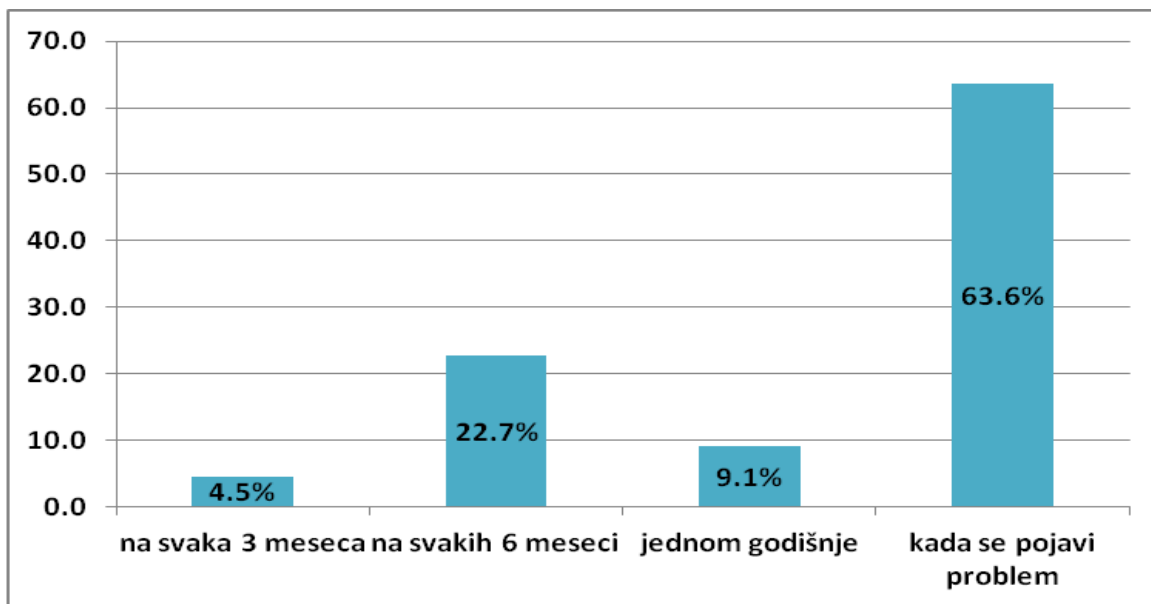
**Tabela 7.** Dosadašnja iskustva i mišljenje roditelja o stomatološkoj zaštiti dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica

Da li ste odmah po dijagnostikovanju osnovnog oboljenja bili upućeni kod stomatologa?	
Da	2 (8.3%)
Ne	22 (91.7%)
Navedite razloge dosadašnjih poseta stomatologu?	
Preventivni pregled	12 (50.0%)
Kada postoji problem	7 (29.2%)
Prenetivni pregled + kada postoji problem	4 (16.7%)
Kada postoji problem + kontrolni pregled	1 (4.2%)
Da li imate svog stomatologa?	
Da	8 (33.3%)
Ne	16 (66.7%)
Da možete da odaberete, kome biste se obratili za pomoć?	
Lekaru specijalisti obučenom za rad sa EB pacijentima	24 (100.0%)
Da li ste do sada kod nekog stomatologa doživeli neprijatnost u smisli da nije smeo da leči vaše dete zbog nedovoljnog znanja i iskustva u radu sa EB decom ?	
Da, stomatolog nije smeo da leči moje dete	13 (54.1%)
Ne	11 (45.8%)

#### 4.1.2. Analiza Upitnika 2

U okviru Upitnika 2 odgovore na pitanja je dalo 22 ispitanika. Dvoje roditelja pacijenata nije moglo da odgovori na većinu pitanja iz upitnika jer su u pitanju bile tek rođene bebe uzrasta 1 i 2 meseca, a anketa se odnosila na nivo znanja i navike u održavanju oralne higijene kao i u sprovođenju preventivnih mera. Iz navedenih razloga, oni nisu bili uključeni u anketu.

Na pitanje koliko često posećuju stomatologa, 16 pacijenata (72.7%) je odgovorilo da je neredovno odlazilo kod stomatologa. Njih 2 (9.1%) od 16 posećivalo je jednom godišnje stomatologa, a 14 (63.6%) samo kada se pojavi problem. Kod stomatologa je redovno odlazilo 6 (27.2%) ispitanika na svaka tri meseca ili šest meseci (Grafikon 3).



**Grafikon 3.** Učestalost poseta kod stomatologa pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica

Rezultati prvog dela upitnika 2 (Tab 8) su pokazali da je 10 pacijenata (45.5%) bilo informisano i obučeno od strane stomatologa o osnovnim tehnikama i dodatnim merama prevencije oralnog zdravlja. Za svakodnevno održavanje oralne higijene 14 ispitanika (63.6%) navelo je da koristi četkicu i pastu za zube, 7 (31.8%) koristi dodatno rastvor, a 1 (4.5%) ispitanik dodatno koristi i rastvor i konac za zube. Polovina ispitanika (50.0%) je izjavila da pere zube 2 puta dnevno, 5 (22.7%) više od 2 puta, a po 3 (13.6%) jednom dnevno ili ne svaki dan. Više od polovine obolele dece (63.6%) ne pere zube ujutru pre doručka i uveče pred spavanje, a kada nisu u mogućnosti da operu zube nakon obroka, isti broj pacijenata je ispirao usta vodom.

**Tabela 8.** Prvi deo rezultata upitnika 2 – Znanje i navike u održavanju oralne higijene

Stomatolog me je informisao i obučio o osnovnim tehnikama i dodatnim merama za prevenciju i očuvanje oralnog zdravlja mog deteta:	
Da	10 (45.5%)
Ne	12 (54.5%)
Za svakodnevno održavanje oralne higijene deteta koristite:	
Četkicu i pastu za zube	14 (63.6%)
Četkicu i pastu za zube + rastvore za ispiranje usta	7 (31.8%)
Četkicu i pastu za zube + rastvore za ispiranje usta + konac za zube	1 (4.5%)
Koliko često u toku dana dete pere zube:	
1x dnevno	3 (13.6%)
2x dnevno	11 (50.0%)
Više od 2x dnevno	5 (22.7%)
Ne pere svaki dan	3 (13.6%)
Da li dete pere zube u odgovarajuće vreme (ujutru, pre doručka i uveče neposredno pred odlazak u krevet)?	
Da	8 (36.4%)
Ne	14 (63.6%)
Ukoliko dete nije u mogućnosti da opere zube nakon obroka, da li ispere usta vodom?	
Da	14 (63.6%)
Ne	8 (36.4%)

Rezultati drugog dela upitnika 2 (Tabela 9) su pokazali da meku četkicu za zube koristi 63.6%, srednje tvdu 22.7%, a tvrdu 4.5% ispitanika. Da postoje četkice za zube različite tvrdoće, nisu znala 2 pacijenta (9.1%). Specijalne četkice za zube nije upotrebljavalo 17 ispitanika (77.3%). Pastu za zube sa fluorom je koristilo 68.2%, a bez fluora 31.8% pacijenata. Rastvore sa fluorom su koristila samo 2 (9.1%) pacijenta, a nijedan rastvor za ispiranje usta nije koristilo 14 ispitanika (63.6%). Takođe, niko od pacijenata obolelih od DEB nije koristio antiplak rastvor hlorheksidina.

**Tabela 9.** Drugi deo rezultata upitnika 2 – Znanje i navike u održavanju oralne higijene

Glava četkice koju dete koristi je:	
Mala	12 (54.1%)
Standardna	8 (36.4%)
Nije mi poznata veličina glave četkice	2 (9.1%)
Vlakna četkice koju dete koristi su:	
Meka	14 (63.6%)
Srednje tvrda	5 (22.7%)
Tvrda	1 (4.5%)
Nije mi poznata čvrstoća četkice	2 (9.1%)
Koliko često menjate četkicu za zube?	
Na svaka 2 do 3 meseca	14 (63.6%)
Na svakih 6 meseci	4 (18.2%)
Kada vlakna četkice više ne izgledaju lepo	4 (18.2%)
Da li koristite specijalne četkice za pranje zuba za površine zuba koje su teško dostupne?	
Da	5 (22.7%)
Ne	17 (77,3%)
Da li pasta kojom dete pere zube sadrži fluor?	
Da	15 (68.2%)
Ne	7 (31.8%)
Koji rastvor za ispiranje usta vaše dete koristi ?	
Rastvor fluora	2 (9.1%)
Rastvor hlorheksidina	0 (0.0%)
Prirodne rastvore na biljnoj osnovi	6 (27.3%)
Ne koristi rastvore	14 (63.6%)

Rezultati trećeg dela upitnika 2 (Tabela 10) su pokazali da niko od ispitanika nije koristio sredstva za identifikaciju plaka u cilju poboljšanja oralne higijene. Samo 1 obolelom (4.5%) su u ordinaciji bili aplikovani visokokoncentrovani preparati fluora. Što se tiče ishrane, 21 (95,5%) ispitanik ima više od 5 obroka dnevno, koji traju 20-30 minuta. Meku i pasiranu hranu konzumira čak 16 (72.7%) pacijenata, a 6 (27,3%) čvrstu ali ne i oštru hranu (čips, kokice, korica hleba i sl.), koja bi mogla da povredi oralnu sluzokožu. Polovina ispitanika unosi slatkiše tri i više puta dnevno. Visokoenergetske prirodne i veštačke suplemente sa

šećerom koristi 18 (81.8%) dece. Devetnaest pacijenata (86.4%) nije informisano o lekovima i suplementima koji ne sadrže šećere.

**Tabela 10.** Treći deo rezultata upitnika 2 – Profilaktičke mere i ishrana

Tokom prethodnih poseta stomatologu da li su detetu u stomatološkoj ordinaciji aplikovani visokokoncentrovani preparati fluora?	
Da	1 (4.5%)
Ne	20 (95.5%)
Da li koristite sredstva za identifikaciju plaka u cilju poboljšanja oralne higijene?	
Da	0 (0.0%)
Ne	22 (100.0%)
Da li ste informisani o lekovima i suplementima koji ne sadrže šećer ?	
Da	3 (13.6%)
Ne	19 (86.4%)
Koliko obroka dnevno ima dete ?	
3	0 (0.0%)
4	1 (4.5%)
5 i više puta	21 (95.5%)
Svaki obrok traje:	
10 minuta	0 (0.0%)
20-30 minuta	22 (100.0%)
Više od pola sata	0 (0.0%)
Hrana koju dete jede je :	
Čvrsta ali ne ostra ( kokice, čips, kora hleba...)	6 (27.3%)
Kombinacija meke i pasirane	16 (72.7%)
Koliko puta dnevno dete unosi slatkise?	
Jednom	0 (0.0%)
Dva puta	10 (45.5%)
Tri puta i više	11 (50.0%)
Ne jede slatkiše	1 (4.5%)
Da li vaše dete koristi visokoenergetske prirodne i veštačke suplemente u ishrani koji sadrže šećere:	
Da	18 (81.8%)
Ne	4 (18.2%)

## 4.2. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz preglede

### 4.2.1. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na I pregledu

Na prvom stomatološkom pregledu stanje zuba je evidentirano za 22 od ukupno 24 pacijenta koja su obolela od epidermolysis bullosa dystrophica. Kod 2 pacijenta na prvom pregledu nije bio prisutan nijedan mlečni zub i zato stanje zuba za njih nije moglo biti zabeleženo. Sa mlečnim zubima je bilo 6, sa stalnim 7, a sa mlečnim i stalnim zubima 9 pacijenata.

#### 4.2.1.1. Stanje mlečnih zuba – I pregled

Od 15 pacijenata sa prisutnim mlečnim zubima sve zdrave mlečne zube je imalo 2 pacijenta (13.33%), dok je obolele zube imalo 13 pacijenata (Kio= 86.67%).

Ukupno je pregledano 198 mlečnih zuba. Od toga, zdravih mlečnih zuba je bilo 114 (57.57%). Obolelih mlečnih zuba je bilo 84 odnosno 42,43% (Kiz= 42.43%), što znači da je skoro svaki drugi mlečni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 5.6 obolelih mlečnih zuba (Kip= 5.6) (Tabela 11).

**Tabela 11.** Stanje mlečnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
15	198	86.67%	42.43%	5.6

U strukturi **kep-a mlečnih zuba** od 84 obolela zuba bilo je svega 3 plombirana mlečna zuba ili 3.57%, isto toliko ekstrahovanih zuba – 3.75%, a najveći broj mlečnih zuba je bio sa nesaniranim karijesom – 78 ili 92.86% (Tabela 12) .

**Tabela 12.** Struktura kep-a mlečne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

<b>Struktura kep-a</b>	<b>Oboleli zubi n (%)</b>	<b>Značajnost <math>\chi^2</math></b>
<b>Karijesni zubi</b>	78 (92.86%)	<b>p&lt; 0.001*</b>
<b>Ekstrahovani zubi</b>	3 (3.57%)	
<b>Plombirani zubi</b>	3 (3.57%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Statističkom analizom strukture kepa-a mlečnih zuba, kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu statistički je značajno najviše bilo karijesnih zuba.

Od ukupnog broja karijesnih mlečnih zuba statistički značajno najviše je bilo zuba sa dubokim karijesom - 48 (KII= 61.54%), zatim 18 zuba sa komplikacijom karijesa (Kk= 23.08%) i najmanje zuba je bilo sa superficijalnim karijesom -12 (KI= 15.38%) (Tabela 13).

**Tabela 13.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na mlečnim zubima pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

<b>Tip karijesa</b>	<b>Karijesni zubi n (%)</b>	<b>Značajnost <math>\chi^2</math></b>
<b>KI</b>	12 (15.38%)	<b>p&lt; 0.001*</b>
<b>KII</b>	48 (61.54%)	
<b>Kk</b>	18 (23.08%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

### **Deskripcija broja zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu**

Na prvom pregledu medijana za ukupan broj zuba mlečne denticije je bila 12. Postojali su oboleli sa 1 zubom kao i oboleli sa maksimalnim brojem zuba u mlečnoj denticiji tj. 20 zuba. Medijana broja karijesnih zuba je iznosila 4. Bilo je DEB pacijenata koji nisu imali karijesne zube, a kod nekih se taj broj kretao do 18 karijesom zahvaćenih zuba. Medijana za broj ekstrahovanih i plombiranih je iznosila 0, maksimalan broj ekstrahovanih je bio 2, a plombiranih 3. Srednja vrednost kep-a je bila 4. Njegova minimalna vrednost je iznosila 0, a kretala se kod nekih pacijenata do 18. (Tabela 14)

**Tabela 14.** Deskripcija broja zuba mlečne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

I pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Mlečna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	12 (1-20)
	Broj zdravih zuba	6 (0-18)
	Broj karijesnih zuba	4 (0-18)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-2)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-3)
	kep	4 (0-18)

#### **4.2.1.2. Stanje stalnih zuba – I pregled**

Od 16 pacijenata sa prisutnim stalnim zubima sve zdrave zube je imalo 4 pacijenta (25.0%), dok je obolele zube imalo 12 pacijenata (Kio= 75.0%).

Pregledano je ukuno 312 stalnih zuba. Od toga, zdravih stalnih zuba je bilo 213 (68.27%). Obolelih stalnih zuba je bilo 99 odnosno 31,73% (Kiz= 31.73%), što znači da je svaki treći stalni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 6.19 obolelih stalnih zuba (Kip= 6.19) (Tabela 15).



**Tabela 15.** Stanje stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
16	312	75.0%	31.37%	6.19

U **strukturi KEP-a stalnih zuba** od 99 obolelih zuba statistički značajno najviše je bilo zuba sa nesaniranim karijesom –90 ili 90.91%, zatim samo 3 plombirana stalna zuba ili 3.03% i ekstrahovanih 6 zuba – 6.06% (Tabela 16) .

**Tabela 16.** Struktura KEP-a stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

Struktura KEP-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
Karijesni zubi	90 (90.91%)	<b>p &lt; 0.001*</b>
Ekstrahovani zubi	6 (6.06%)	
Plombirani zubi	3 (3.03%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih stalnih zuba najviše je bilo zuba sa dubokim karijesom - 36 (KII= 40.0%) ali statističke značajnosti nije bilo(Tabela 17).

**Tabela 17.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na stalnim zubima kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

Tip karijesa	Karijesni zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	24 (26.67%)	p=0.301
KII	36 (40.0%)	
Kk	30 (33.33%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

### **Deskripcija broja stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu**

U stalnoj denticiji medijana za ukupan broj zuba je bila 22.5. Postojali su oboleli sa 2 i sa 29 stalnih zuba. Srednja vrednost broja karijesnih zuba je bila 4, a maksimalan broj je iznosio 24. Za broj ekstrahovanih i plombiranih medijana je iznosila 0, maksimalan broj ekstrahovanih je bio 5, a plombiranih 2. Medijana KEP-a je bila 5 i maksimalno se vrednost kretala kod nekih obolelih do 24 (Tabela18).

**Tabela 18.** Deskripcija broja zuba stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na prvom pregledu

<b>I pregled</b>	<b>Tip denticije</b>	<b>Srednja vrednost</b>
		Stalna denticija
	Ukupan broj zuba	22.5 (2-29)
	Broj zdravih zuba	14 (0-27)
	Broj karijesnih zuba	4 (0-24)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-5)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-2)
	kep	5 (0-24)

### **4.2.2. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na II pregledu**

Na drugom stomatološkom pregledu stanje zuba je evidentirano za ukupno 24 pacijenta koja su obolela od epidermolysis bullosa dystrophica. Sa mlečnim zubima je bilo 8, sa stalnim 7, a sa mlečnim i stalnim zubima 9 pacijenata.

#### 4.2.2.1. Stanje mlečnih zuba – II pregled

Od 17 pacijenata sa prisutnim mlečnim zubima sve zdrave mlečne zube je imalo 4 pacijenta (23.53%) , dok je obolele zube imalo 13 pacijenata (Kio= 76.47%).

Ukupno je pregledano 207 mlečnih zuba. Od toga, zdravih mlečnih zuba je bilo 119 (57.49%). Obolelih mlečnih zuba je bilo 88 odnosno 42,51% (Kiz= 42.51%) što znači da je skoro svaki drugi mlečni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 5.18 obolelih mlečnih zuba (Kip= 5.18) (Tabela 19).

**Tabela 19.** Stanje mlečnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
17	207	76.47%	42.51%	5.18

U **strukturi kep-a mlečnih zuba** od 88 obolelih zuba bilo je 13 plombiranih mlečnih zuba ili 14.77%, 24 ekstrahovanih zuba – 27.27%, a statistički značajno najveći broj mlečnih zuba je bio sa nesanimiranim karijesom – 51 ili 57.95% (Tabela20) .

**Tabela 20.** Struktura kep-a mlečne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

Struktura kep-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
<b>Karijesni zubi</b>	51 (57,95%)	<b>p&lt; 0.001*</b>
<b>Ekstrahovani zubi</b>	24 (27,27%)	
<b>Plombirani zubi</b>	13(14,77%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih mlečnih zuba statistički značajno najviše je bilo zuba sa dubokim karijesom - 35 (KII= 68.63%), zatim 10 zuba (KI= 19.61%) sa superficijalnim karijesom, a sa komplikacijom karijesa je bilo najmanje zuba -6 (Kk= 11.76%) (Tabela 21).

**Tabela 21.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na mlečnim zubima kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

Tip karijesa	Karijesni zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	10 (19.61%)	<b>p &lt; 0.001*</b>
KII	35 (68.63%)	
Kk	6 (11.76%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

**Deskripcija broja mlečnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu**

Na drugom pregledu srednja vrednost za ukupan broj zuba mlečne denticije je iznosila 12. Postojali su oboleli sa 1 zubom i sa maksimalnim brojem zuba u mlečnoj denticiji - 20. Kod jednog pacijenta ekstrahovani su svi preostali radiksi mlečne denticije između prvog i drugog pregleda i on je imao minimalan broj zuba u mlečnoj denticiji tj. 0 na drugom pregledu. Srednja vrednost broja karijesnih, ekstrahovanih i plombiranih zuba je iznosila 0. Kod pojedinih pacijenata maksimalna vrednost karijesnih zuba je bila 12, ekstrahovanih 8, a plombiranih 4 zuba. Medijana za kep je iznosila 4. Postojali su pacijenti kod kojih je kep vrednost iznosila 19, što je i bila maksimalna vrednost u drugom pregledu u mlečnoj denticiji (Tabela 22).

**Tabela 22.** Deskripcija broja zuba mlečne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

II pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Mlečna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	12 (0-20)
	Broj zdravih zuba	4 (0-18)
	Broj karijesnih zuba	0 (0-12)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-8)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-4)
	kep	4 (0-19)

#### 4.2.2.2. Stanje stalnih zuba – II pregled

Od 16 pacijenata sa prisutnim stalnim zubima sve zdrave zube je imalo 3 pacijenta (18.75%) , dok je obolele zube imalo 13 pacijenata (Kio= 81.25%).

Pregledano je ukuno 329 stalnih zuba. Od toga, zdravih stalnih zuba je bilo 216 (65.65%). Obolelih stalnih zuba je bilo 113 odnosno 34.37% (Kiz=34.37 %), što znači da je skoro svaki treći stalni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 7.06 obolelih stalnih zuba (Kip= 7.06) (Tabela 23).

**Tabela 23.** Stanje stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
16	329	81.25%	34.37%	7.06

U **strukturi KEP-a stalnih zuba** od 113 obolelih zuba, statistički značajno najveći broj stalnih zuba je bio sa nesaniranim karijesom – 84 ili 74.34% , zatim je bilo 17 plombiranih stalnih zuba ili 15.04%, a ekstrahiranih 12 zuba –10.62%, (Tabela 24).

**Tabela 24.** Struktura KEP-a stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

Struktura KEP-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost
<b>Karijesni zubi</b>	84 (74.34%)	<b>p&lt; 0.001</b> *
<b>Ekstrahovani zubi</b>	12 (10.62%)	
<b>Plombirani zubi</b>	17 (15.04%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih stalnih zuba najviše je bilo zuba sa komplikacijom karijesa - 33 (Kk= 39.29%), ali nije bilo statističke značajnosti (Tabela 25).

**Tabela 25.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na stalnim zubima kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

Tip karijesa	Karijesni zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	22 (26.19%)	p=0.331
KII	29 (34.52%)	
Kk	33 (39.29%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

**Deskripcija broja stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu**

U stalnoj denticiji srednja vrednost za ukupan broj zuba je iznosila 23. Medijana za broj karijesnih zuba je bila 2.5. Postojali su pacijenti koji nisu imali karijesne zube i pacijent koji je imao 24 zuba zahvaćena karijesom. Srednja vrednost za broj ekstrahovanih i plombiranih zuba je iznosila 0, maksimalna vrednost kod nekih DEB pacijenata za ekstrahovane je bila 7, a za plombirane 6. Medijana za KEP je iznosila 6, a njegova najveća vrednost kod pojedinih pacijenata iznosila 24 (Tabela 26).

**Tabela 26.** Deskripcija broja zuba stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na drugom pregledu

II pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Stalna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	23 (6-29)
	Broj zdravih zuba	12.5 (0-26)
	Broj karijesnih zuba	2.5 (0-24)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-7)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-6)
	kep	6 (0-24)

#### 4.2.3. Stanje zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na III pregledu

Na trećem stomatološkom pregledu stanje zuba je evidentirano za ukupno 24 pacijenta koja su obolela od epidermolysis bullosa dystrophica. Sa mlečnim zubima je bilo 8, sa stalnim 10, a sa mlečnim i stalnim zubima 6 pacijenata.

##### 4.2.3.1. Stanje mlečnih zuba – III pregled

Od 14 pacijenata sa prisutnim mlečnim zubima sve zdrave mlečne zube je imalo 4 pacijenta (28.57%), dok je obolele zube imalo 10 pacijenata (Kio= 71.43%).

Ukupno je pregledano 193 mlečnih zuba. Od toga, zdravih mlečnih zuba je bilo 122 (63.21%). Obolelih mlečnih zuba je bilo 71 odnosno 36.79% (Kiz= 36.79%) što znači da su svaki drugi ili svaki treći mlečni zub bili zahvaćeni karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 5.07 obolelih mlečnih zuba (Kip= 5.07) (Tabela 27).

**Tabela 27.** Stanje mlečnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
14	193	71.43%	36.79%	5.07

U **strukturi kep-a mlečnih zuba** od 71 obolelog zuba statistički značajno najviše je bilo zuba sa nesanimiranim karijesom – 36 ili 50.70%, zatim 21 mlečni zub je bilo plombiran ili 29.58% i 14 zuba je bilo ekstrahovano – 19.72% (Tabela 28) .

**Tabela 28.** Struktura kep-a mlečne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

Struktura kep-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
Karijesni zubi	36 (50.70%)	<b>p=0.005*</b>
Ekstrahovani zubi	14 (19.72%)	
Plombirani zubi	21 (29.58%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih mlečnih zuba statistički značajno najviše je bilo zuba sa dubokim karijesom - 23 (KII=63.89%), zatim 7 zuba (KI=19.44%) sa superficijalnim karijesom, a sa komplikacijom karijesa je bilo najmanje zuba - 6 (Kk=16.67%) (Tabela 29).

**Tabela 29.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na mlečnim zubima kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

Tip karijesa	Karijesno oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	7 (19.44%)	<b>p=0.001*</b>
KII	23 (63.89%)	
Kk	6 (16.67%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

#### **Deskripcija broja mlečnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu**

Na trećem pregledu medijana za ukupan broj zuba mlečne denticije je bila 13.5. Postojali su oboleli sa 1 zubom kao i oboleli sa maksimalnim brojem zuba u mlečnoj denticiji tj. 20 zuba. Srednja vrednost za broj karijesnih, ekstrahovanih i plombiranih zuba je iznosila 0, a maksimalna vrednost kod pojedinih pacijenata za karijesom zahvaćene zube je iznosila 13, ekstrahovane 7, a plombirane 6. Medijana kep-a je iznosila 3 sa maksimalnom vrednošću od 19 (Tabela 30).



**Tabela30.** Deskripcija broja zuba mlečne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

III pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Mlečna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	13.5 (1-20)
	Broj zdravih zuba	8.5 (0-20)
	Broj karijesnih zuba	0 (0-13)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-7)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-6)
	kep	3 (0-19)

#### 4.2.3.2. Stanje stalnih zuba – III pregled

Od 16 pacijenata sa prisutnim stalnim zubima sve zdrave zube je imalo 2 pacijenta (12.5%), dok je obolele zube imalo 14 pacijenata (Kio= 87.5%).

Pregledano je ukuno 348 stalnih zuba. Od toga, zdravih stalnih zuba je bilo 228 (65.52%). Obolelih stalnih zuba je bilo 120 odnosno 34.48% (Kiz=34.48%), što znači da je skoro svaki treći stalni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 7.5 obolelih stalnih zuba (Kip= 7.5) (Tabela 31).

**Tabela 31.** Stanje stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
16	348	87.5%	34.48%	7.5

U **strukturi KEP-a stalnih zuba** od 120 obolelih zub, statistički značajno najviše je bilo zuba sa nesaniranim karijesom - 80 (66.67%), zatim je bilo 23 plombiranih stalnih zuba ili 19.17% i ekstrahovanih 17 zuba –14.17%, a (Tabela 32).

**Tabela 32.** Struktura KEP-a stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

Struktura KEP-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
Karijesni zubi	80 (66.67%)	p< 0.001*
Ekstrahovani zubi	17 (14.17%)	
Plombirani zubi	23 (19.17%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih stalnih zuba najviše je bilo zuba sa komplikacijom karijesa - 29 (Kk= 36.25%), ali nije bilo statističke značajnosti (Tabela 33).

**Tabela 33.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na stalnim zubima kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

Tip karijesa	Karijesni zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	24 (30.0%)	p=0.789
KII	27 (33.75%)	
Kk	29 (36.25%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

#### **Deskripcija broja stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu**

Srednja vrednost broja karijesom zahvaćenih zuba je bila 3, a postojao je i pacijent sa 24 nesanirana karijesna zuba što predstavlja i maksimalnu vrednost u stalnoj denticiji. Srednja vrednost za broj ekstrahovanih i plombiranih zuba je iznosila 0, maksimalna vrednost kod pojedinih pacijenata za ekstrahovane je bila 7, a za plombirane 6. Medijana KEP-a je iznosila 6 (Tabela 34).

**Tabela 34.** Deskripcija broja zuba stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na trećem pregledu

III pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Stalna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	23.5 (7-29)
	Broj zdravih zuba	14 (0-26)
	Broj karijesnih zuba	3 (0-24)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-7)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-6)
	kep	6 (0-24)

### 4.3. Stanje zuba pacijenata zdrave kontrolne grupe na I pregledu

Na prvom stomatološkom pregledu stanje zuba je evidentirano za 22 od ukupno 24 pacijenta mečovane kontrolne grupe. Dvoje pacijenata nisu imali na prvom pregledu zube jer su još bili bebe i zato stanje zuba kod njih nije moglo biti zabeleženo. Sa mlečnim zubima je bilo 6, sa stalnim 10, a sa mlečnim i stalnim zubima 6 pacijenata.

#### 4.3.1. Stanje mlečnih zuba – I pregled

Od 12 pacijenata sa prisutnim mlečnim zubima sve zdrave mlečne zube je imalo 4 pacijenta (33,33%), dok je obolele zube imalo 8 pacijenata (Kio= 66,67%).

Ukupno je pregledano 190 mlečnih zuba. Od toga, zdravih mlečnih zuba je bilo 155 (81.58%). Obolelih mlečnih zuba je bilo 35 odnosno 18.42 % (Kiz= 18.42%), što znači da je svaki peti ili šesti mlečni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 2.92 obolelih mlečnih zuba (Kip= 2.92) (Tabela 35).

**Tabela 35.** Stanje mlečnih zuba pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
12	190	66.67%	18.42%	2.92

U **strukturi kep-a mlečnih zuba** od 35 obolelih zuba statistički značajno najviše je bilo zuba sa nesaniranim karijesom – 31 ili 88.57%, a plombiranih 4 mlečna zuba ili 11.43%. Nijedan zub nije bio ekstrahovan (Tabela 36).

**Tabela 36.** Struktura kep-a mlečne denticije kod pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Struktura kep-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
Karijesni zubi	31 (88.57%)	<b>p&lt;0.001*</b>
Ekstrahovani zubi	0 (0.0%)	
Plombirani zubi	4 (11.43%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih mlečnih zuba pojavila se granična ali statistički značajna razlika i najviše zuba je bilo sa sa superficijalnim karijesom – 17 (KI= 54.84%), zatim dubokim karijesom – 11 (KII= 35.48%), a sa komplikacijom karijesa najmanje zuba - 3 (Kk= 9.68%) (Tabela 37).

**Tabela 37.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na mlečnim zubima kod pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Tip karijesa	Karijesni zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	17 (54.84%)	<b>p=0.008</b>
KII	11 (35.48%),	
Kk	3 (9.68%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

**Deskripcija broja zuba mlečne denticije pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu**

Na prvom pregledu medijana za ukupan broj zuba mlečne denticije je bila 12. Postojali su oboleli sa 6 zuba kao i oboleli sa maksimalnim brojem zuba u mlečnoj denticiji tj. 20 zuba. Medijana broja karijesnih zuba je iznosila 0.5. Bilo je pacijenata koji nisu imali karijesom zahvaćene zube, a kod nekih se taj broj kretao do 9 karijesom zahvaćenih zuba. Medijana za broj ekstrahovanih i plombiranih je iznosila 0, maksimalan broj ekstrahovanih je bio 0, a maksimalan broj plombiranih 2. Srednja vrednost kep-a je bila 1. Njegova minimalna vrednost je iznosila 0 a kretala se kod nekih pacijenata do 9 (Tabela 38).

**Tabela 38.** Deskripcija broja zuba mlečne denticije kod pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

I pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Mlečna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	12 (6-20)
	Broj zdravih zuba	12 (6-20)
	Broj karijesnih zuba	0.5 (0-9)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-0)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-2)
	kep	1 (0-9)

#### 4.3.2. Stanje stalnih zuba – I pregled

Od 16 pacijenata sa prisutnim stalnim zubima sve zdrave stalne zube je imalo 7 pacijenata (43.75%), dok je obolele zube imalo 9 pacijenata (Kio= 56.25%).

Ukupno je pregledano 320 stalnih zuba. Od toga, zdravih stalnih zuba je bilo 290 (90.62%). Obolelih stalnih zuba je bilo 30 odnosno 9.37% (Kiz= 9.37%), što znači da je svaki deseti stalni zub bio zahvaćen karijesom ili komplikacijom karijesa. U proseku je svaki pacijent imao po 1.87 obolelih stalnih zuba (Kip= 1.87) (Tabela 39).

**Tabela 39.** Stanje stalnih zuba pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Broj pacijenata	Broj zuba	Kio	Kiz	Kip
16	320	56.25%	9.37%	1.87

U **strukturi KEP-a stalnih zuba** od 30 obolelih zuba statistički značajno najveći broj stalnih zuba je bio sa nesaniranim karijesom – 21 ili 70%, zatim 8 stalnih zuba je plombirano ili 26.67%, a 1 zub je ekstrahovan – 3.33% (Tabela 40) .

**Tabela 40.** Struktura KEP-a stalne denticije kod pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Struktura KEP-a	Oboleli zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
Karijesni zubi	21 (70.0%)	<b>p&lt;0.001*</b>
Ekstrahovani zubi	1 (3.33%)	
Plombirani zubi	8 (26.67%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

Od ukupnog broja karijesnih stalnih zuba statistički značajno je bilo najviše zuba sa sa superficijalnim karijesom – 12 (KI=57.14%), zatim dubokim karijesom – 8 (KII= 38.10%), a sa komplikacijom karijesa samo 1 zub - (Kk=4.76%) (Tabela41).

**Tabela 41.** Kvalitativna analiza nesaniranog karijesa na stalnim zubima kod pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Tip karijesa	Karijesni zubi n (%)	Značajnost $\chi^2$
KI	12 (57.14%)	<b>p=0.012*</b>
KII	8 (38.10%)	
Kk	1 (4.76%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\chi^2$  - X<sup>2</sup> test

#### **Deskripcija broja zuba stalne denticije pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu**

U stalnoj denticiji medijana za ukupan broj zuba je bila 12. Postojali su pacijenti sa 2 i sa 28 stalnih zuba. Srednja vrednost broja karijesnih zuba je bila 0, a maksimalan broj je iznosio 7. Za broj ekstrahovanih i plombiranih medijana je iznosila 0, maksimalan broj ekstrahovanih je bio 1, a maksimalan broj plombiranih 3. Medijana KEP-a je bila 0 i maksimalno se vrednost kretala kod nekih pacijenata do 8 (Tabela 42).

**Tabela 42.** Deskripcija broja zuba stalne denticije kod pacijenata zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

I pregled	Tip denticije	Srednja vrednost
	Mlečna denticija	med (min-max)
	Ukupan broj zuba	12 (2-28)
	Broj zdravih zuba	8.50 (2-28)
	Broj karijesnih zuba	0 (0-7)
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-1)
	Broj plombiranih zuba	0 (0-3)
	kep	0 (0-8)



#### 4.4. Poređenje stanja zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Nije bilo statistički značajne razlike između obolele i kontrolne grupe u uzrastu, polu i denticiji ( $p=0.984$ ,  $p=1.000$ ,  $p=0.569$ ). Osoba muškog pola je bilo 16 (66.7%), a osoba ženskog 8 (33.3%). U oboleloj grupi 6 pacijenata (27.3%) je bilo sa mlečnom denticijom, 7 (31.8%) sa stalnom i 9 (40.9%) sa mešovitom. U kontrolnoj grupi po 6 pacijenata (27.3%) je imalo mlečnu i mešovitu denticiju, a 10 stalnu (45.5%). U ispitivanju broja zuba na prvom pregledu nisu bila uključena 2 obolela pacijenta (bebe) koja još nisu dobila zube (Tabela 43).

**Tabela 43.** Uzrast, pol i denticija u oboleloj i kontrolnoj grupi ispitanika

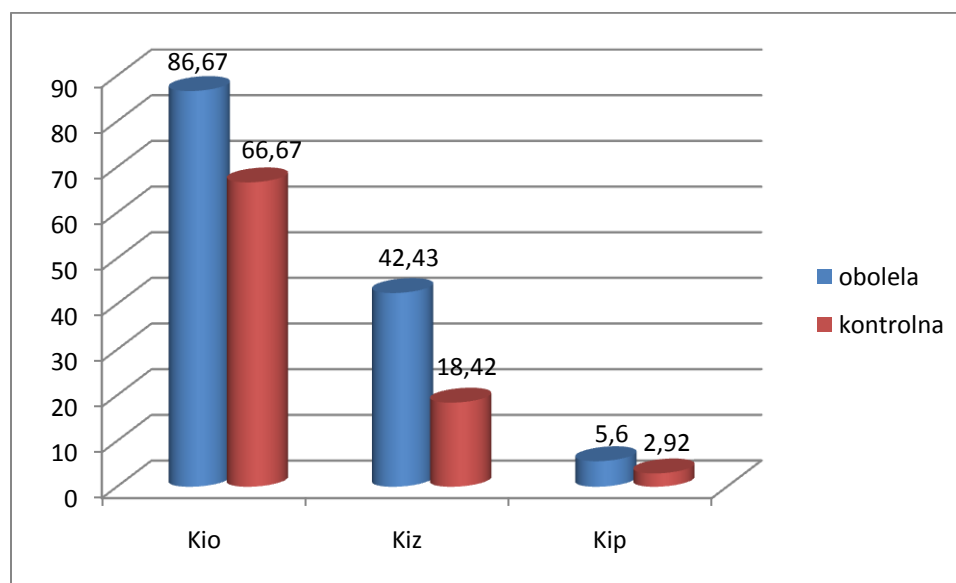
Uzrast, pol i denticija		Obolela grupa Med (min-max) Srednja vrednost $\pm$ SD n=24	Kontrolna grupa Med (min-max) Srednja vrednost $\pm$ SD n=24	P
Uzrast		8 (0.1-36) 9.55 $\pm$ 8.01	8 (0.1-36) 9.52 $\pm$ 8.04	0.984 $\ddagger$
Pol	Muški	16 (66.7%)	16 (66.7%)	1.000 $^{\circ}$
	Ženski	8 (33.3%)	8 (33.3%)	
Denticija	Mlečna	6 (27.3%)	6 (27.3%)	0.569 $^{\circ}$
	Mešovita	9 (40.9%)	6 (27.3%)	
	Stalna	7 (31.8%)	10 (45.5%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\ddagger$  Mann Whitney U test  $^{\circ}$  Pearsons Chi-Square tes

#### 4.4.1. Stanje mlečnih zuba

Svaki pacijent zdrave kontrolne grupe je u proseku imao 2.92 obolela mlečna zuba , za razliku od obolele grupe gde je svaki pacijent imao 5.6 obolelih mlečnih zuba (kip). U mlečnoj denticiji kod zdravih pacijenata kontrolne grupe svaki peti ili šesti zub je bio zahvaćen karijesom, za razliku od obolele grupe gde je svaki drugi zub oboleo. Dvostruko više obolelih mlečnih zuba je bilo prisutno kod pacijenata obolelih od DEB (kiz). Takođe i viši karijes indeks osoba za 20% u oboleloj grupi govori o većoj rasprostranjenosti karijesa i zastupljenosti osoba sa obolelim zubima u populaciji dece sa DEB (kio) (Grafikon 4).

Statistički značajno najviše je bilo karijesno obolelih zuba u obe grupe ( $p < 0.001$ ), ali je razlika postojala u zastupljenosti tipa karijesa. U kontrolnoj zdravoj grupi statistički je značajno najviše bilo superficijalnog karijesa KI (granična vrednost,  $p = 0.008$ ) za razliku od obolele grupe gde je značajno više bio zastupljen duboki tip karijesa KII ( $p < 0.001$ ).



**Grafikon 4.** Učestalost oboljevanja zuba (Kio, Kiz, Kip) između obolele i kontrolne grupe u mlečnoj denticiji

**Poređenje stanja zuba mlečne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu**

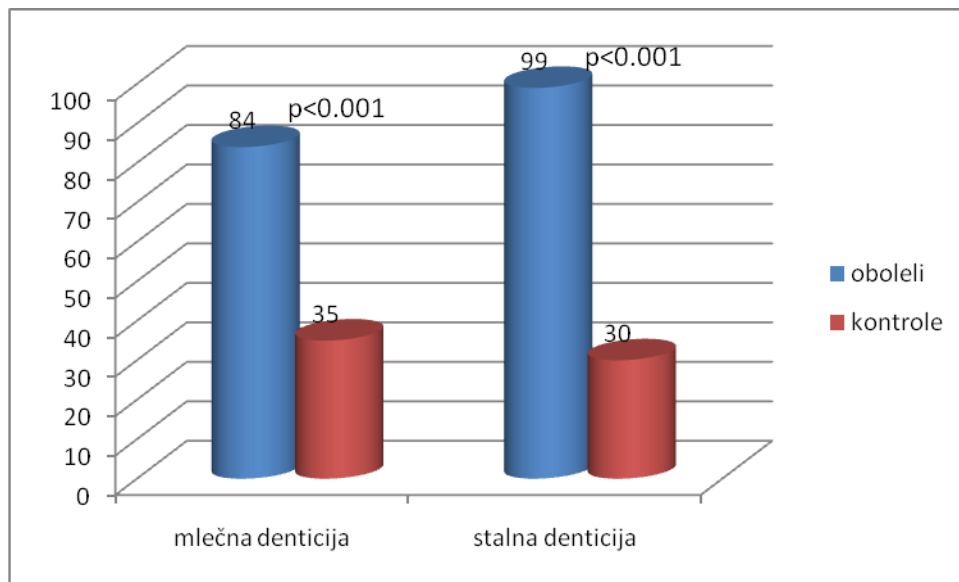
U mlečnoj denticiji statistički značajna razlika ( $p=0.053$ ) se javila u broju zdravih zuba između pacijenata obolelih od DEB i zdrave kontrolne grupe. Značajno je više pacijenata sa zdravim zubima u kontrolnoj grupi. Drugih statističkih značajnosti nije bilo. Medijana karijesnih zuba DEB ispitanika iznosila je 4 i dostizala kod pojedinih pacijenata maksimalnu vrednost 18. Kod kontrolne grupe medijana karijesnih zuba je iznosila 2 i imala maksimalnu vrednost 9 (Tabela 44).

**Tabela 44.** Poređenje stanja zuba mlečne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Mlečna denticija	Obolela grupa Med (min-max) $\bar{x} \pm sd$	Kontrolna grupa Med (min-max) $\bar{x} \pm sd$	P?
Ukupan broj zuba	12 (1-20) 13.00±7.01	19 (6-20) 15.83±5.08	0.274
Broj zdravih zuba	6 (0-18) 7.60±6.98	12 (6-20) 12.92±4.36	<b>0.053*</b>
Broj karijesnih zuba	4 (0-18) 5.20±5.41	2 (0-9) 2.58±2.97	0.167
Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-2) 0.20±0.56	0 (0-0) 0±0	0.197
Broj plombiranih zuba	0 (0-3) 0.20±0.77	0 (0-2) 0.33±0.65	0.236

\* na nivou značajnosti od 0.05 ?Mann Whitney test

Poređenjem vrednosti kep-a u mlečnoj denticiji utvrđeno je da je statistički značajno više bilo obolelih zuba u oboleloj nego u kontrolnoj grupi ( $p < 0.001$ ) (Grafikon 5).



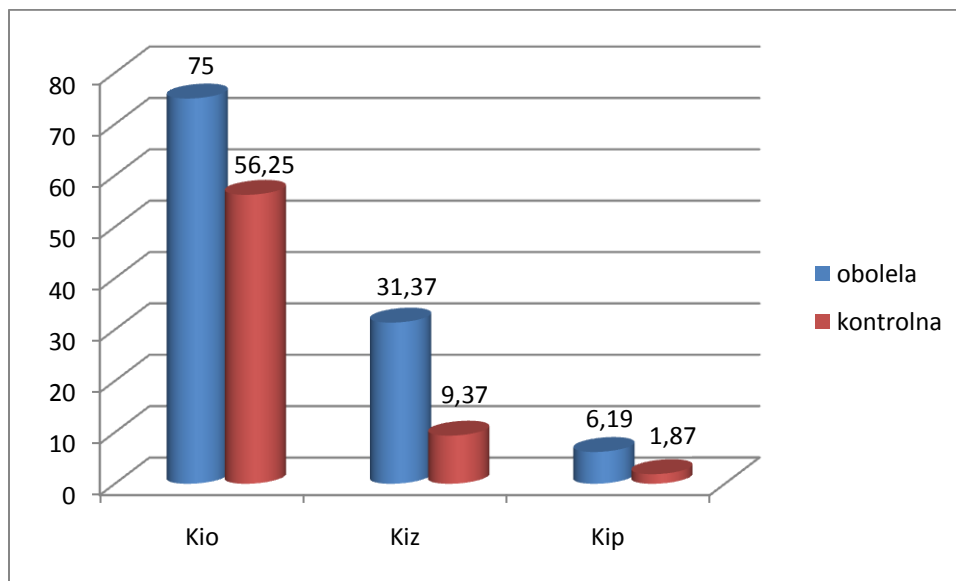
**Grafikon 5.** Poređenje kep-a obe između obolele i kontrolne grupe u mlečnoj i stalnoj denticiji

#### 4.4.2. Stanje stalnih zuba

U stalnoj denticiji kod zdrave kontrolne grupe svaki deseti stalni zub je bio zahvaćen karijesom za razliku od DEB pacijenata gde je svaki treći zub bio zahvaćen karijesom. Trostruko više obolelih stalnih zuba je bilo prisutno kod pacijenata obolelih od DEB (Kiz). Takođe, svaki pacijent kontrolne zdrave grupe je imao u proseku 1.87 obolelih stalnih zuba za razliku od DEB grupe gde je svaki pacijent imao 6.19 obolelih stalnih zuba (Kip). Za skoro 20 % više je osoba sa obolelim zubima bilo u oboleloj nego u kontrolnoj zdravoj grupi (Kio) (Grafikon 6).

Statistički značajno je najviše bilo karijesnih zuba kod obe ispitivane grupe ( $p < 0.001$ ). Za razliku od obolele grupe u kojoj nije bilo statističke značajnosti u učestalosti tipa karijesa,

kod zdrave kontrolne grupe statistički je značajno najviše bilo superficijalnog tipa karijesa ( $p=0.012$ ). Takođe kod zdrave kontrolne grup bila je prisutna samo jedna komplikacija karijesa ili 4.76%, a kod obolele 30 ili 33.33%.



**Grafikon 6.** Učestalost oboljevanja zuba (Kio, Kiz, Kip) između obolele i kontrolne grupe u stalnoj denticiji

Poređenjem vrednosti KEP-a u stalnoj denticiji statistički značajno više je bilo obolelih zuba u grupi obolelih pacijenata nego u kontrolnoj grupi ( $p<0.001$ ) (Grafikon 5).

**Poređenje stanja zuba stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu**

U stalnoj denticiji statistički značajna razlika ( $p=0.012$ ) se javila u broju karijesnih zuba između obolele i kontrolne grupe. Medijana broja karijesnih zuba DEB pacijenata je iznosila 4, a postojali su pacijenti koji su imali 24 karijesom zahvaćena zuba. U kontrolnoj

grupi srednja vrednost broja karijesnih zuba je iznosila 0, a maksimalna vrednost kod nekih pacijenata je bila 7 (Tabela 45).

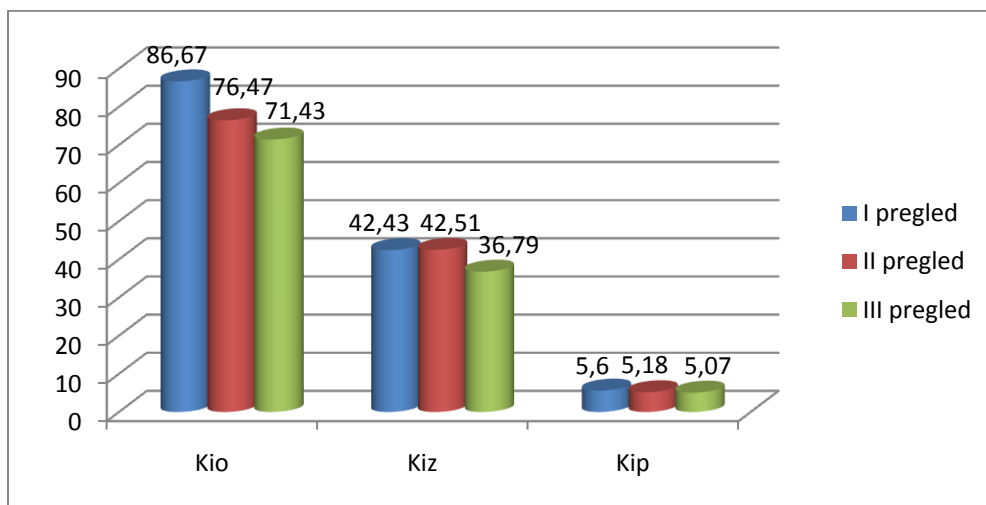
**Tabela 45.** Poređenje stanja zuba stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

<b>Stalna denticija</b>	<b>Obolela grupa Med (min-max) <math>\bar{x} \pm sd</math></b>	<b>Kontrolna grupa Med (min-max) <math>\bar{x} \pm sd</math></b>	<b>P?</b>
Ukupan broj zuba	22.5 (2-29) 19.12±8.82	24 (2-28) 19.94±8.80	0.689
Broj zdravih zuba	14 (0-27) 13.31±7.79	19.50 (2-28) 18.12±8.55	0.097
Broj karijesnih zuba	4 (0-24) 5.62±6.25	0 (0-7) 1.31±2.09	<b>0.012*</b>
Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-5) 0.38±1.26	0 (0-1) 0.06±0.25	0.526
Broj plombiranih zuba	0 (0-2) 0.19±0.54	0 (0-3) 0.50±0.89	0.210

\* na nivou značajnosti od 0.05 ?Mann Whitney test

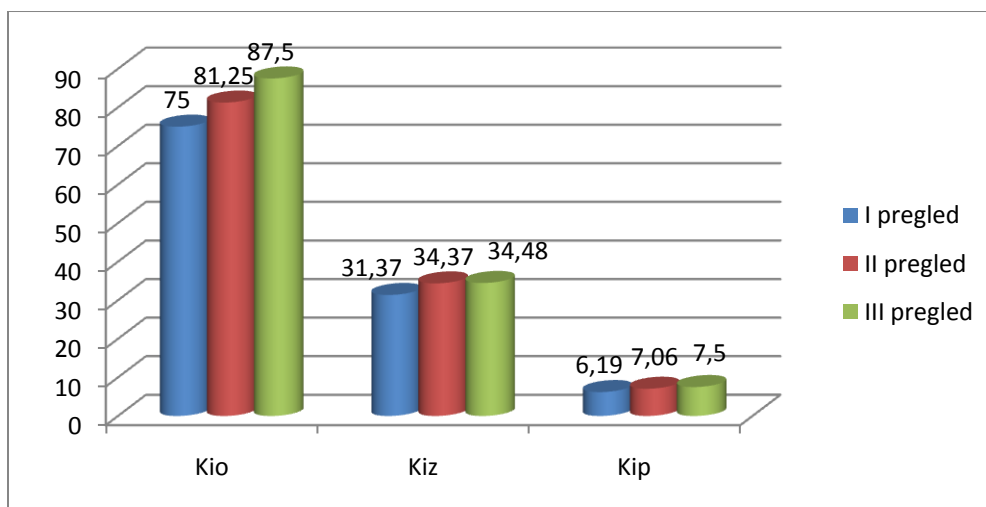
#### 4.5. Poređenje stanja zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

**Analiza stanja mlečne denticije** – je pokazala da vrednosti sva tri indeksa (Kio, Kiz i Kip) opadaju od prvog ka trećem pregledu (Grafikon 7).



**Grafikon 7.** Kio, Kiz i Kip mlečne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na svakom od pregleda

**Analiza stanja stalne denticije** – je pokazala da su vrednosti sva tri indeksa (Kio, Kiz i Kip) u porastu od prvog ka trećem pregledu (Grafikon 8).



**Grafikon 8.** Kio, Kiz i Kip stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na svakom od pregleda

#### 4.5.1. Učestalost karijesa kod obolelih pacijenata po pregledima

U prvom pregledu u mlečnoj denticiji 13 pacijenata (86.7%) je imalo karijesom zahvaćene zube, a 2 (13.3%) pacijenta nisu imala karijes. U stalnoj denticiji 11 ispitanika (68.8%) je imalo, a 5 (31.3%) nije imalo prisutan karijes.

U drugom pregledu u mlečnoj denticiji 8 (47.1%) obolelih je imalo karijesom zahvaćene zube, a u stalnoj denticiji ovaj procenat je iznosio 13 (81.3%).

Na trećem pregledu broj pacijenata sa prisutnim karijesom u mlečnoj denticiji je iznosio 6 (42.9%). U stalnoj denticiji broj pacijenata sa zubima zahvaćenim karijesom je bio 12 (75%). Vrednosti za sva tri pregleda su prikazani u Tabeli 46.

**Tabela 46.** Učestalost karijesa pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

Karijes	Kontrolni pregledi		
	I Pregled	II Pregled	III Pregled
Mlečna denticija			
Ima	13 (86.7%)	8 (47.1%)	6 (42.9%)
Nema	2 (13.3%)	9 (52.9%)	8 (57.1%)
Stalna denticija			
Ima	11 (68.8%)	13 (81.3%)	12 (75.0%)
Nema	5 (31.3%)	3 (18.8%)	4 (25.0%)

#### 4.5.2. Poređenje učestalosti karijesa pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

Poređenjem učestalosti karijesa u mlečnoj denticiji kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz sva tri pregleda nađena je statistički značajna razlika ( $p=0.039$ ) tj. učestalost karijesa u mlečnoj denticiji se značajno smanjila kroz preglede. Ova značajnost nije pronađena u stalnoj denticiji (Tabela 47).



**Tabela 47.** Poređenje učestalosti karijesa pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

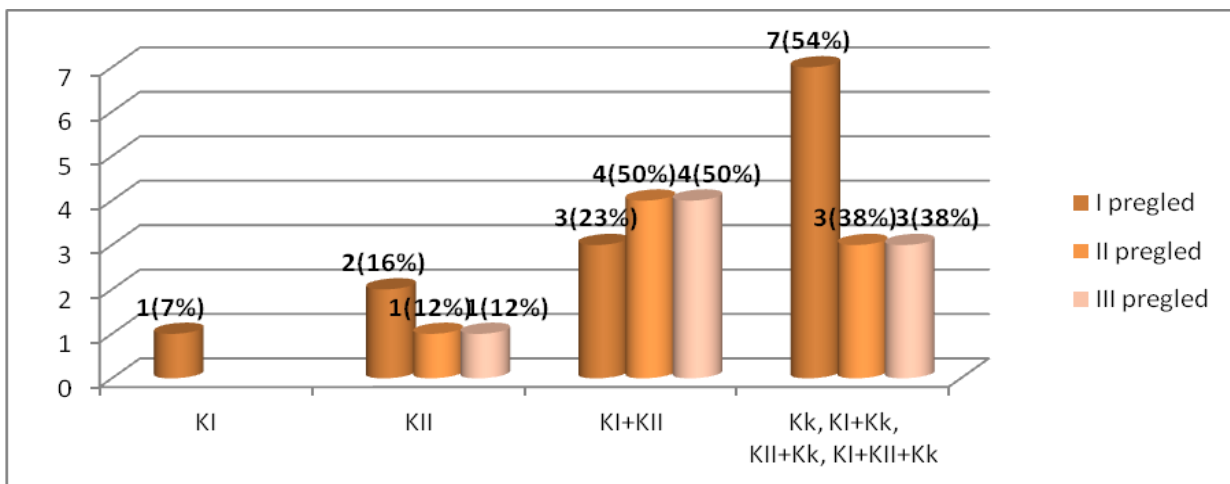
Denticija	Poređenja po pregledima			p
	I-II	I-II	I-III	
Mlečna denticija	0.063	1.000	0.125	<b>0.039*</b>
Stalna denticija	0.500	1.000	1.000	0.549

\* na nivou značajnosti od 0.05 £ McNemar test & Kohranov test

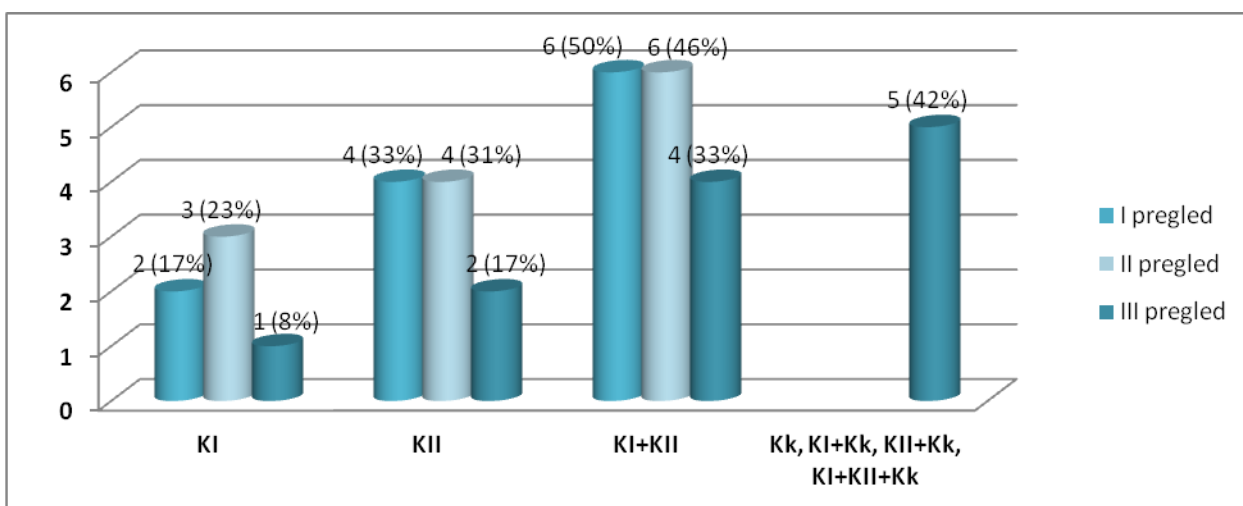
#### 4.5.3. Kvalitativna analiza karijesa u mlečnoj i stalnoj denticiji pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

U mlečnoj denticiji na prvom pregledu 54% obolelih pacijenata je imalo komplikaciju karijesa ili kombinaciju početnog i dubokog karijesa i komplikacije karijesa. Samo 1 pacijent (7%) je imao početni karijes, 2 duboki karijes (16%), a 3 (23%) kombinaciju početnog i dubogog karijesa. U drugom i trećem pregledu u mlečnoj denticiji nije bio nijedan pacijent sa početnim karijesom, 1 (12%) je imao duboki karijes, 4 (50%) kombinaciju početnog i dubokog, a 3 (38%) karijes udružen sa komplikacijom (Grafikon 9).

U stalnoj denticiji na prvom i drugom pregledu po 6 pacijenata (50% na prvom i 46% na drugom pregledu) je imalo kombinaciju površinskog i dubokog karijesa, a nijedan pacijent nije imao komplikaciju karijesa. Na trećem pregledu samo 1 pacijent (8%) je imao površinski, 2 (17%) duboki, 4 (33%) kombinaciju površinskog i dubokog karijesa, a 5 pacijenata (42%) je imalo komplikaciju karijesa (Grafikon 10).



**Grafikon 9.** Zastupljenosti tipova karijesa u mlečnoj denticiji kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima (KI-površinski karijes, KII-duboki karijes, Kk-komplikacija karijesa)



**Grafikon 10.** Zastupljenosti tipova karijesa u stalnoj denticiji kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima (KI-površinski karijes, KII-duboki karijes, Kk-komplikacija karijesa)

#### 4.5.4. Poređenje promene stanja zuba i KEP-a kroz preglede u mlečnoj i stalnoj denticiji kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

U mlečnoj denticiji poređenjem stanja mlečnih zuba odnosno broja zdravih, karijesnih, ekstrahovanih i plombiranih zuba kao i ukupnog broja zuba kroz kontrolne preglede javile su se statistički značajne razlike (Tabela 48). Broj karijesnih zuba kod DEB pacijenata se značajno razlikovao između prvog i drugog ( $p=0.046$ ) kao i između prvog i trećeg ( $p=0.011$ ) kontrolnog pregleda. Statistička značajnost je postojala između prvog i drugog ( $p=0.039$ ) i prvog i trećeg ( $p=0.026$ ) kontrolnog pregleda u broju zuba koji su plombirani. Promena broja ekstrahovanih zuba statistički je bila značajna između prvog i drugog pregleda ( $p=0.046$ ). Takođe, kroz sva tri preglede, javila se značajna promena zdravih ( $p=0.040$ ), karijesno obolelih ( $p=0.04$ ), plombiranih ( $p=0.006$ ) i ukupnog broja zuba ( $p=0.007$ ). Poređenjem kep-a mlečne denticije nije bilo statistički značajne razlike između i kroz sva tri kontrolna preglede.

**Tabela 48.** Poređenje stanja zuba i kep-a u mlečnoj denticiji kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Mlečna denticija	Poređenja po pregledima			P
	I-II	II-III	I-III	
Zdravi	0.340§	0.598§	0.159§	<b>*0.040¥</b>
Karijesni	<b>*0.046§</b>	0.144§	<b>*0.011§</b>	<b>*0.04¥</b>
Ekstrahovani	<b>*0.046§</b>	0.577§	0.078§	0.268¥
Plombirani	<b>*0.039§</b>	0.180§	<b>*0.026§</b>	<b>*0.006¥</b>
Ukupan broj	0.109§	0.953§	0.073§	<b>*0.007¥</b>
kep	0.854§	0.655§	0.891§	0.939¥

\* na nivou značajnosti od 0,05 ¥ Fridmanov test § Wilkoksonov test ekvivalentnih parova

U stalnoj denticiji promena broja plombiranih zuba se statistički značajno razlikovala između prvog i drugog pregleda ( $p=0.027$ ) i između drugog i trećeg pregleda ( $p=0.017$ ), a između drugog i trećeg je bilo granične značajnosti ( $p= 0.059$ ) koja ukazuje na promenu. Kroz sva tri pregleda javila se statistički značajna promena broja plombiranih zuba ( $p=0.002$ ). Promena broja ekstrahovanih zuba obolelih pacijenata je statistički bila značajna između prvog i trećeg kontrolnog pregleda ( $p=0.042$ ), kao i kroz sva tri kontrolna pregleda ( $p=0.022$ ). Statistički značajne promene u broju zdravih, karijesnih zuba i ukupnog broja zuba stalne denticije kroz kontrolne preglede nije bilo. Između prvog i drugog ( $p=0.041$ ) i prvog i trećeg ( $p=0.018$ ) pregleda kao i kroz sve kontrolne preglede ( $p=0.004$ ) javila se značajna promena KEP-a (Tabela 49).

**Tabela 49.** Poređenje stanja zuba i KEP-a stalne denticije kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Stalna denticija	Poređenja po pregledima			P
	I-II	II-III	I-III	
Zdravi	0.858§	0.156§	0.259§	0.442¥
Karijesni	0.496§	0.389§	0.514§	0.695¥
Ekstrahovani	0.109§	0.180§	<b>*0.042§</b>	<b>*0.022¥</b>
Plombirani	<b>*0.027§</b>	<b>*0.059§</b>	<b>*0.017§</b>	<b>*0.002¥</b>
Ukupan broj	0.210§	0.117§	0.099§	0.203¥
KEP	<b>*0.041§</b>	0.109§	<b>*0.018§</b>	<b>*0.004¥</b>

\* na nivou značajnosti od 0,05 ¥ Fridmanov test § Wilkoksonov test ekvivalentnih parova

#### **4.5.5. Poređenje stanja zuba mlečne i stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera**

##### **4.5.5.1. Poređenje između prvog i drugog pregleda**

U zavisnosti od toga da li nisu uopšte, da li su neredovno ili su redovno sprovodili preventivne mere od prvog do drugog pregleda broj karijesnih zuba u mlečnoj denticiji na drugom pregledu je bio značajno veći kod osoba koje nisu uopšte u odnosu na one koji su redovno sprovodili preventivne mere ( $p=0.055$ ). Takođe javila se značajno veća razlika u broju zdravih zuba stalne denticije između onih koji jesu redovno sprovodili preventivne mere i onih koji nisu uopšte ( $p=0.041$ ), pa čak i između onih koji jesu neredovno i onih koji nisu uopšte ( $p=0.047$ ). Sveukupno posmatrano postoji značajna razlika u broju zdravih zuba stalne denticije među grupama ( $p=0.051$ ), sa tendencijom porasta od grupe koja nije uopšte sprovodila preventivne mere (9 (opseg 0-9)), preko grupe koja je neredovno sprovodila preventivne mere (11 (opseg 9-21)), do onih koji su redovno sprovodili preporučene preventivne mere (16.5 (opseg 6-26)) (Tabela 50).

##### **4.5.5.2. Poređenje između drugog i trećeg pregleda**

U zavisnosti od toga da li nisu uopšte, da li su neredovno ili su redovno sprovodili preventivne mere od drugog do trećeg pregleda broj zdravih zuba u mlečnoj denticiji na trećem pregledu je bio značajno veći kod osoba koje su redovno sprovodile preventivne mere u odnosu na one koje su ih sprovodili neredovno ( $p=0.044$ ). Postojala je statistički značajna razlika u broju zdravih zuba mlečne denticije među grupama ( $p=0.054$ ), sa tendencijom porasta od grupe koja nije sprovodila preventivne mere (0 (0-0)) preko grupe koja je neredovno sprovodila preventivne mere (0.5 (opseg 0-12)), do onih koji su redovno sprovodili preporučene preventivne mere (12 (opseg 1-20)). Broj karijesnih zuba u stalnoj denticiji je bio statistički značajno manji kod osoba koje su redovno sprovodile preventivne mere u odnosu na one koji su ih sprovodili neredovno ( $p=0.022$ ). Postojala je značajna razlika u broju karijesnih zuba stalne denticije među grupama ( $p=0.043$ ), sa tendencijom

smanjenja od grupe koja nije uopšte sprovodila preventivne mere (13.5 (3-24)) preko grupe koja je neredovno sprovodila preventivne mere (5.5 (opseg 2-12)), do onih koji su redovno sprovodili preporučene preventivne mere (0.5 (opseg 0-6)) (Tabela 51).

**Tabela 50.** Poređenje stanja zuba mlečne i stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između prvog i drugog pregleda

Denticija		Sprovođenje preventivnih mera između I i II pregleda			p? Ne vs. neredovno	p? Neredovno vs. redovno	p? Ne vs. redovno	p* Kruskal-Wallis test
		Ne, uopšte n=3	Neredovno n=6	Redovno n=15				
Mlečna	Ukupan broj zuba	11 (7-15)	3 (0-20)	15.5 (1-20)	0.439	0.281	0.590	0.414
	Broj zdravih zuba	4 (3-5)	2 (0-12)	10 (0-18)	0.324	0.109	0.519	0.232
	Broj karijesnih zuba	7 (2-12)	1 (0-10)	0 (0-11)	0.241	0.300	<b>0.055*</b>	0.130
	Broj ekstrahovanih zuba	1.5 (0-3)	3 (0-8)	0 (0-5)	0.623	0.156	0.398	0.326
	Broj plombiranih zuba	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-4)	1.000	0.097	0.227	0.139
Stalna	Ukupan broj zuba	12 (9-24)	20 (12-28)	24 (6-29)	0.291	0.555	0.256	0,421
	Broj zdravih zuba	9 (0-9)	11 (9-21)	16.5 (6-26)	<b>0.047*</b>	0.213	<b>0.041*</b>	<b>0,051*</b>
	Broj karijesnih zuba	3 (0-24)	7 (2-12)	2 (0-9)	0.881	0.102	0.680	0,337
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-7)	0.439	0.692	0.364	0,624
	Broj plombiranih zuba	0 (0-0)	0 (0-1)	1.5 (0-6)	0.439	0.094	0.095	0,087

\*na nivou značajnosti od 0.05 ? Mann Whitney U test

**Tabela 51.** Poređenje stanja zuba mlečne i stalne denticije pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između drugog i trećeg pregleda

Denticija		Sprovođenje preventivnih mera između II i III pregleda			p? Ne vs. neredovno	p? Neredovno vs. redovno	p? Ne vs. redovno	p* Kruskal-Wallis test
		Ne, uopšte n=2	Neredovno n=7	Redovno n=15				
Mlečna	Ukupan broj zuba	2 (2-2)	12 (1-17)	17 (8-20)	0.480	0.245	0.115	0.195
	Broj zdravih zuba	0 (0-0)	0.5 (0-12)	12 (1-20)	0.429	<b>0.044*</b>	0.116	<b>0.054*</b>
	Broj karijesnih zuba	2 (2-2)	5.5 (0-13)	0 (0-6)	1.000	0.065	0.284	0.158
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-0)	0 (0-3)	0 (0-7)	0.617	0.850	0.519	0.807
	Broj plombiranih zuba	0 (0-0)	0 (0-5)	2 (0-6)	0.617	0.499	0.346	0.552
Stalna	Ukupan broj zuba	21 (18-24)	22.5 (10-28)	23.5 (7-29)	1.000	0.744	0.792	0.932
	Broj zdravih zuba	7.5 (0-15)	12 (6-21)	16.5 (7-26)	0.502	0.243	0.190	0.281
	Broj karijesnih zuba	13.5 (3-24)	5.5 (2-12)	0.5 (0-6)	0.615	<b>0.022*</b>	0.106	<b>0.043*</b>
	Broj ekstrahovanih zuba	0 (0-0)	0 (0-1)	0.5 (0-7)	0.564	0.152	0.238	0.212
	Broj plombiranih zuba	0 (0-1)	0 (0-1)	2.5 (0-6)	0.378	0.097	0.162	0.125

\* na nivou značajnosti od 0.05 ?Mann Whitney U test



## **4.6. Stanje oralne higijene**

Stanje oralne higijene kod dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica je praćeno pomoću modifikovanog plak i kalkulus indeksa po Green – Vermillionu za mlečnu denticiju i pojednostavljenog plak i kalkulus indeksa po Green – Vermillionu za stalnu denticiju. Na osnovu vrednosti plak indeksa ocenjivana je oralna higijena kao dobra (0.3-0.6), korektna (0.7-1.8) ili loša (1.9-3.0). Na prvom pregledu i u kontrolnoj i u grupi pacijenta obolelih od DEB bile su po dve bebe koje nisu imale zube. Njihova higijena usta je ocenjena kao dobra na osnovu normalne prebojenosti, izgleda i odsustva naslaga u usnoj duplji.

Stanje oralne higijene kod obolele dece zabeleženo je i upoređeno na prvom kontrolnom pregledu sa zdravom kontrolnom grupom. Takođe stanje oralne higijene je praćeno i na svim ostalim kontrolnim pregledima i izvršeno je njeno poređenje između pregleda i kroz sve kontrolne preglede.

### **4.6.1. Analiza indeksa oralne higijene kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima**

Analiza indeksa oralne higijene - I Pregled

U mlečnoj denticiji medijana modifikovanog plak indeksa je bila 1,60 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 3). Medijana za modifikovani kalkulus indeks kod dece obolele od EB je iznosila 0 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 2). U stalnoj denticiji medijana za plak indeks je iznosila 2 (minimalna vrednost je bila 1.33, a maksimalna 3). Medijana kalkulus indeksa je bila 1.66 (minimalna vrednost je bila 0.66, a maksimalna 3).

Analiza indeksa oralne higijene - II Pregled

U mlečnoj denticiji medijana modifikovanog plak indeksa je iznosila 0.33 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 3). Medijana za modifikovani kalkulus indeks kod dece obolele od DEB je bila 0 (minimalna vrednost je iznosila 0, a maksimalna 1.66). U stalnoj

dentaciji medijana za plak indeks je bila 2 (minimalna vrednost je bila 0.33, a maksimalna 3). Medijana kalkulus indeksa je iznosila 0.33 ( minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 3).

#### Analiza indeksa oralne higijene - III Pregled

U mlečnoj dentaciji medijana modifikovanog plak indeksa je bila 0 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 1.4). Medijana za modifikovani kalkulus indeks kod dece obolele od DEB je iznosila 0 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 0.5). U stalnoj dentaciji medijana za plak indeks je iznosila 1.16 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 3). Medijana kalkulus indeksa je bila 0 (minimalna vrednost je bila 0, a maksimalna 3).

Analiza indeksa oralne higijene kroz kontrolne preglede je prikazana u Tabeli 52.

**Tabela 52.** Indeksi oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica na kontrolnim pregledima

Karakteristika	Oboleli		
	I Pregled	II Pregled	III pregled
<b>Modifikovani plak indeks po GV</b>	1.60 (0-3)	0.33 (0-3)	0 (0-1.4)
<b>Modifikovani indeks zubnog kamenca po GV</b>	0 (0-2)	0 (0-1.66)	0 (0-0.5)
<b>Plak indeks po GV</b>	2 (1.33-3)	2 (0.33-3)	1.16 (0-3)
<b>Indeks zubnog kamenca po GV</b>	1.66 (0.66-3)	0.33 (0-3)	0 (0-3)

#### **4.6.2. Analiza indeksa oralne higijene kod pacijenta zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu**

U kontrolnoj grupi srednje vrednosti modifikovanog plak i kalkulus indeksa su iznosile 0. Plak indeks u stalnoj denticiji je imao srednji vrednost od 0.4 i maksimalnu vrednost indeksa od 0.7, dok je srednja vrednost kalkulus indeks bila 0.3 sa maksimalnom vrednošću od 0.7 (Tabela 53).

#### **4.6.3. Poređenje indeksa oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i pacijenta zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu**

Statistički značajna razlika u vrednostima indeksa oralne higijene između pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i pacijenta zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu postojala je za oba indeksa u mlečnoj i stalnoj denticiji ( $p=0.004$ ,  $p=0.039$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) (Tabela 53).

**Tabela 53.** Poređenje indeksa oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i pacijenta zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Indeks	Grupa		P?
	Obolela med (min-max)	Kontrolna med (min-max)	
<b>Modifikovani plak indeks po GV</b>	1.60 (0-3)	0 (0-0.5)	<b>0.004*</b>
<b>Modifikovani indeks zubnog kamenca po GV</b>	0 (0-2)	0 (0-0)	<b>0.039*</b>
<b>Plak indeks po GV</b>	2 (1.33-3)	0.4 (0-0.7)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Indeks zubnog kamenca po GV</b>	1.66 (0.66-3)	0.3 (0-0.7)	<b>&lt;0.001*</b>

\* na nivou značajnosti od 0.05 ?Mann Whitney test

#### 4.6.4. Poređenje stanja oralne higijene kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

U oboleloj grupi bilo je značajno više ispitanika ( $p = <0.001$ ) sa lošom higijenom usta i zuba (50.0%) u odnosu na kontrolnu gde su svi ispitanici imali dobru oralnu higijenu (100.0%) (Tabela 54).

**Tabela 54.** Poređenje stanja higijene usta i zuba kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Karakteristika	Obolela grupa	Kontrolna grupa	P?
<b>Higijena usta i zuba</b>			
Dobra	4 (16.7%)	24 (100.0%)	<b>&lt;0.001*</b>
Korektna	8 (33.3%)	0 (0%)	
Loša	12 (50.0%)	0 (0%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05 ?Fisher's exact test

#### 4.6.5. Poređenje indeksa oralne higijene kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica kroz kontrolne preglede

U mlečnoj denticiji promena modifikovanog plak indeksa po Greene-Vermillionu je bila statistički značajna između prvog i drugog ( $p=0.043$ ) i prvog i trećeg pregleda ( $p=0.027$ ) i kroz sva tri kontrolna pregleda ( $p=0.005$ ). Modifikovani indeks zubnog kamenca po Greene-Vermillionu nije pokazao statističku značajnost promenom kroz preglede.

U stalnoj denticiji i plak indeks po GV i indeks zubnog kamenca po GV su imali statistički značajnu promenu kroz preglede. Plak indeks po GV je ovu značajnost imao između prvog i drugog ( $p=0.021$ ), prvog i trećeg pregleda ( $p=0.015$ ) i kroz sve preglede ( $p=0.010$ ). Indeks zubnog kamenca po GV je kroz sva tri pregleda pokazao statističku značajnost ( $p=0.000$ ). Promena je bila između prvog i drugog ( $p=0.003$ ), između drugog i trećeg ( $p=0.039$ ) i između prvog i trećeg ( $p=0.002$ ) pregleda (Tabela 55).

**Tabela 55.** Poređenje indeksa oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Karakteristika	Poređenja po pregledima			p
	I-II	II-III	I-III	
<b>Modifikovani plak indeks po GV</b>	<b>*0.043§</b>	0.068§	<b>*0.027§</b>	<b>*0.005¥</b>
<b>Modifikovani indeks zubnog kamenca po GV</b>	0.180§	0.655§	0.109§	0.150¥
<b>Plak indeks po GV</b>	<b>*0.021§</b>	0.065§	<b>*0.015§</b>	<b>*0.010¥</b>
<b>Indeks zubnog kamenca po GV</b>	<b>*0.003§</b>	<b>*0.039§</b>	<b>*0.002§</b>	<b>*0.000¥</b>

\* na nivou značajnosti od 0,05 ¥ Fridmanov test § Wilkoxsonov test ekvivalentnih parova

#### 4.6.6. Analiza higijene usta i zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i njeno poređenje između kontrolnih pregleda

Na prvom pregledu vrednost plak indeksa je pokazala da je polovina (50%) ispitanika imala lošu higijenu usta i zuba, a samo 4 (16,7%) ispitanika je imalo dobru, za razliku od trećeg pregleda gde je čak 58.3% obolelih imalo dobru higijenu usta i zuba (Tabela 56). Takođe na prvom pregledu 33.3% pacijenata je imalo korektnu oralnu higijenu. Procenat osoba koji je imao korektnu oralnu higijenu se smanjio kroz preglede i na trećem je bio 12.5%.

**Tabela 56.** Higijena usta i zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Higijena usta i zuba	I Pregled	II Pregled	III pregled
Dobra	4 (16,7%)	13 (54.2%)	14 (58.3%)
Korektna	8 (33,3%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)
Loša	12 (50%)	8 (33.3%)	7 (29.2%)

Poređenjem stanja higijene usta i zuba utvrđeno je statistički značajno poboljšanje oralne higijene kroz sva tri kontrolna pregleda ( $p=0.000$ ). Ova značajnost se javila i između prvog i drugog ( $p=0.005$ ) i prvog i trećeg ( $p=0.002$ ) pregleda (Tabela 57).

**Tabela 57.** Poređenje stanja higijene usta i zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica između kontrolnih pregleda

Karakteristika	Poređenja po pregledima			p
	I-II	II-III	I-III	
Higijena usta i zuba	*0.005§	0.083§	*0.002§	*0.000¥

\* na nivou značajnosti od 0,05 ¥ Fridmanov test § Wilkoksonov test ekvivalentnih parova

#### 4.6.7. Poređenje stanja oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera po pregledima

Kod ispitanika koji su redovno sprovodili preventivne mere postojala je statistička značajnost između prvog i drugog pregleda ( $p=0.002$ ) (Tabela 58).

**Tabela 58.** Poređenje stanja oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između prvog i drugog pregleda

		Stanje oralne higijene						p*
		I pregled			II pregled			
		dobro	korektno	loše	dobro	korektno	loše	
Sprovođenje preventivnih mera između I i II pregleda	Ne, uopšten (%)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1.000§
	Neredovno n (%)	0 (0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0)	0 (0)	6 (100.0)	0.317§
	Redovno n (%)	4 (26.7)	6 (40.0)	5 (33.3)	13 (86.7)	2 (13.3)	0 (0)	<b>0.002§</b>

\* na nivou značajnosti od 0.05§Wilcoxonov test ekvivalentnih parova

Statistička značajnost nije pronađena između drugog i trećeg pregleda (Tabela 59).

**Tabela 59.** Poređenje stanja oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između drugog i trećeg pregleda

		Stanje oralne higijene						p*
		II pregled			III pregled			
		dobro	korektno	loše	dobro	korektno	loše	
Sprovođenje preventivnih mera između II i III pregleda	Ne, uopšten (%)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	1.000¥
	Neredovno n (%)	0 (0)	1 (14.3)	6 (85.7)	0 (0)	2 (28.6)	5 (71.4)	0.317¥
	Redovno n (%)	13 (86.7)	2 (13.3)	0 (0)	14 (93.3)	1 (6.7)	0 (0)	0.317¥

\* na nivou značajnosti od 0.05¥Wilcoxonov test ekvivalentnih parova

## 4.7. Stanje gingive

Stanje gingive je ocenjeno na osnovu inspekcije kao: zdrava gingival (b.o.) ili gingivitis, u zavisnosti da li je promenjena boja, oblik, veličina ili struktura gingive. Kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica proba sondom nije izvođena da ne bi prouzrokovala pojavu novih bula i promena na gingivi. Međutim, gingivitis catarrhalis je jako izražen u ustima obolelih tako da je njegovo prisustvo jedan od najuočljivijih nalaza pri stomatološkom pregledu ovih pacijenta.

Stanje gingive kod obolelih pacijenata zabeleženo je i upoređeno na prvom kontrolnom pregledu sa zdravom kontrolnom grupom. Takođe stanje gingive je zabeleženo i na svim ostalim kontrolnim pregledima kod obolelih i izvršeno je njegovo poređenje između pregleda i kroz sve kontrolne preglede.

### 4.7.1. Poređenje stanja gingive kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

U grupi obolelih, statistički je značajno ( $p = <0.001$ ) više bilo pacijenata koji su imali gingivitis catarrhalis - 21 (87.5%) u odnosu na kontrolnu grupu gde je 23 (95.8%) ispitanika imalo zdrave desni (Tabela 60).

**Tabela 60.** Poređenje stanja gingive kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Karakteristika	Obolela grupa	Kontrolna grupa	PČ
<b>Stanje gingive</b>			
Bez oboljenja	3 (12.5%)	23 (95.8%)	<b>&lt;0.001*</b>
Gingivitis catarrhalis	21 (87.5%)	1 (4.2%)	

\* na nivou značajnosti od 0.05 ĆFisher's exact test



#### 4.7.2. Analiza stanja gingive kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i njihova promena kroz kontrolne preglede

U prvom pregledu obolele desni (gingivitis catarrhalis) je imao 21 (87.5%) ispitanik, a samo je troje (12.5%) imalo zdrave desni. U drugom i trećem pregledu 20 (83.3%) obolelih od DEB je imalo gingivitis catarrhalis, dok je četvero (16.7%) ispitanika imalo zdrave desni. (Tabela 61)

**Tabela 61.** Stanje gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Stanje gingive	I Pregled	II Pregled	III pregled
Bez oboljenja	3 (12.5%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)
Gingivitis catarrhalis	21 (87.5%)	20 (83.3%)	20 (83.3%)

Poređenjem promene stanja gingive kroz kontrolne preglede pacijenata obolelih od DEB nije pronađena statistička značajnost (Tabela 62)

**Tabela 62.** Poređenje stanja desni pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Karakteristika	Poređenja po pregledima			p
	I-II	II-III	I-III	
Stanje gingive	1.000 $\alpha$	1.000 $\alpha$	1.000 $\alpha$	0.607 $\epsilon$

\* na nivou značajnosti od 0,05  $\epsilon$  McNemar test  $\alpha$  Kohranov test

#### 4.7.3. Poređenje stanja gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera po pregledima

Nije postojala statistički značajna razlika u stanju desni pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između prvog i drugog pregleda (Tabela 63).

**Tabela 63.** Poređenje stanja gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između prvog i drugog pregleda

		Stanje gingive				P*
		I pregled		II pregled		
		Bez oboljenja	Gingivitis catarrhalis	Bez oboljenja	Gingivitis catarrhalis	
Sprovođenje preventivnih mera između I i II pregleda	Ne, uopšten (%)	0 (0)	3 (100.0)	0 (0)	3 (100.0)	1.000¥
	Neredovno n (%)	0 (0)	6 (100.0)	0 (0)	6 (100.0)	1.000¥
	Redovno n (%)	3 (20.0)	12 (80.0)	4 (26.7)	11 (73.3)	0.317¥

\* na nivou značajnosti od 0.05¥Wilcoxonov test ekvivalentnih parova

Takođe, nije postojala statistička značajnost u stanju desni obolelih pacijenata u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između drugog i trećeg pregleda (Tabela 64).

**Tabela 64.** Poređenje stanja gingive pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u zavisnosti od sprovođenja preventivnih mera između drugog i trećeg pregleda

		Stanje gingive				P*
		II pregled		III pregled		
		Bez oboljenja	Gingivitis catarrhalis	Bez oboljenja	Gingivitis catarrhalis	
Sprovođenje preventivnih mera između II i III pregleda	Ne, uopšten (%)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)	2 (100.0)	1.000¥
	Neredovno n (%)	0 (0)	7 (100.0)	0 (0)	7 (100.0)	1.000¥
	Redovno n (%)	4 (26.7)	11 (73.3)	4 (26.7)	11 (73.3)	1.000¥

\* na nivou značajnosti od 0.05¥Wilcoxonov test ekvivalentnih parova

## 4.8. Promene nastale usled osnovnog oboljenja

### 4.8.1. Mogućnost maksimalnog otvaranja usta (MOA)

Kao jedan od bitnih faktora koji utiče na mogućnost održavanja oralne higijene je i mogućnost maksimalnog otvaranja usta. Iz tog razloga i ona je bila ispitana na prvom pregledu kako bi se utvrdila njena vrednost i upoređila sa vrednostima kod zdrave kontrolne grupe.

Postojala je statistički značajna razlika ( $p=0.005$ ) u veličini maksimalnog otvaranja usta između obolele i kontrolne grupe. Srednja vrednost MOA u kontrolnoj grupi je iznosila 52.90 dok je u oboleloj bila 35.92 (Tabela 65).

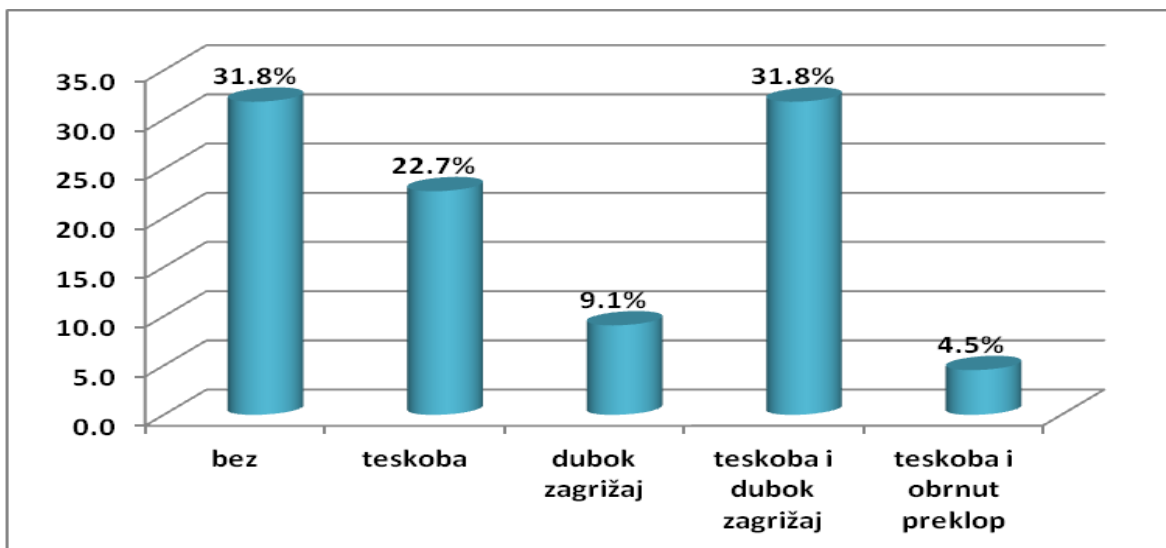
**Tabela 65.** Poređenje mogućnosti maksimalnog otvaranja usta gingive kod pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica i zdrave kontrolne grupe na prvom pregledu

Karakteristika	Obolela grupa (mm)	Kontrolna grupa (mm)	P $\Sigma$
Maksimalno otvaranje usta	35.92 $\pm$ 15.91	52.90 $\pm$ 22.94	<b>*0.005</b>

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\Sigma$  T-test

### 4.8.2. Ortodontske nepravilnosti

Od 22 pacijenta obolelih od DEB, 15 (68,2%) je imalo ortodontsku nepravilnost, a 7 (31,8%) nije. Najčešće je dijagnostikovana teskoba zuba i to kombinacija teskobe i dubokog zagrižaja kod 7 obolelih (31,8%), teskoba kod 5 (22,7%) i kombinacija teskobe i obrnutog preklopa kod 1 (4,5%) ispitanika. Dubok zagrižaj je imalo 2 pacijenta (9,1%). U analizu ortodontskih nepravilnosti 2 ispitanika nisu bila uključena zbog uzrasta (bebe) (Grafikon 11).



**Grafikon 11.** Učestalost ortodontskih nepravilnosti kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica

#### **4.8.3. Intraoralne i ekstraoralne promene kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica**

Intraoralne promene (ankiloglosija, smanjen vestibulum, odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika, bule po sluzokoži i hipoplazija zuba) i ekstraoralne promene (mikrostomija, bule i ožiljci po koži, perioralne bule i ožiljci, promene na prstima i noktima i alopecija) kod pacijenata obolelih od DEB praćene su i zabeležene na svim pregledima. Poređena je njihova promena kroz preglede, kao i njihova učestalost javljanja u odnosu na podtip DEB (DDEB i RDEB) i uzrast DEB pacijenta.

Posebno su evidentirane lokalizacije promena na oralnoj sluzokoži i izvršeno je poređenje broja promena na oralnoj sluzokoži kroz preglede.

##### **4.8.3.1. Analiza intraoralnih i ekstraoralnih promena obolelih pacijenata po pregledima**

Na prvom pregledu od ispitivanih intraoralnih promena, ankiloglosiju i odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika je imalo 14 (58.3%), smanjen vestibulum 16 (66.7%), bule po sluzokoži usne duplje 2 (8.3%) i hipolaziju zuba 3 (12.5%) ispitanika. Ekstraoralne promene; mikrostomiju je imalo 17 (70.8%), bule i ožiljke po koži je imalo 23 (95.8%), perioralne bule i ožiljke 16 (66.7%), promene na prstima i noktima 22 (91.7%) i alopeciju 5 (20.8%) obolelih.

Na drugom kontrolnom pregledu ankiloglosija je bila prisutna kod 19 (79.2%) ispitanika. Odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika je imalo 18 (75%), a bule po sluzokoži 11 (45.8%) obolelih. Od ekstraoralnih promena perioralne bule i ožiljke je imalo 17 (70.8%), a alopeciju 6 (25%) pacijenata. Ostali intraoralni i ekstraoralni parametri bili su isti kao u prvom pregledu.

Na trećem kontrolnom pregledu odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika bilo prisutno kod 19 (79.2%), a bule po sluzokoži kod 9 (37.5%) obolelih. Od ekstraoralnih promena perioralne bule i ožiljci su se javili kod 15 (62.5%) obolelih. Ostali intraoralni i ekstraoralni parametri bili su isti kao u drugom pregledu.

Intraoralne i ekstraoralne promene obolelih pacijenata po pregledima su prikazane u Tabeli 66.

**Tabela 66.** Intraoralne i ekstraoralne promene kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

Intraoralne i Ekstraoralne promene	Kontrolni pregledi					
	I Pregled		II Pregled		III Pregled	
	ima	nema	ima	nema	ima	nema
<b>Intraoralne promene</b>						
Ankiloglosija	14(58.3%)	10(41.7%)	19(79.2%)	5(20.8%)	19(79.2%)	5(20.8%)
Smanjen vestibulum	16(66.7%)	8(33.3%)	16(66.7%)	8(33.3%)	16(66.7%)	8(33.3%)
Odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika	14(58.3%)	10(41.7%)	18(75%)	6(25%)	19(79.2%)	5(20.8%)
Bule po sluzokoži	2(8.3%)	22(91.7%)	11(45.8%)	13(54.2%)	9(37.5%)	15(62.5%)
Hipoplazija zuba	3(12.5%)	21(87.5%)	3(12.5%)	21(87.5%)	3(12.5%)	21(87.5%)
<b>Ekstraoralne promene</b>						
Mikrostomija	17(70.8%)	7(29.2%)	17(70.8%)	7(29.2%)	17(70.8%)	7(29.2%)
Bule i ožiljci po koži	23(95.8%)	1(4.2%)	23(95.8%)	1(4.2%)	23(95.8%)	1(4.2%)
Perioralne bule i ožiljci	16(66.7%)	8(33.3%)	17(70.8%)	7(29.2%)	15(62.5%)	9(37.5%)
Promene na prstima i noktima	22(91.7%)	2(8.3%)	22(91.7%)	2(8.3%)	22(91.7%)	2(8.3%)
Alopecija	5(20.8%)	19(79.2%)	6(25%)	18(75%)	6(25%)	18(75%)

#### 4.8.3.2. Poređenje intraoralnih i ekstraoralnih promena obolelih pacijenata po kontrolnim pregledima

Poređenjem intraoralnih i ekstraoralnih promena po pregledima statistički značajna razlika je utvrđena kroz sva tri pregleda za prisustvo ankiloglosije ( $p=0.007$ ), odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika ( $p=0.050$ ) i javljanje bula po sluzokoži ( $p=0.011$ ). Za sve ostale parametre nije se javila statistički značajna razlika poređenjem između niti kroz sva tri kontrolna pregleda (Tabela 67.)

**Tabela 67.** Poređenje intraoralnih i ekstraoralnih promena pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Karakteristika	Poređenja po pregledima*			p
	I-II	II-III	I-III	
<b>Intraoralne promene</b>				
Ankiloglosija	0.063 $\chi$	1.000 $\chi$	0.063 $\chi$	<b>*0.007<math>\epsilon</math></b>
Smanjen vestibulum	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\epsilon$
Odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika	0.219 $\chi$	1.000 $\chi$	0.125 $\chi$	<b>*0.050<math>\epsilon</math></b>
Bule po sluzokoži	<b>0.022<math>\chi</math></b>	0.688 $\chi$	0.065 $\chi$	<b>*0.011<math>\epsilon</math></b>
Hipoplazija zuba	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\epsilon$
<b>Ekstraoralne promene</b>				
Mikrostomija	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\epsilon$
Bule i ožiljci po koži	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\epsilon$
Perioralne bule i ožiljci	1.000 $\chi$	0.500 $\chi$	1.000 $\chi$	0.223 $\epsilon$
Promene na prstima i noktima	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\epsilon$
Alopecija	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	1.000 $\chi$	0.368 $\epsilon$

\* na nivou značajnosti od 0,05  $\epsilon$ McNemar test  $\chi$ Cochran test

#### 4.8.3.3. Poređenje učestalosti intraoralnih i ekstraoralnih promena sa podtipom epidermolysis bullosa dystrophica

Statistička značajnost je postojala ( $p=0.020$ ) u slučaju odsustva jezičnih papila i palatinalnih plika kod pacijenata obolelih od dominantnog oblika u odnosu na pacijente obolele od recesivnog oblika distrofične bulozne epidermolize. Niko (100.0%) od pacijenata obolelih od DDEB nije imao odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika, dok je odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika bilo zastupljeno kod 70.0% pacijenata obolelih od RDEB (Tabela 68).

**Tabela 68.** Poređenje učestalosti intraoralnih i ekstraoralnih promena sa podtipom epidermolysis bullosa dystrophica

Intraoralne i Ekstraoralne promene	Ima/Nema promenu	DDEB n=4	RDEB n=20	P* $\phi$
Ankiloglosija	Ima Nema	1 (25.0%) 3 (75.0%)	13 (65.0%) 7 (35.0%)	0.272
Smanjen vestibulum	Ima Nema	2 (50.0%) 2 (50.0%)	14 (70.0%) 6 (30.0%)	0.578
Odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika	Ima Nema	0 (0.0%) 4 (100.0%)	14 (70.0%) 6 (30.0%)	<b>0.020</b>
Bule po sluzokoži	Ima Nema	0 (0.0%) 4 (100.0%)	2 (10.0%) 18 (90.0%)	1.000
Hipoplazija zuba	Ima Nema	1 (25.0%) 3 (75.0%)	2 (10.0%) 18 (90.0%)	0.437
Mikrostomija	Ima Nema	1 (25%) 3 (75%)	16 (80%) 4 (20%)	0.059
Bule i ožiljci po koži	Ima Nema	4(100.0%) 0 (0.0%)	19(95.0%) 1 (5.0%)	1.000
Perioralne bule i ožiljci	Ima Nema	2 (50.0%) 2 (50.0%)	14(70.0%) 6 (30.0%)	0.578
Promene na prstima i noktima	Ima Nema	4(100.0%) 0 (0.0%)	18(90.0%) 2 (10.0%)	1.000
Alopecija	Ima Nema	1 (25.0%) 3 (75.0%)	4(20.0%) 16(80.0%)	1.000

\* na nivou značajnosti od 0.05  $\phi$ Fisher's exact test



#### 4.8.3.4. Poređenje učestalosti intraoralnih i ekstraoralnih promena sa uzrastom pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica

Statistički značajna razlika se javila ( $p=0.006$ ) kod pacijenata starijeg uzrasta koji su imali ankiloglosiju u odnosu na one koji su bili mlađi i nisu imali ankiloglosiju. Takođe statistička značajnost ( $p=0.012$ ) je postojala kod pacijenata starijeg uzrasta koji su imali smanjen vestibulum i pacijenata mlađeg uzrasta koji nisu imali smanjen vestibulum. Statistička značajnost ( $p<0.001$ ) se javila u starijem uzrastu kod ispitanika koji su imali mikrostomiju u odnosu na mlađe pacijente koji nisu. Poređenje prisustva bula i ožiljaka po koži u odnosu na uzrast nije bilo moguće jer su promene bile prisutne kod svih pacijenata (Tabela 69).

**Tabela 69.** Poređenje učestalosti intraoralnih i ekstraoralnih promena sa uzrastom pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica

Intraoralne i Ekstraoralne promene	Ima/Nema promenu	Uzrast Med (min-max)	Uzrast Srednja vrednost ±SD	P
Ankiloglosija	Ima Nema	12 (3-36) 4 (0.1-13)	12.93±8.45 4.83±4.25	<b>0.006*</b>
Smanjen vestibulum	Ima Nema	11 (3-36) 4 (0.1-13)	12.12±8.27 4.41±4.33	<b>0.012*</b>
Odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika	Ima Nema	8 (3-36) 9.5 (0.1-21)	9.86±8.37 9.13±7.88	0.883
Bule po sluzokoži	Ima Nema	17 (16-18) 7.5 (0.1-36)	17±1.41 8.88±8.02	0.060
Hipoplazija zuba	Ima Nema	16 (3-18) 8 (0.1-36)	12.33±8.14 9.16±8.11	0.382
Mikrostomija	Ima Nema	12 (3-36) 3 (0.1-7)	12.35±1.89 2.76±0.95	<b>0.000*</b>
Bule i ožiljci po koži	Ima Nema	8 (0.1-36) -	9.40±8.15 -	-
Perioralne bule i ožiljci	Ima Nema	8 (1-21) 10 (0.1-36)	8.44±5.26 11.79±11.94	0.690
Promene na prstima i noktima	Ima Nema	7.5 (0.1-36) 14.5 (13-16)	9.10±8.21 14.5±2.12	0.129
Alopecija	Ima Nema	12 (4-8) 7 (0.1-36)	11.4±5.08 9.07±8.66	0.240

\* na nivou značajnosti od 0,05 ?Mann Whitney test

#### **4.8.4. Lokalizacija bula i ožiljaka na oralnoj sluzokoži**

Na prvom pregledu bule su bile prisutne kod 9 (37.5%) osoba i najčešće su bile lokalizovane na jeziku (25%). Takođe, na prvom pregledu, samo 1 (4.2%) ispitanik je imao bule istovremeno prisutne na dva mesta u usnoj duplji (jeziku i usnama). Na drugom pregledu 11 (45.8%) ispitanika je imalo prisutne bule na oralnoj sluzokoži. Njihova lokalizacija je bila kod 4 (16.6%) pacijenta na jeziku, 3(12.5%) na obraznoj sluzokoži, 3(12.5%) na jeziku i obraznoj sluzokoži i 1 (4.2%) pacijent je imao bule na jeziku i nepcu. Na trećem pregledu bule je imalo 9 (37.5%) pacijenata. Tri pacijenta (12.5%) su imali bule na obraznoj sluzokoži, 2 pacijenta (8.3%) na jeziku i 2(8.3%) pacijenta na jeziku, obraznoj sluzokoži i nepcu, 1 (4.2%) pacijent na jeziku i obraznoj sluzokoži i 1 (4.2%) pacijent na jeziku i usnama.

Ožiljne promene su bile prisutne kod 6 (25%) pacijenata na sva tri pregleda. One su bile lokalizovane na jeziku, obraznoj sluzokoži i usnama.

Lokalizacija bula i ožiljaka na oralnoj sluzokoži na svakom pregledu je prikazana u Tabeli 70.

**Tabela 70.** Lokalizacija bula i ožiljaka na oralnoj sluzokoži kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po pregledima

Karakteristika		I Pregled	II Pregled	III Pregled
Bule				
Ima		9 (37.5%)	11(45.8%)	9 (37.5%)
Nema		15(62.5%)	13(54.2%)	15(62.5%)
Lokalizacija bula				
Lokalizovane na jednom mestu	Bule na jeziku	6 (25%)	4(16.6%)	2 (8.3%)
	Bule na obraznoj sluzokoži	2 (8.3%)	3(12.5%)	3(12.5%)
Lokalizovane na dva ili više mesta	Bule na jeziku i obraznoj sluzokoži		3(12.5%)	1(4.2%)
	Bule na jeziku i usnama	1(4.2%)		1(4.2%)
	Bule na jeziku i nepcu		1(4.2%)	
	Bule na jeziku, obraznoj sluzokoži i nepcu			2 (8.3%)
Ožiljne promene				
Nema		18(75.0%)	18(75.0%)	18(75.0%)
Ima		6(25.0%)	6(25.0%)	6(25.0%)
Samo ožiljci prisutni		2(8.3%)	6(25.0%)	5(20.8%)
Prisutne i bule i ožiljci		4(16.2%)	0(0.0%)	1(4.2%)
Lokalizacija ožiljaka				
Ožiljci lokalizovani na jeziku, obraznoj sluzokoži i usnama		6(25.0%)	6(25.0%)	6(25.0%)

Poređenjem učestalosti javljanja bula i ožiljaka na oralnoj sluzokoži obolelih pacijenata nisu nađene statistički značajne razlike između pregleda niti kroz sva tri kontrolna pregleda (Tabela 71).

**Tabela 71.** Poređenje učestalosti javljanja bula i ožiljaka na oralnoj sluzokoži kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica po kontrolnim pregledima

Karakteristika	Poređenja po pregledima			p
	I-II	II-III	I-III	
Promene na oralnoj sluzokoži	0.625£	0.687£	1.000£	0.607¤
Bule	0.096§	0.454§	0.603§	0.307¥
Ožiljne promene	1.000§	0.317§	0.317§	0.368 ¥

\* na nivou značajnosti od 0,05 ¥ Fridmanov test § Wilkoksonov test ekvivalentnih parova £ McNemar test ¤ Kohranov test

## **5.DISKUSIJA**

Ova doktorska disertacija predstavlja prvu studiju u našoj zemlji koja se bavi ispitivanjem mogućnosti prevencije nastanka oralnih oboljenja kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica.

U prvom delu istraživanja (anketni upitnici) je ispitivan nivo znanja i mišljenje roditelja o primeni preventivnih mera u stomatologiji i kvalitetu stomatološke zaštite kod obolele dece. Pacijenti oboleli od epidermolysis bullosa dystrophica su u grupi pacijenata visokog rizika za nastanak karijesa i oboljenja parodontijuma (91). Kod svih pacijenata medicinskog rizika preporuka je da se stomatološki pregledi sprovode redovno i češće nego u populaciji zdrave dece. Rezultati ove studije su pokazali da je samo 27.2% pacijenta imalo redovne stomatološke preglede, 9.1% jednom godišnje, a čak 63.6% ispitanika je kod stomatologa odlazilo kada se „pojavi problem“. Odmah nakon dijagnostikovanja osnovnog oboljenja 91.7% pacijenata nije bilo upućeno kod stomatologa radi dobijanja uputstava o održavanju higijene usta i zuba, davanja saveta o ishrani i davanja saveta pacijentima o važnosti redovnih kontrolnih pregleda i o značaju očuvanja oralnog zdravlja. Čak 54.1% ispitanika nije dobio adekvatnu stomatološku terapiju jer stomatolozi nisu smeli da ih leče. Razlozi straha stomatologa u pružanju tretmana DEB pacijentima su bili nedovoljno iskustvo i znanje stomatologa iz oblasti rada sa decom obolelom od EB, kao i usled objektivnih teškoća tokom rada (suženo radno polje, česti prekidi tokom rada u ustima pacijenta zbog bolnog i otežanog držanja otvorenih usta, otežano ili onemogućeno postavljanje vaterolni kao posledica smanjenog vestibuluma i ankiloglosije, otežanog ili onemogućenog ekartiranja mekih tkiva pomoću stomatološkog ogledalca, pojava bula prilikom rada u ustima pacijenta, itd.). Više od polovine pacijenata (66.7%) nema stalnog stomatologa, a svi pacijenti su iskazali potrebu za lekarom specijalistom obučanim za rad sa pacijentima obolelim od epidermolysis bullosa dystrophica. Pacijenti su u stalnoj potrazi za stomatologom koji se neće plašiti da sprovede potreban stomatološki tretman i veoma često iz istog razloga odustaju demotivisani i razočarani.

Iako je polovina ispitanika kao razlog prethodnih poseta stomatologu navela preventivni stomatološki pregled, a njih 45.5% potvrdilo da je obučeno o osnovnim tehnikama održavanja oralne higijene i dodatnim merama za očuvanje oralnog zdravlja, detaljnom analizom dobijenih podataka u drugom upitniku utvrđeno je da nivo znanja i sprovođenja preventivnih mera nije bio zadovoljavajući. Pacijenti i roditelji su zato dodatno edukovani i remotivisani u pogledu sprovođenja i održavanja stomatoloških preventivnih mera. Samo polovina ispitanika je prala zube dva puta dnevno, a čak 63.6 % pacijenata nije prala zube u odgovarajuće vreme, ujutru pre doručka i uveče pred spavanje. Važnost redovnog pranja zuba i u odgovarajuće vreme objašnjena je roditeljima i pacijentima. Tokom kliničkih pregleda individualno se pristupalo svakom pacijentu. Tehnika četkanja zuba je ponaosob pokazana svakom ispitaniku i vežbana na modelu i u ustima pacijenta. Posebna pažnja posvećena je položaju četkice prilikom četkanja zuba jer je primećeno da pacijenti oboleli od DEB nesvesno ili svesno izbegavaju da vlakna četkice postave na gingivu ili u blizini gingive zbog straha od formiranja novih bula. Na ovaj način izbegavaju čišćenje sulkusne regije što za posledicu ima nakupljanje plaka u ovoj regiji i zapaljenje gingive. Tehnika pranja zuba kod ovih pacijenata je otežana i zavisi od više faktora: mikrostromije, uskosti vilica, veličine vestibularnog prostora neophodnog za manipulaciju četkicom, ankiloglosije koja otežava čišćenje zuba sa lingvalne strane i manuelne sposobnosti koja u slučaju pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica ne zavisi samo od uzrasta već i od stanja gornjih ekstremiteta i stepena sraslosti prstiju šake (pseudosindaktilija). Na osnovu svih ovih faktora donošena je odluka koja je tehnika pranja zuba odgovarajuća za svakog pacijenta. Takođe, rotacioni pokret četkice iz zgloba šake kako bi se oprale površine zuba čak i kod pacijenata koji su ovaj pokret mogli da urade, nije postojao, jer su pacijenti imali strah da bi prilikom izvođenja ovog pokreta izvršili pritisak na obraz što bi izazvalo bol i pojavu novih bula. Vežbanjem ovaj strah je kod većine pacijenata otklonjen jer su uvideli da su odgovarajući pokreti bezbedni i mogući. Prilikom demonstriranja tehnike pranja zuba neophodno je bilo izdvojiti vreme, strpljenje i pažljivo pristupiti pacijentu kako bi se prevazišao strah i otpor pacijenta. Zbog težine osnovnog oboljenja,

stalnog stvaranja bula i prisustva bola, pacijenti su veoma osetljivi na bilo koju manipulaciju koja im može dodatno stvoriti nove bule ili izazvati novu pojavu bola. Iz svega navedenog se vidi da je velika pažnja posvećena samoj tehnici pranja zuba i obuci pacijenta i roditelja. Ovo je od izuzetne važnosti kako bi se zubi oprali, a ne samo prali. Studija Santos i sar, je zaključila da do poboljšanja stanja oralne higijene neće doći ako se samo poveća učestalosti pranja zuba u toku dana i napominje da je važno obučiti roditelja ili pacijenta kako da pravilno uklone dentalni plak (92).

S' obzirom na smanjenu manuelnu sposobnost pacijenata sa DEB usled pseudosindaktilije, manuelna četkica se može zameniti soničnom četkicom. Sonične četkice imaju još jednu prednost u odnosu na manuelne četkice, jer imaju sposobnost da očiste i površine zuba sa kojima četkica nije u kontaktu. To je za pacijente obolele od epidermolysis bullosa dystrophica od izuzetne važnosti s' obzirom da je nekim površinama zuba veoma otežan ili onemogućen pristup. Glava četkice za pranje zuba bilo da je u pitanju manuelna ili sonična četkica, mora biti mala. Jedino ovakva veličina glave četkice može omogućiti dobru i adekvatnu manipulaciju prilikom pranja zuba unutar već smanjenog prostora usne duplje. Čak 10 ispitanika (45.5%) je koristilo četkicu pogrešne veličine. Četrnaestoro pacijenata (63.6%) je ispravno izabralo četkicu za zube sa mekim vlaknima. Ovakva vlakna su nežna i uz ogovarajući pritisak i tehniku su efikasna, a pritom nisu agresivna za već osetljivu sluzokožu usta pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica. Ova vlakna se dodatno po potrebi mogu omekšati pod mlazom mlake vode neposredno pre početka pranja zuba. Vlakna četkice su najefikasnija i najbezbednija za pacijente ukoliko su vrhovi u istoj ravni. Četkice sa različitom dužinom vlakana se ne preporučuju zbog mogućnosti da duža vlakna povrede osetljivu sluzokožu. Za teško dostupne površine zuba, najčešće na molarima, korisne su specijalne četkice za zube koje su meke, imaju jedan snop vlakana i veoma malu glavu ("solo" četkice). Na ovaj način pacijent bez obzira na veličinu mikrostomije, ankiloglosije ili smanjenog vestibuluma može efikasno ukloniti plak. Ove četkice zahtevaju dodatnu obuku kako bi pacijent ili roditelj znao pravilno da ih koristi. Samo pet pacijenata (22.7%) je koristilo i znalo da postoje specijalne četkice za zube.

Konac za zube je upotrebljavala samo jedna osoba. Upotreba konca za zube i interdentalnih četkica je otežana ili onemogućena kod većine pacijenata zbog izrazite teskobe i drugih ortodontskih nepravilnosti koje se javljaju kod većine obolelih. Ukoliko je moguća primena ovih sredstava, onda posebnu pažnju treba posvetiti obuci i motivaciji roditelja i pacijenta o tehnici i važnosti njihove upotrebe kako bi se obezbedilo redovno čišćenje interdentalnih prostora koji su dostupni. Roditelji su ti koji moraju dobro savladati tehniku upotrebe konca i interdentalnih četkica, naročito kod pacijenata obolelih od recisivnog oblika DEB zbog izrazite pseudosindaktilije. Mora se voditi poseban oprez da ne dolazi do naglih i nekontrolisanih pokreta konca i povređivanja gingive. Pri izboru interdentalne četkice važno je da se odabere odgovarajuća četkica prema veličini interdentalnog prostora jer u suprotnom prevelika četkica dovodi do povređivanja gingive i demotivacije pacijenta i roditelja, a mala četkica ne čisti adekvatno interdentalni prostor.

Svi ispitanici su koristili paste za zube, a sedam (31.8%) pacijenata je koristilo paste koje ne sadrže fluoride. Značaj i efikasnost fluorida u prevenciji karijesa je odavno poznata i pacijenti oboleli od distrofičnog oblika epidermolysis bullose treba da upotrebljavaju paste sa fluoridima, sa prilagođenom koncentracijom fluorida i količinom paste uzrastu pacijenta. Pri izboru paste najbolje je odabrati pastu koja ima blag ili neutralan ukus kako bi se izbegla iritacija osetljive sluzokože obolelih pacijenta. Takođe, ukoliko je moguće treba odabrati pastu koja sadrži male količine supstanci koje pene, zbog manje mogućnosti nadražaja sluzokože.

Osam pacijenata (36.3%) je upotrebljavalo rastvore za ispiranje usta (dvoje rastvora sa fluorom, a šestoro rastvora na biljnoj osnovi), ali nijedan od ispitanika nije koristio rastvore sa hlorheksidinom. Kod osoba sa visokim rizikom od nastanka karijesa indikovana je upotreba hlorheksidinskih preparata, jer je hlorheksidin je poznat kao najefikasniji plak inhibitor in vivo (91). S'obzirom na visoku rasprostranjenost karijesa i gingivitisa preporuka koju su pacijenti oboleli od DEB dobili na klinici, je bila svakodnevna upotreba rastvora koji istovremeno sadrži i hlorheksidin (0.05%) i fluoride (223ppmF), u trajanju od mesec dana.



Na ovaj način izbegnuto je davanje dva odvojena rastvora, a postignuto je dvostruko dejstvo preparata. Takođe, upotreba većih koncentracija hlorheksidina u trajanju od jedne nedelje na svaka 2-3 meseca daje dobre rezultate (93-96). Kod dece koja ne znaju da ispljunu, savetovano je roditeljima da rastvor nanesu na gazu ili štapić sa vaticom i pažljivo premažu zube i gingivu. Pri izboru rastvora za ispiranje usta naročito je obraćena pažnja na to da ne sadrže alkohol i iritanse (mentol) (96). Alkohol isušuje sluzokožu, a mentol iritira već osetljivu sluzokožu obolelih pacijena.

Četrnaestoro pacijenata (63.6%) je odgovorilo da ukoliko nisu u mogućnosti da operu zube četkicom nakon obroka, usta isperu vodom. Najčešći razlozi bola u ustima pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica su bule ili iritacija sluzokože usne duplje. One mogu nastati usled konzumiranja hrane koja je oštra, kisela, ljuta, itd... Kada se simptomi jave pacijenti ne mogu da obavljaju oralnu higijenu pa se savetuje ispiranje usta vodom kako bi se uklonili ostaci hrane. Takođe, ispiranje usta vodom može poslužiti u slučajevima kada je pacijent van kuće i nije u mogućnosti da opere zube. Tokom ovog istraživanja primećeno je da je efikasnost mućkanja usta jako smanjena kod većine pacijenata, a posledica je izmenjene funkcije orofacijalnog sistema zbog osnovne bolesti. U tom smislu, primena aparata sa vodenim mlazom (waterpik) bi mogla da bude od velike koristi, ali pacijenti ove studije nisu bili spremni da prihvate ovakav način uklanjanja naslaga, ne samo iz ekonomskog razloga već i zbog straha da bi voda pod pritiskom mogla povrediti gingivu i dovesti do nastanka novih bula.

Kako su kontrolni pregledi zakazivani na šest meseci, a u cilju da se održi motivacija i dobra tehnika pranja zuba, pacijentima su davane tablete za prebojavanje plaka da ih koriste kod kuće. Pre ove studije niko od ispitanika nije koristio sredstva za identifikaciju plaka u cilju poboljšanja oralne higijene.

Samo jednom ispitaniku su pre ove studije aplikovani visokokoncentrovani preparati fluorida. Ovakva profilaktička mera je apsolutno bezbedna i efikasna u povećanju otpornosti zubnog tkiva na kariogene nokse. S' obzirom na stanje pacijenta aplikovani su

visokokoncentrovani preparati fluorida u vidu laka, jer omogućavaju brz rad. Brzina u radu je bitna jer je zbog ožiljnih promena i mikrostomije, dugo držanje otvorenih usta bolno za pacijenta obolelog od epidermolysis bullosa dystrophica. Takođe, jako je teško održati suvo radno polje u usnoj duplji ovih pacijenata, pa je brzo sušenje materijala u vidu laka omogućilo kraću aplikaciju fluorida na površine zuba. Prednost ovakvih preparata je i ta što se visoke koncentracije fluorida mogu aplikovati i kod dece mlađe od šest godina bez opasnosti od slučajnog gutanja.

Analiza upitnika je pokazala da nijedno dete pre uključivanja u ovu studiju nije imalo zalivene fisure. Ova profilaktička mera je indicovana kod osoba sa medicinskim rizikom i visokim rizikom za karijes, i to u mlečnoj i stalnoj denticiji (91). Zalivanje fisura predstavlja neinvazivan, bezbedan i bezbolan stomatološki tretman. Kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica pretežno je korišćen glasjonomerni zalivač, kao sredstvo za zalivanje fisura. Ova vrsta materijala je naročito pogodna za primenu kod DEB pacijenata jer ne zahteva apsolutno suvo radno polje, a poznata je i po svom svojstvu da kontinuirano oslobađa jone fluora iz osnovnog matriksa. U uslovima kada sisaljka može da se osloni samo na tvrda zubna tkiva, kada vaterolna smanjenih dimenzija može ili uopšte ne može da se postavi u vestibulum i kada pacijent skoro da uopšte ne može da pomeri jezik, gotovo kod većine pacijenata je bilo moguće uspostaviti samo delimično suvo radno polje. Kompozitni zalivač je korišćen samo u onim slučajevima kada se moglo obezbediti apsolutno suvo radno polje.

Za pacijente obolele od epidermolysis bullosa dystrophica je od izuzetne važnosti redovna primena profilaktičkih mera (uklanjanje mekih naslaga, uklanjanje mineralizovanih naslaga, aplikacija visokokoncentrovanih fluorida i zalivanje fisura) na čestim kontrolnim pregledima kako bi se što više doprinelo očuvanju oralnog zdravlja, a time i smanjila mogućnost uticaja lošeg oralnog zdravlja na opšte stanje pacijenta.

Podaci o ishrani su bitan sastavni deo preventivnog stomatološkog pregleda. Analiza ishrane i davanje saveta o pravilnoj nekariogenoj ishrani od izuzetne su važnosti za oralno

zdravlje. Pacijenti oboleli od epidermolysis bullosa dystrophica su na posebnom režimu ishrane koji je uslovljen osnovnim oboljenjem (nedovoljnim unosom nutrijenata i nedovoljnom resorpcijom)(97). Potrebe obolelih pacijenata za unosom proteina su povećane za 15%-100%, a za unosom kalorija do 50% (98, 99). Obroci su česti, visokokalorični i visokoproteinski. Ovakav način ishrane neophodan je kako bi se obezbedili i nadoknadili nutrijenti koji se gube preko rana. Analizom ishrane pacijenata uključenih u ovu studiju saznali smo da skoro svi pacijenti (95.5%) imaju pet i više obroka dnevno. Svaki obrok traje između dvadeset i trideset minuta, što pokazuje da ispitanici u toku dana na obroke utroše u proseku 150 minuta. Većina pacijenata (72.7%) je konzumirala meku i pasiranu hranu, a polovina je unosila slatkiše tri i više puta dnevno. Osobe obolele od DEB uglavnom ne unose čvrstu hranu jer oštre ivice dovode do pojave bula i bolnih rana unutar usne duplje što dodatno otežava ishranu pacijenta. Razlog konzumiranja meke i kašaste hrane može biti i otežano gutanje usled ožiljnih promena na jednjaku koje dovode do čestih stenoza jednjaka (100-102). Iz ankete smo saznali da pacijenti oboleli od DEB frekventno unose razne prirodne ili veštačke napitke, vrlo sporo (gutljaj po gutljaj) i da to traje skoro 20 minuta. Kroz ove napitke bogate šećerom, pacijenti unose dodatne kalorije. Osim toga, njihova užina se bazira uglavnom na lepljivoj hrani, koja se sporo eliminiše iz usta. Kako je klirens hrane produžen, on u kombinaciji sa čestim obrocima bogatim kalorijama dovodi do brzog nastanka karijesa i ranog gubitka zuba.

Iako su nutritivne potrebe ovih pacijenata specifične, određene korekcije u ishrani su moguće. One mogu biti načinjene u smislu smanjenja frekvencije uzimanja hrane između glavnih obroka, konzumiranja manje kariogene hrane, upotrebe supstituenata bez šećera ili sa zamenama za šećer, kao i da se slatkiši uzimaju nakon glavnog obroka. Ukoliko DEB pacijent ima pet obroka dnevno (tri glavna obroka i dve užine) koji su tako osmišljeni da zadovolje povećane nutritivne zahteve nastale kao posledica bolesti, kod većine pacijenata neće postojati potreba za dodatnim suplementima. Ukoliko ipak postoji potreba za napicima, oni se mogu uzimati putem slamčice kako bi se tečnost što brže eliminisala iz

usta, pa samim tim smanjilo vreme zadržavanja na površinama zuba. Ukoliko na tržištu postoji odgovarajući lek ili suplement koji je bez šećera ili sadrži zamenu za šećer, uvek se pre treba odlučiti za takav preparat jer se time smanjuje broj noksi koje deluju kariogeno na zube. Čak 86.4% roditelja nije znalo da postoje ovakvi preparati.

Slatkiši se ne koriste kao „hrana za utehu“ kad god dete ili pacijent to poželi jer to predstavlja lošu naviku u ishrani. Ugljeni hidrati moraju biti uobročeni i poželjno je da se unose jednom dnevno u organizam, a svakako ne više od tri puta dnevno. Užine treba da budu tako osmišljene da se unosi manje kariogena hrana koja pritom zadovoljava povećane energetske potrebe pacijenta (sir, voće, itd.). Ovo sve ukazuje na neophodnost bliske saradnje stomatologa i nutricioniste kako bi se osmislila manje frekventna izbalansirana visokokalorična i visokoproteinska ishrana u kojoj će biti manje zastupljene kariogene namirnice (14, 103, 104).

S'obzirom na produženo vreme eliminacije hrane iz usne duplje zbog narušene funkcije, savetovano je žvakanje žvaka bez šećera. Na ovaj način stimuliše se lučenje pljuvačke, poboljšava se efekat samočišćenja, smanjuje se kiselost oralne sredine a time i mogućnost nastanka karijesa.

Svaki stomatološki pregled DEB pacijenta je pažljivo sproveden. Pacijentu je obezbeđeno dovoljno vremena da se samostalno smesti u stomatološku stolicu, osim u slučajevima male dece koja su sedela u krilu roditelja. Uklonjeni su i jastuci za glavu kako se ne bi povredila osetljiva koža vrata. Pažljivo je izvršen pregled bez dodirivanja i oslanjanja na kožu pacijenta. Svi instrumenti su premazani vazelinom, kao i usne pacijenta pre stomatološkog pregleda. Vaterolne su pripremljene tako što im je smanjena debljina i dužina i postavljane su u vestibulum samo ako je bilo dovoljno prostora za njihovo postavljanje. Pravljeni su česti prekidi u radu kako bi pacijent mogao da se odmori zato što je držanje otvorenih usta izazivalo bol.

U daljem toku istraživanja ispitivalo se stanje tvrdih zubnih tkiva, odnosno rasprostranjenost karijesa kako bi se utvrdio broj prisutnih mlečnih i stalnih zuba koji predstavljaju potencijalnu opasnost za nastanak dentogenih infekcija koje mogu pogoršati tok osnovnog oboljenja i ugroziti život pacijenta. Osim stanja tvrdih zubnih tkiva pomoću kep-a za merenje učestalosti karijesa korišćeni su i kio, kiz i kip indeksi.

U mlečnoj denticiji u grupi obolelih od DEB više su bile zastupljene osobe sa obolelim zubima (karijesnim, ekstrahovanim i plombiranim) nego u zdravoj grupi, a značajno dvostruko više je bilo i obolelih mlečnih zuba ( $p < 0.001$ ). U prilog tome govori i da je u oboleloj grupi u proseku svaki drugi zub bio zahvaćen karijesom za razliku od kontrolne grupe gde je svaki peti ili šesti zub bio zahvaćen.

S'obzirom na to da više od polovine obolelih pacijenata nije imalo svog stomatologa ili su se stomatolozi plašili da sprovedu potrebnu intervenciju kod njih zbog nepoznavanja osnovnog oboljenja, u oboleloj grupi stomatološke intervencije su odlagane ili su retko sprovedene. Zbog toga je značajno više bio prisutan duboki tip karijesa ( $p < 0.001$ ) za razliku od kontrolne grupe gde je najčešći bio superficijalni tip karijesa ( $p = 0.008$ ). Takođe u mlečnoj denticiji u kontrolnoj grupi je bilo statistički značajno više pacijenata sa zdravim zubima ( $p = 0.053$ ). Iako u mlečnoj denticiji poređenjem broja zuba u obe grupe, nisu nađene druge statističke značajnosti, izuzev u broju zdravih zuba, svi posmatrani parametri broja zuba u grupi dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica bili su lošiji u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Kada je u pitanju ovako retka bolest i mali uzorak, iako je kontrolna grupa mečovana po polu i uzrastu, da bi se dobila statistička značajnost, razlika u podacima unutar grupa mora biti jako velika. Ovo se najbolje vidi ako se pogleda Tabela 44. Statistička značajnost u mlečnoj denticiji nije dobijena za broj karijesnih zuba premda su srednja i maksimalna vrednost broja karijesnih zuba u oboleloj grupi duplo veći u odnosu na srednju i maksimalnu vrednost karijesnih zuba u zdravoj kontrolnoj grupi (u oboleloj grupi srednja vrednost broja karijesnih zuba je 4 sa maksimalnom vrednošću 18, a u kontrolnoj grupi 2 sa maksimalnom vrednošću 9).

U grupi pacijenata obolelih od DEB bio je veći broj osoba sa obolelim stalnim zubima (karijesnim, ekstrahovanim i plombiranim) nego u zdravoj grupi, odnosno statistički značajno dvostruko više je bilo i obolelih stalnih zuba ( $p < 0.001$ ). U oboleloj grupi je, u proseku, svaki treći stalni zub bio zahvaćen karijesom za razliku od kontrolne grupe gde je svaki deseti stalni zub bio zahvaćen tj. trostruko je manje obolelih zuba bilo prisutno kod pacijenata kontrolne grupe.

U kontrolnoj grupi pacijenata, u stalnoj denticiji, značajno je najviše bio zastupljen superficijalni tip karijesa ( $p < 0.001$ ), a u oboleloj grupi pacijenata značajnost nije pronađena, jer su gotovo podjednako bili distribuirani svi tipovi karijesa (superficijalni, duboki i komplikacija karijesa). U stalnoj denticiji, značajno više karijesnih zuba se javilo u grupi obolelih pacijenata u odnosu na zdravu kontrolnu grupu ( $p = 0.012$ ), pri čemu je maksimalan broj karijesnih zuba bio čak tri puta veći u grupi obolelih pacijenata.

U jednom od retkih istraživanja na ovu temu u inostranoj literaturi, Harris i saradnici su 2001-ve godine ispitivali stanje zuba (kep) kod trideset pacijenata obolelih od DEB i došli su do zaključka da je prevalenca karijesa značajno veća kod DEB pacijenata (83). Srednja vrednost kep-a za mlečnu denticiju je bila značajno veća u odnosu na zdravu kontrolnu grupu ( $p < 0.05$ ). Poređenjem KEP-a u stalnoj denticiji, Harris i saradnici, nisu našli značajnu razliku između obolele i kontrolne grupe, za razliku od ove studije gde je značajna razlika postojala ( $p < 0.001$ ). Takođe Write i saradnici (59) su došli do zaključka da teže forme EB tj. DEB imaju mnogo veću sklonost ka nastanku karijesa. Predpostavlja se da, za razliku od junkcionalne epidermolysis bullose gde dolazi do promene u strukturi zuba zbog nastanka generalizovane gleđne hipoplazije, kod distrofičnog oblika EB (DEB), razlozi brzog nastanka karijesa su druge prirode. U prilog tome govore i studije koje pokazuju da je sastav zuba kod DEB pacijenata nepromenjen ili neznatno promenjen u odnosu na zdravu populaciju (71, 79, 80). Kao glavni uzroci brzog nastanka karijesa nameću se poteškoće u održavanju oralne higijene i produžen klirens kašaste i lepljive hrane. Slični parametri stanja zuba u grupi obolelih pacijenata dobijeni su u doktorskoj studiji dr Jovičić (105), u kojoj je

proučavano stanje oralnog zdravlja i mogućnosti prevencije kod dece obolele od akutne leukemije, koja spada u grupu retkih bolesti.

Profilaktičke mere su sprovedene na prvom i ostalim kontrolnim pregledima kod svih pacijenta obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica. Nakon uklanjanja mekih i čvrstih naslaga pacijentu su bile zalivene fisure ukoliko je to bilo indikovano i dostupno, a nakon toga je bio aplikovan visokokoncentrovani preparat fluorida u obliku laka. Kako bi se ispitaio uticaj profilaktičkih mera na zube stalne i mlečne denticije praćena je promena parametara stanja zuba između pojedinačnih pregleda (I i II, II i III i I i III) i kroz sve preglede (I, II i III). Parametri stanja zuba koji su bili praćeni u mlečnoj i stalnoj denticiji su: kio, kiz, kip i kep, broj zuba odgovarajuće denticije (zdravi, karijesni, plombirani, ekstrahovani i ukupan broj zuba), učestalost i poređenje učestalosti karijesa, kao i tipova karijesa (superficialni, duboki i komplikacije karijesa).

U mlečnoj denticiji kod obolelih pacijenata vrednosti sva tri indeksa rasprostranjenosti karijesa (kio, kiz i kip) se postepeno smanjuju od prvog ka trećem pregledu. Zastupljenost osoba sa obolelim zubima je za 15.24% manja na trećem nego na prvom pregledu. Takođe obolelih zuba je za 5.64% manje u grupi obolelih na poslednjem u odnosu na prvi pregled. Prosečan broj obolelih zuba po osobi je u padu i smanjio se sa 5.6 na prvom na 5.07 obolelih zuba po osobi, na trećem pregledu.

Analizirajući ukupan broj zuba u mlečnoj denticiji očekivano se kroz preglede statistički značajno promenio broj zuba u smislu povećanja ukupnog broja zuba ( $p=0.007$ ) jer su deci u periodu od godinu i po dana, iznikli novi zubi. Takođe, kroz preglede se značajno povećao broj zdravih zuba ( $p=0.040$ ). Do porasta broja zdravih zuba kroz preglede je došlo zbog nicanja novih zuba ali i redovnog sprovođenja profilaktičkih mera zbog kojih su ovi zubi nakon nicanja ostali zdravi. Kako je veliki broj pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica, u mlečnoj denticiji na prvom pregledu imao komplikacije karijesa (54%), bilo je neophodno da se osim mera primarne prevencije i profilaktičkih mera, sprovedu i terapijske mere. Dodatni pregledi su zakazivani u terminima između

predviđenih kontrolnih pregleda i na njima su sprovedene mere sekundarne i tercijarne prevencije kako bi se otklonila mogućnost da loše stanje oralnog zdravlja ugrozi opšte zdravlje pacijenta. Broj karijesnih zuba mlečne denticije se kroz preglede značajno menjao u smislu smanjenja ( $p=0.04$ ), a broj plombiranih zuba u smislu povećanja ( $p=0.006$ ). Promena broja karijesnih i plombiranih zuba je takođe bila značajna između prvog i drugog ( $p=0.046$  i  $p=0.039$ ) i između prvog i trećeg pregleda ( $p=0.011$  i  $p=0.026$ ), a nije postojala između drugog i trećeg pregleda. Najveći broj zuba plombiran je u periodu između prvog i drugog pregleda, a uz sprovođenje profilaktičkih mera, smanjenje broja karijesnih zuba i porasta broja zdravih zuba, između drugog i trećeg pregleda nije bilo potrebe za sanacijom velikog broja zuba. Kako je sanacija kontinuirano sprovedena uporedo sa profilaktičkim merama sledstveno je najveći broj plombiranih zuba bio na trećem pregledu što je i statistički pokazano ( $p=0.006$ ).

Broj ekstrahovanih zuba mlečne denticije imao je najveću značajnost između prvog i drugog pregleda ( $p=0.046$ ) iz istih razloga koji su prethodno objašnjeni za plombirane zube. Ukupan zbir karijesnih, ekstrahovanih i plombiranih zuba (kep) se nije značajno promenio kroz preglede ali se unutar strukture kep-a smanjio broj karijesnih, a povećao broj plombiranih i ekstrahovanih zuba.

Značajno se smanjila učestalost javljanja karijesa u mlečnoj denticiji kroz preglede ( $p=0.039$ ) tako da je na prvom pregledu čak 86.7% pacijenata imalo karijes, a na trećem pregledu 42.9%.

U stalnoj denticiji vrednosti sva tri indeksa rasprostranjenosti karijesa (kio, kiz i kip) se postepeno povećavaju od prvog ka trećem pregledu. Zastupljenost osoba sa obolelim zubima je za 12.5% veća na trećem nego na prvom pregledu. Takođe, obolelih zuba je za 3.11% više u grupi obolelih na poslednjem u odnosu na prvi pregled. Prosečan broj obolelih zuba po osobi je u porastu sa 6.19 na prvom na 7.5 obolelih zuba po osobi, na trećem pregledu. Postoji više razloga zašto je i pored sprovođenja profilaktičkih mera došlo do porasta rasprostranjenosti karijesa u stalnoj denticiji. Jedan od razloga je taj, što



su kod pacijenata u starijem uzrastu jače izražene mikrostomija i druge intraoralne promene. Zbog toga je otežan ili onemogućen pristup određenim zubima i teže je održavanje oralne higijene. Takođe korigovanje već formiranih loših navika u održavanju oralne higijene i ishrani uvek je komplikovanije i teže kod starijih pacijenata u odnosu na mlađu populaciju kod kojih se te navike tek usvajaju. Sve ovo govori da pored ambulantno sprovedenih profilaktičkih mera stanje zuba pacijenta zavisi i od motivisanosti, redovnosti i obučenosti pacijenta da sprovodi preventivne mere.

Analizirajući i poredeći broj zdravih, karijesnih i ukupan broj stalnih zuba kroz preglede, utvrđeno je da statističke značajnosti nije bilo. Redovno sprovođenje profilaktičkih mera u stalnoj denticiji je doprinelo tome da se očuva zdravlje intaktnih stalnih zuba. Ukupan broj zuba se neznatno povećao po pregledima i zato nije bio statistički uočljiv kao u mlečnoj denticiji. Broj karijesnih zuba se nije značajno promenio između kao i kroz sva tri pregleda, ali ako se detaljno analizira svaki pregled ponaosob mogu se primetiti male promene. One su se javile između prvog i drugog pregleda kada se smanjio broj karijesom zahvaćenih zuba i između drugog i trećeg pregleda kada je porastao broj karijesom zahvaćenih zuba, ali još uvek ostao niži nego na prvom pregledu. Razlog tog blagog porasta između drugog i trećeg pregleda, govori u prilog tome da osim ambulatnog sprovođenja profilaktičkih mera važnu ulogu u prevenciji nastanka karijesa imaju i preventivne mere koje pacijent sam sprovodi kod kuće. Maksimalna vrednost karijesno obolelih zuba bila je visoka i iznosila je 24, ali se odnosila samo na jednog pacijenta koji je imao dvadeset i četiri karijesom zahvaćena zuba. Ova vrednost se nije menjala po pregledima jer pacijent nije dolazio na terapijske tretmane, ali se nije ni povećavala jer su dati saveti i sprovedene profilaktičke mere na preostalim zdravim zubima. Statističke značajnosti javile su se u promeni broja plombiranih i ekstrahovanih zuba, kao i KEP-a ( $p=0.002$ ,  $p=0.022$  i  $p=0.004$ ). Od prvog ka trećem kontrolnom pregledu porastao je broj plombiranih i ekstrahovanih zuba. Takođe porasla je i vrednost KEP-a u stalnoj denticiji što se može objasniti blagom porašću broja karijesnih zuba kod pojedinaca, koja nije bila statistički uočljiva u promeni broja karijesnih zuba kroz preglede ( $p=0.695$ ), ali se izrazila u strukturi KEP-a ( $p=0.004$ ).

Ovo se može videti i iz Tabele 49, u kojoj broj osoba koje imaju karijes u stalnoj denticiji raste od prvog do trećeg pregleda. Na prvom pregledu 68.8% pacijenata je imalo karijes, a na trećem njih 75.0% tj. jedna osoba više je imala karijes u odnosu na prvi pregled.

Kao što je već ranije napomenuto, u mlečnoj denticiji, već na prvom pregledu evidentirani su pacijenti sa komplikacijom karijesa i njihov broj se smanjivao od prvog ka trećem kontrolnom pregledu zbog sprovedenih mera sanacije. Za razliku od mlečne denticije, u stalnoj denticiji komplikacije kao posledica karijesa javile su se tek na trećem pregledu. Za to postoje dva razloga. Prvi razlog su mikrostomija i ožiljne promene koje su mnogo jače izražene u starijem uzrastu i koje su onemogućile da se početni ili duboki karijes sanira ambulantno jer instrumenti nisu mogli da se postave u odgovarajući položaj kako bi se tretman izveo. Drugi razlog je taj, što i tamo gde je sanacija mogla da se sprovede, pacijenti nisu dolazili na zakazane terapijske tretmane zbog nedovoljne motivisanosti i opterećenosti osnovnim oboljenjem. Od izuzetne je važnosti da se što ranije saniraju početne karijesne lezije, ukoliko su dostupne, kako bi se izbegle komplikacije i sanacija u opštoj anesteziji.

Kako je sprovođenje preventivnih mera zavisilo od motivisanosti samih roditelja i pacijenata obolelih od DEB i usled očekivanih razlika u redovnosti, pacijenti su bili podeljeni u tri grupe u zavisnosti od toga da li nisu, da li su neredovno ili su redovno sprovodili preventivne mere. U odnosu na ove tri grupe pacijenata ispitivan je uticaj preventivnih mera na stanje zuba praćenjem istih parametara stanja zuba koji su korišćeni i za ispitivanje uticaja profilaktičkih mera.

Na prvom pregledu pacijenti su dobili savete i bili obučeni o tehnikama i preventivnim merama za očuvanje oralnog zdravlja (oralnoj higijeni, korekciji ishrane i primeni fluorida), a na kontrolnim pregledima sprovedene su reedukacija i remotivacija pacijenta u pogledu održavanja preventivnih mera. Na drugom pregledu, u grupi pacijenata koja je redovno sprovodila preventivne mere javilo se statistički značajno smanjenje broja karijesnih zuba u odnosu na grupu pacijenata koja ih nije sprovodila ( $p=0.055$ ). Dalje, na trećem pregledu

značajno se povećao broj zdravih zuba u grupi pacijenata koja je redovno sprovodila preventivne mere nasuprot grupe pacijenata koja je neredovno sprovodila iste ( $p=0.044$ ). Takođe, na trećem pregledu se uočava da broj zdravih zuba mlečne denticije značajno raste od grupe pacijenata koja nije sprovodila preventivne mere do grupe koja ih je redovno sprovodila ( $p=0.054$ ). U mlečnoj denticiji, sa redovnošću u sprovođenju preventivnih mera, došlo je do smanjenja broja karijesnih zuba na drugom pregledu i porasta broj zdravih zuba mlečne denticije na trećem pregledu.

U stalnoj denticiji na drugom pregledu značajno se povećao broj zdravih zuba ( $p=0.051$ ). Najmanje zdravih zuba je bilo u grupi koja nije sprovodila preventivne mere, više zdravih zuba je bilo u grupi pacijenata koja je neredovno sprovodila, a najviše zdravih zuba je bilo u grupi koja je redovno sprovodila preventivne mere. Značajno veći broj zdravih zuba je bio i između grupa koje su neredovno i redovno sprovodile preventivne mere u odnosu na grupu koja nije ( $p=0.047$  i  $p=0.041$ ). Na trećem pregledu, zahvaljujući kontinuiranosti u sprovođenju preventivnih mera, remotivaciji i reedukaciji pacijenta značajno se ispoljilo i smanjenje broja karijesnih zuba tako da ih je najmanje bilo u grupi koja je redovno sprovodila preventivne mere ( $p=0.043$ ). Značajnost u smanjenju broja karijesnih zuba je postojala i u grupi koja je redovno sprovodila preventivne mere u odnosu na grupu koja je neredovno sprovodila iste ( $p=0.022$ ).

Iz svega navedenog se uočava da je od izuzetne važnosti što ranije implementirati preventivne mere u život pacijenta obolelog od epidermolysis bullosa dystrophica kako bi se očuvalo zdravlje zuba i smanjila mogućnost nastanka karijesa na udaljenim i nedostupnim površinama.

Stanje oralne higijene pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica je praćeno pomoću indeksa oralne higijene i na osnovu vrednosti indeksa klasifikovano kao dobro, korektno ili loše.

Na prvom pregledu u mlečnoj denticiji značajno je više dentalnog plaka i kalkulusa bilo prisutno kod obolelih pacijenata nego u zdravoj kontrolnoj grupi pacijenata ( $p=0.004$  i  $p=0.039$ ). Neinformisanost roditelja i pacijenta sa jedne strane, i briga i angažovanje oko osnovne bolesti sa druge strane, potisnuli su u drugi plan motivaciju i redovno i pravilno izvođenje oralne higijene kod obolele dece. Iz tog razloga srednja vrednost modifikovanog plak indeksa u grupi obolele dece je iznosila 1.60 dok je u kontrolnoj grupi bila 0. Takođe ni jedno dete u kontrolnoj grupi u mlečnoj denticiji nije imalo kalkulus, dok je u grupi obolelih njegova maksimalna vrednost iznosila 2.

Takođe u stalnoj denticiji, na prvom pregledu, značajno je veće bilo prisustvo dentalnog plaka i zubnog kamenca u oboleloj grupi u odnosu na kontrolnu ( $p<0.001$ ). Meke i čvrste naslage su pretežno bile vidljive golim okom u grupi obolelih, naročito u predelu gingivalnog sulkusa. Ovome je najviše doprinela loša tehnika pranja zuba, neodgovarajuća veličina glave četkice i neredovnost u održavanju oralne higijene.

Poređenjem stanja higijene usta i zuba (dobro, korektno ili loše), statistički značajna razlika se javila između dve ispitivane grupe, i u toj meri je bila izražena da su svi pacijenti kontrolne grupe imali dobru oralnu higijenu dok je svega četiri pacijenta u oboleloj grupi imalo dobru, a čak dvanaest lošu oralnu higijenu ( $p<0.001$ ). Ovo je u skladu sa rezultatima dobijenim iz upitnika i pokazuje da pacijenti oboleli od epidermolysis bullosa dystrophica i njihovi roditelji prilikom prve posete na klinici, imaju nedovoljan nivo znanja o važnosti redovnog sprovođenja mera i tehnika oralne higijene i da su nedovoljno obučeni kako da ih izvode. Takođe, izostanak organizovane stomatološke zaštite i redovnih kontrolnih pregleda na kojima bi pacijenti bili remotivisani značajno doprinosi lošijem stanju oralne higijene obolelih pacijenata.

U studiji Harris i sar (83), su takođe našli značajno veće prisustvo dentalnog plaka i u mlečnoj ( $p<0.001$ ) i u stalnoj denticiji ( $p<0.02$ ) kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.

Pažljivo uklanjanje mekih i tvrdih naslaga je izvršeno na svakom stomatološkom pregledu kod svih obolelih pacijenata. Ceo postupak je sproveden izuzetno pažljivo čime se težilo da se izbegne trauma tkiva ili da se ona svede na minimum. Mogućnost povrede desni i stvaranja novih bula je u većini slučajeva izbegnuta tako što su korišćeni kolenjaci sa malom glavom koja je bila premazana vazelinom, ruke terapeuta su bile „bez oslonca pri radu“, brzina rada mašinskog instrumenta je bila mala, a rad ultrazvučnim nastavkom i četkicom je bio posebno oprezan u blizini mekih tkiva. Kako bi se pratio uticaj profilaktičkih mera na stanje oralne higijene kod obolelih pacijenata praćena je promena indeksa oralne higijene i stanje higijene usta i zuba između pojedinačnih pregleda (I i II, II i III i I i III) i kroz sve preglede (I, II i III).

U mlečnoj denticiji kod obolelih pacijenata prisustvo dentalnog plaka se značajno smanjilo od prvog ka trećem pregledu ( $p=0.005$ ), tako da je najmanje dentalnog plaka bilo prisutno kod obolelih pacijenata na trećem pregledu. Takođe, značajno smanjenje količine dentalnog plaka je registrovano između prvog i drugog pregleda ( $p=0.043$ ), a sledstveno kontinuiranim sprovođenjem profilaktičkih mera najveća razlika u smanjnjju količine prisutnog plaka se javila između prvog i trećeg pregleda ( $p=0.027$ ). Iako se maksimalna vrednost zubnog kamenca u mlečnoj denticiji smanjila sa 2 na prvom pregledu do 0.5 na trećem pregledu, statistički ova promena nije bila značajna. Ovo se dešava zbog već ranije pomenutih razloga, jer je uzorak mali a sama razlika nije dovoljno upečatljiva da bi statistički bila značajna.

U stalnoj denticiji značajno se smanjilo prisustvo dentalnog plaka i zubnog kamenca od prvog ka trećem pregledu ( $p=0.010$  i  $p=0.000$ ) tako da je njihova vrednost bila najmanja na trećem kontrolnom pregledu. Kao i u mlečnoj denticiji najveće smanjene vrednosti plak indeksa i indeksa zubnog kamenca se javilo između prvog i trećeg pregleda i bilo je statistički značajno ( $p=0.015$  i  $p=0.002$ ).

Higijena usta i zuba obolelih se značajno poboljšala od prvog ka trećem pregledu ( $p=0.000$ ). Na prvom pregledu svega 4 pacijenta je imalo dobru oralnu higijenu. Redovnim

sprovedenjem profilaktičkih mera kao i preventivnih dovelo je do toga da je čak 14 obolelih pacijenata imalo dobru higijenu usta i zuba na trećem pregledu.

U zavisnosti od toga da li nisu uopšte, da li su neredovno ili su redovno sprovodili preventivne mere ispitan je uticaj preventivnih mera na stanje higijene usta i zuba između I i II i II i III pregleda.

Značajno povećanje obolelih sa dobrom higijenom usta i zuba ( $p=0.002$ ) bilo je između prvog i drugog pregleda u grupi pacijenata koja je redovno sprovodila preporučene preventivne mere. Na prvom pregledu samo 4 pacijenta je imalo dobru oralnu higijenu, na drugom 13, a na trećem 14 (Tabela 58, 59). Iz ovoga se vidi da je broj pacijenata sa dobrom oralnom higijenom rastao iz pregleda u pregled, a da značajnosti između drugog i trećeg pregleda nije bilo jer je svega 1 pacijent više imao dobru oralnu higijenu. Takođe broj osoba sa lošom oralnom higijenom se značajno smanjio između prvog i drugog pregleda ( $p=0.002$ ) i ostao je nepromenjen i na trećem pregledu tj. nije bilo osoba sa lošom oralnom higijenom u grupi pacijenata koja je redovno sprovodila preventivne mere.

Pacijenti sa lošom oralnom higijenom postojali su u grupama obolelih pacijenata koji nisu ili su neredovno sprovodili mere prevencije. Takođe, u ovim grupama pacijenata nije bilo obolelih koji su imali dobro stanje oralne higijene, već samo korektno ili loše (Tabele 58, 59).

O važnosti redovnog sprovođenja preventivnih i profilaktičkih mera od najranijeg detinjstva govore i drugi autori (63, 64, 68, 106, 107). Dva pacijenta koja su obolela od recesivnog oblika DEB praćena su u studiji Olsena i sar (106), u periodu od 20 godina. Pacijent koji je redovno sprovodio preventivne mere (posebno je obraćena pažnja na korekciju ishrane) i profilaktičke mere, redovno dolazio na stomatološke kontrole imao je gotovo sve zdrave zube, za razliku od pacijenta koji se nije pridržavao preporučenih mera prevencije i kontrolnih pregleda i koji je morao biti uveden u opštu anesteziju radi sanacije velikog broja zuba.

Inspekcijom je stanje gingive ocenjeno kao zdrava ili obolela gingiva (gingivitis catarrhalis). Gingivitis catarrhalis je kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica, jako izražen i manifestuje se generalizovanim otokom gingive jarko crvene boje, okruglastim papilama i krvarenjem na dodir (108). Pored velikih naslaga plaka na površinama zuba, inflamacija desni jedan je od najuočljivijih oralnih nalaza što se može videti i na slici 9. Pacijenti zbog straha od krvarenja gingive ne uklanjaju naslage u blizini desni i time uzrokuju dodatno pogoršanje inflamacije.

Na prvom pregledu, 21 oboleo pacijent je imao obolele desni. Samo 3 pacijenta nisu imali gingivitis catarrhalis pri čemu su dva ispitanika bile bebe. Poređenjem stanja desni između obolele i kontrolne grupe, pokazano je značajno lošije stanje u oboleloj grupi ( $p < 0.001$ ).

Kako bi se ispitao uticaj sprovedenih preventivnih i profilaktičkih mera na gingivu, stanje gingive je zabeleženo i poređeno između pojedinačnih pregleda (I i II, II i III i I i III) i kroz sve preglede (I, II i III).

Analiza stanja gingive je pokazala da značajne promene u stanju desni nije bilo od prvog ka trećem pregledu ni između pojedinačnih pregleda. Na prvom pregledu 21 pacijent je imao gingivitis catarrhalis, a na trećem dvadeset.

Takođe značajnost u promeni stanja gingive nije postojala ni u zavisnosti od toga da li pacijenti nisu uopšte, da li su neredovno ili su redovno sprovodili preventivne mere između I i II i II i III pregleda.

S'obzirom da su se svi parametri oralne higijene značajno smanjili dva su moguća razloga zašto je stanje desni ostalo nepromenjeno. Pre iznošenja mogućih razloga važno je napomenuti da intenzitet inflamacije gingive nije bio isti na prvom i na trećem pregledu. Inspekcijom gingive na poslednjem, trećem pregledu vidljiv je bio mnogo manji stepen inflamacije kod većine pacijenata. Desni su bile manje otečene i slabijeg intenziteta crvene boje, čak su i papile bile smanjene ali je inflamacija i dalje bila prisutna. Prvi razlog može biti taj što pacijenti pre dolaska na kontrolne preglede detaljno uklone plak koji je lokalni

iritirajući faktor za gingivu, a ostaje pitanje da li to rade i svakodnevno. Drugi, verovatniji razlog, jeste da je ovakvo stanje desni uzrokovano osnovnim oboljenjem i da ne zavisi isključivo od prisustva dentalnog plaka. Tome u prilog govori i rezultat ove studije, gde u grupi pacijenata koji su redovno sprovodili preventivne mere nije značajno promenjeno stanje gingive (Tabele 63, 64).

Slični rezultati dobijeni su i u doktorskoj disertaciji dr Jovičić (105), gde primena preventivnih mera nije uticala na stanje gingive pacijenata obolelih od akutne leukemije.

Postoje brojne promene koji su posledica osnovnog oboljenja, a većina njih otežavaju izvođenje oralne higijene i doprinose lošem stanju oralnog zdravlja obolelih pacijenata. U njih spadaju ortodontske nepravilnosti, intraoralne i ekstraoralne promene.

U velikom procentu se kod pacijenata obolelih od DEB javljaju ortodontske nepravilnosti (68.2%) i to ne jedna već dve ili više kod istog pacijenta. U ovoj studiji najzastupljenija je bila teskoba zuba i to u kombinaciji sa dubokim zagrižajem i obrnutim preklopom (kod 59% pacijenata). Ovakve promene u stomatognatom sistemu kompromituju oralno zdravlje i kod potpuno zdravih pacijenata, a kod pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica dodatno otežavaju očuvanje oralnog zdravlja koje je već ugroženo brojnim intraoralnim i ekstraoralnim promenama.

Usled uticaja osnovnog oboljenja, promena koja je karakteristična za najteže tipove EB pacijenata je mikrostomija. U ovoj studiji izmerene su i upoređene vrednosti maksimalnog otvaranja usta (MOA) između obolele i kontrolne grupe. U Tabeli 65, vidi se da je srednja vrednost MOA u grupi obolelih značajno niža. Srednja vrednost MOA u oboleloj grupi iznosi 35,92 mm, a u zdravoj 52,90 mm. Slične rezultate su dobili Wright i saradnici 1991 (53), ispitujući MOA kod 77 osoba obolelih od DEB (40 obolelih od RDEB i 37 DDEB) i srednja vrednost se kretala od 33,6 do 46,8 mm u grupi obolelih u zavisnosti od podtipa, a u grupi zdravih je iznosila 44.7 mm. Mikrostomija predstavlja najveći problem i pravi izazov za stomatologa prilikom rada sa ovim pacijentima, pogotovo kada se tretman izvodi



ambulantno. Ukoliko su pacijenti u opštoj anesteziji, zahvaljujući opuštenosti miškulature, moguće je jače otvoriti usta pacijenta i time obezbediti bolju vidljivost i prostor za manipulaciju instrumentima prilikom stomatološkog tretmana, pa čak postaviti i koferdam kako bi se obezbedilo suvo radno polje (109-111). Kako su sve procedure tokom studije, sprovedene ambulantno bez ili uz lokalnu anesteziju, mikrostromija je predstavljala veliku poteškoću kako pri pregledu tako i tokom primene profilaktičkih i terapijskih mera. Kako bi se povećala mogućnost otvaranja usta savetovane se vežbe koje su jednostavne za svakodnevno izvođenje u kućnim uslovima, a pacijent je dodatno bio remotivisan na svakom kontrolnom pregledu. Vežbe su bile demonstrirane i zajednički ponavljane, a pacijentima je bio dat savet da ih izvode i pre svakog stomatološkog tretmana kako bi se rad u ustima olakšao i pacijentu i stomatologu. Sa povećanjem uzrasta pacijenta, mogućnost maksimalnog otvaranja usta se smanjuje i zbog toga treba započeti od najranijeg detinjstva sa vežbama koje povećavaju i olakšavaju mogućnost maksimalnog otvaranja usta.

Broj pacijenta koji su imali ankiloglosiju i odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika je rastao od prvog ka trećem kontrolnom pregledu sa statističkom značajnošću ( $p=0.007$  i  $p=0.050$ ). Sa odrastanjem pacijenta, većina intraoralnih promena postaje izraženija i teža. Sapetost jezika je bila kod većine pacijenata u toj meri izražena da je zapravo vrh jezika bio pokretan više nego sam jezik u celini. Ove promene na jeziku odrazile su se negativno na ishranu i govor pacijenta. Takođe, postepena atrofija jezičnog pokrivača i sluzokože nepca je nastala kao posledica kontinuiranog stvaranja bula i čestih reepitelizacija. Bule su bile prisutne na oralnoj sluzokoži pacijenata na svim pregledima. Nije primećeno da je postojala neka međusobna veza između pojave bula po pregledima iako se javila značajna promena ( $p=0.011$ ). One su se javljale sporadično, spontano ili su bile uzrokovane dejstvom lokalnih iritirajućih faktora. Hipoplazija zuba je bila evidentirana samo kod tri pacijenta na prvom i ostalim kontrolnim pregledima. Mogući razlog ovako malog broja pacijenata sa hipoplazijom zuba bi bio taj, da hipoplazija zuba nije bila vidljiva iako je postojala usled velike destrukcije površina zuba karijesom. Smanjen vestibulum je bio

prisutan kod više od polovine obolelih i otežavao je održavanje oralne higijene kao i sprovođenje stomatoloških intervencija.

Pojava perioralnih bula i ožiljaka, isto kao i pojava intraoralnih bula, je bila sporadična i uzrokovana iritansima i menjala se bez ikakvog pravila kroz preglede. Bule i ožiljke po koži imali su gotovo svi pacijenti (95.8%), a promene na prstima i noktima čak 91.7%. Tako veliki broj pacijenata sa ožiljnim promenama na prstima, sa kontrakturama i srastanjem prstiju, ukazuje na to da se izuzetna pažnja mora posvetiti odabiru odgovarajućih sredstava za održavanje oralne higijene, individualnom pronalaženju odgovarajuće tehnike pranja zuba i edukaciji i obuci roditelja i pacijenta, kako bi održavanje oralne higijene bilo moguće i efikasno. Mikrostomija je bila prisutna kod više od 2/3 (70.8%) pacijenata i nije se povećao broj pacijenata sa mikrostomijom tokom trajanja studije. Ovako veliki broj pacijenata sa mikrostomijom je karakterističan za epidermolysis bullosa dystrophica, naročito za recesivni tip. Ova promena uzrokovana osnovnim oboljenjem u velikom stepenu kompromituje oralno zdravlje pacijenta, pogotovo kad je gotovo 100% udružena sa smanjenom manuelnom sposobnošću pacijenta, ozbiljno ugrožava zdravlje usta i zuba. Broj pacijenata se alopecijom se povećao sa 20,8% na 25% u periodu od godinu i po dana.

Posmatrano je da li su intraoralne i ekstraoralne promene različito zastupljene u odnosu na podtip DEB. Značajnost je nađena samo za jednu promenu, zapravo svi pacijenti u grupi pacijenata obolelih od recesivnog podtipa DEB su imali odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika dok u grupi pacijenata obolelih od distrofičnog podtipa DEB nijedan pacijent nije imao ovu promenu ( $p=0.020$ ).

Posmatrano je kako se intraoralne i ekstraoralne promene ponašaju u odnosu na uzrast pacijenta i primećeno je da su se vrednost ankiloglosije ( $p=0.006$ ), smanjenog vestibuluma ( $p=0.012$ ) i mikostomije ( $p=0.000$ ) značajno promenile od prvog ka trećem pregledu. Zapravo sa povećanjem uzrasta pacijenta pomenute promene su postale značajno izraženije i teže. Zato je izuzetno važno od najranijeg uzrasta pacijenta početi sa preventivnim merama i redovnim stomatološkim pregledima. Na ovaj način će se ublažiti

loš uticaj osnovnog oboljenja na oralno zdravlje, a nastale karijesne promene će biti sanirane na vreme dok su u početnoj fazi i dok ne predstavljaju opasnost po opšte zdravlje pacijenta.

Takođe analizirana je lokalizacija ožiljaka i bula. Nakon što se formira bula u usnoj duplji pacijenta obolelog od DEB, ona je praćena bolom i otežava ili onemogućava ishranu i održavanje oralne higijene. Kod 37,5% do 45,8% pacijenata je evidentirano prisustvo bula u usnoj duplji na pregledima u toku trajanja studije. Najčešće su bile lokalizovane na jednom mestu u usnoj duplji i to nešto češće na jeziku nego na obraznoj sluzokoži. Kod nekih pacijenata bule su bile prisutne na dva ili više mesta u usnoj duplji i primećeno je da je uvek bio zahvaćen jezik, i to najčešće jezik i obrazna sluzokoža, nešto ređe jezik i usne i jezik, obrazna sluzokoža i nepce, a najređe jezik i nepce. Svaka bula koja je uočena na zakazanom stomatološkom pregledu je probušena vhom sterilne igle. Ova preporuka je data svim roditeljima, mada je većina roditelja već znala da bulu treba probušiti, jer su na isti način tretirali bule koje su se javljale na telu pacijenata. Usled čestih pojava bula i česte reepitelizacije dolazi do formiranja ožiljaka. Oni dovode do kontrakture okolnog tkiva i dodatno pogoršavaju mikrostomiju, ankiloglosiju i ugrožavaju već plitak vestibulum. Ožiljne promene je imalo 25% pacijenata na svim pregledima. Nije bilo značajne promene u broju buloznih i ožiljnih promena po pregledima.

Na kraju treba istaći da su sprovedene preventivne i profilaktičke mere kod dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica tokom ovog istraživanja dovele do značajnog poboljšanja stanja zuba i stanja oralne higijene, kao i porasta same svesti pacijenata i roditelja o važnosti njihovog sprovođenja. Iako neki rezultati nisu bili statistički značajni, što je posledica malog broja dece obuhvaćene istraživanjem obzirom da se radi o retkom oboljenju, nesumnjiv je klinički značaj ovih rezultata. To predstavlja podstrek za dalja istraživanja u pravcu usavršavanja stomatoloških preventivnih i terapijskih programa i njihovo uvođenje u standardizovane protokole lečenja dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica. Na taj način bi lekar koji leči osnovno oboljenje mogao na vreme da

uputi dete stomatologu, a po preporuci većine autora to je period između trećeg i šestog meseca života. Za ovu decu je rano uključivanje stomatologa u njihovo komplekso lečenje od izuzetne važnosti zbog brojnih intraoralnih i ekstraoralnih promena uslovljenih prirodom osnovnog oboljenja. Ove promene vremenom postaju izraženije i teže tako da u kasnijem uzrastu dece znatno otežavaju ili onemogućavaju izvođenje potrebnih stomatoloških procedura. Uticaj osnovnog oboljenja na oralno zdravlje se ne može sprečiti ali se može znatno ublažiti pravovremenom primenom preventivnih i profilaktičkih mera i čestim kontrolnim stomatološkim pregledima. Na taj način će se smanjiti uticaj oralnih bolesti na osnovno oboljenje a ovoj deci će se ublažiti tegobe i obezbediti bolji kvalitet života.

## **6.ZAKLJUČCI:**

Na osnovu sprovedenih istraživanja i analiza dobijenih rezultata, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Nivo znanja i mišljenje roditelja o primeni preventivnih i profilaktičkih mera u stomatologiji i kvalitetu stomatološke zaštite obolele dece je nedovoljno. Čak 91.7% ispitanika nije dobio pravovremeni savet o prevenciji oralnih bolesti pa ne postoji svest i motivisanost roditelja o značaju ranog sprovođenja redovnih i kontinuiranih preventivnih i profilaktičkih stomatoloških mera;
- Redovne stomatološke preglede je imalo samo 27.2% obolele dece, 9.1% je stomatološke preglede imao jednom godišnje, a najveći broj obolele dece, čak 63.6% kod stomatologa odlazi samo po potrebi, odnosno kad se pojavi problem;
- Manje od polovine obolele dece i roditelja – 45.5% je bilo informisano i obučeno od strane stomatologa o osnovnim tehnikama i sredstvima za održavanje oralne higijene kao i o dodatnim merama prevencije oralnog zdravlja;
- Više od 5 obroka dnevno u trajanju od 30 minuta i duže ima 95.5% obolele dece. Meku i pasiranu hranu konzumira najveći broj dece – 72.7%;
- Stanje mlečnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica je značajno lošije u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. U proseku je svaki pacijent u ovoj grupi imao dva puta više obolelih mlečnih zuba – 5.6 u odnosu na zdravu kontrolnu grupu – 2.92 (kip);

- Oko 86.67% obolele dece ima karijesne mlečne zube koji predstavljaju potencijalnu opasnost za nastanak dentogenih infekcija;
- U strukturi kep-a mlečnih zuba kod obolele dece u visokom procentu dominira nesanirani karijes – 92.86%;
- Najveći broj mlečnih zuba sa nesaniranim karijesom predstavlja duboki karijes – 61.54% i komplikacije karijesa – 23.08%;
- Stanje stalnih zuba pacijenata obolelih od epidermolysis bullosa dystrophica je značajno lošije u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Svaki pacijent u ovoj grupi je imao u proseku tri puta više obolelih stalnih zuba – 6.19 u odnosu na zdravu kontrolnu grupu – 1.87 (KIP);
- Više od dve trećine, odnosno 75.0% dece sa epidermolizom ima obolele stalne zube;
- U strukturi KEP-a stalnih zuba kod obolele dece dominira nesanirani karijes – 90.91%;
- Najveći broj stalnih zuba sa nesaniranim karijesom predstavlja duboki karijes – 40.0% i komplikacije karijesa 33.33% što predstavlja potencijalnu opasnost za nastanak dentogenih infekcija;

- Redovnim sprovođenjem preventivnih i profilaktičkih stomatoloških mera kod obolele dece se može uticati na očuvanje zdravlja intaktnih mlečnih i stalnih zuba kao i na poboljšanje svih parametara stanja zuba (KiO, KiZ i KiP);
- Stanje oralne higijene u grupi obolele dece je značajno lošije od stanja oralne higijene kod zdrave kontrolne grupe. U grupi obolele dece 50% ispitanika ima lošu oralnu higijenu, dok u zdravoj kontrolnoj grupi nema ni jednog ispitanika čija je oralna higijena okarakterisana kao loša.
- Redovno sprovođenje preventivnih i profilaktičkih mera u mlečnoj i stalnoj denticiji kod obolelih pacijenata je dovelo do značajnog poboljšanja stanja oralne higijene, odnosno posmatranih parametara, tokom kontrolnih pregleda;
- Primena preventivnih i profilaktičkih mera nije uticala na stanje gingive kod obolele dece. Iako se intenzitet gingivitisa smanjio kroz preglede, kod najvećeg broja dece – 83.3% je perzistirala inflamacija gingive, što je verovatno uslovljeno uticajem osnovnog oboljenja i brojnim intraoralnim promenama;
- Najizraženije intraoralne promene kod obolele dece su ankiloglosija, odsustvo jezičnih papila i palatinalnih plika – 58.3%, smanjen vestibulum – 66.7%, bule po oralnoj sluzokoži – 45.8% i hipoplazija zuba 12.5%.
- Ekstraoralne promene u vidu mikrostomije je imalo 70.8% dece, bule i ožiljke po koži 95.8%, perioralne bule i ožiljke 66.7%, promene na prstima (pseudosindaktiliju) i noktima (perinijiju) 91.7% i alopeciju 20.8% obolele dece;

- Prisustvo bula na oralnoj sluzokoži, kod 45% dece, znatno otežava ishranu i održavanje oralne higijene. Bule se minimalno javljaju nakon sprovođenja profilaktičkih mera a nešto češće nakon terapijskih stomatoloških mera;
- Kod obolele dece sa povećanjem uzrasta dolazi do značajno veće učestalosti pojavljivanja ankiloglosije, smanjenog vestibuluma i mikrostomije. Ove promene najviše ugrožavaju oralno zdravlje i znatno otežavaju ili čak onemogućavaju izvođenje pojedinih stomatoloških intervencija kod dece starijeg uzrasta;

Generalno se može zaključiti da deca obolela od epidermolysis bullosa dystrophica spadaju u grupu pacijenata sa vrlo visokim rizikom za nastanak oralnih oboljenja. Zato je od velike važnosti što ranije, nakon dijagnostikovanja oboljenja, kod ovih pacijenata implementirati preventivne i profilaktičke stomatološke mere kako bi se očuvalo zdravlje zuba i smanjila mogućnost nastanka karijesa i oboljenja parodontijuma. Brojne intraoralne promene na mekim tkivima se ne mogu izbeći jer su sastavni deo osnovnog oboljenja, ali se mogu znatno ublažiti. To je od izuzetnog značaja jer u starijem uzrastu posledice ovih promena predstavljaju veliki, često nerešiv problem u stomatološkom zbrinjavanju obolelih pacijenata. Da bi se sve ovo ostvarilo neophodna je blagovremena saradnja ordinirajućeg lekara i stomatologa, a stomatološki preventivni program treba da postane obavezni deo protokola za kompleksno lečenje ovih pacijenata. Na taj način će se smanjiti negativan uticaj oralnih bolesti na osnovno oboljanje i obrnuto, i znatno će se poboljšati kvalitet života ovih pacijenata.



## **7.Literatura:**

1. Jo-David Fine HH. Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy. Media SSB, editor. Austria: SpringerLink : Bücher; 2009. 338 p.
2. Köbner H. Hereditäre Anlage zur Blasenbildung (Epidermolysis bullosa hereditaria). Berlin: Deutsche Medizinische Wochenschrift; 1886. p. 21-2.
3. Davidson LT. Hereditary epidermolysis bullosa: Report of a case with a résumé of the literature. American Journal of Diseases of Children. 1940;59(2):371-8.
4. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):1103-26.
5. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. Clin Dermatol. 2012;30(1):70-7.
6. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol. 2008;58(6):931-50.
7. Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. Am J Clin Dermatol. 2002;3(6):371-80.
8. Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases The Paradigm of Epidermolysis Bullosa. Matrix Biol. 2016.
9. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010;28(1):55-60.
10. Walker GD, Woody M, Orrin E, Mellerio JE, Levy ML. Epidermolysis Bullosa with Pyloric Atresia and Significant Urologic Involvement. Pediatr Dermatol. 2016.

11. Yuen WY, Pasmooij AM, Stellingsma C, Jonkman MF. Enamel defects in carriers of a novel LAMA3 mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):695-6.
12. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* 2008;17(7):553-68.
13. Parushetti AD, Agrawal JM, Nanjannawar LG, Agrawal MS. Oral manifestations of epidermolysis bullosa dystrophica: a rare genetic disease. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
14. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(5):575-9.
15. Ashton GH. Kindler syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):116-21.
16. Mendes L, Nogueira L, Vilasboas V, Talhari C, Talhari S, Santos M. Kindler syndrome: report of two cases. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5):779-81.
17. Kaviarasan PK, Prasad PV, Shradda, Viswanathan P. Kindler syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(5):348-50.
18. Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol.* 1997;136(4):560-4.
19. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1231-8.
20. Hernandez-Martin A, Aranegui B, Escamez MJ, de Lucas R, Vicente A, Rodriguez-Diaz E, et al. Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: a population-based study using the 3-source capture-recapture method. Evidence of a need for improvement in care. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(10):890-6.
21. Marchant JK, Linsenmayer TF, Gordon MK. cDNA analysis predicts a cornea-specific collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(4):1560-4.
22. Seppanen A. Collagen XVII: a shared antigen in neurodermatological interactions? *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:240570.
23. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:12.

24. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:275-84.
25. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):323-6.
26. Gans LA. Eye lesions of epidermolysis bullosa. Clinical features, management, and prognosis. *Arch Dermatol*. 1988;124(5):762-4.
27. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367-84; quiz 85-6.
28. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):147-58.
29. Murat-Susic S, Husar K, Skerlev M, Marinovic B, Babic I. Inherited epidermolysis bullosa - the spectrum of complications. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011;19(4):255-63.
30. Freeman EB, Kogmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1308-14.
31. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C, Sauvat F, Hadj Rabia S, Teillac D, et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):354-61.
32. Kajbafzadeh AM, Elmi A, Mazaheri P, Talab SS, Jan D. Genitourinary involvement in epidermolysis bullosa: clinical presentations and therapeutic challenges. *BJU Int*. 2010;106(11):1763-6.
33. Eklof O, Parkkulainen K. Epidermolysis bullosa dystrophica with urinary tract involvement. *J Pediatr Surg*. 1984;19(2):215-7.
34. Ducret F, Pointet P, Turc-Baron C, Vernin G. Kidney diseases in dystrophic epidermolysis bullosa: case report. *Nephrol Ther*. 2008;4(3):187-95.

35. Kastanioudakis I, Bassioukas K, Ziavra N, Skevas A. External ear involvement in epidermolysis bullosa. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(4):618.
36. Thawley SE, Black MJ, Dudek SE, Spector GJ. External auditory canal stricture secondary to epidermolysis bullosa. *Arch Otolaryngol.* 1977;103(1):55-7.
37. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry. *Laryngoscope.* 2007;117(9):1652-60.
38. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):387-402; quiz 3-4.
39. Breitenbach J, Gruber C, Klausegger A, Trost A, Bogner B, Reitsamer H, et al. Pseudosyndactyly - an inflammatory and fibrotic wound healing disorder in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(12):1257-66.
40. Eisenberg M, Llewelyn D. Surgical management of hands in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: use of allogeneic composite cultured skin grafts. *Br J Plast Surg.* 1998;51(8):608-13.
41. Siepe P, Roessing C, Safi A. [Dystrophic epidermolysis bullosa: surgical treatment of advanced hand deformities]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2002;34(5):307-13.
42. Terrill PJ, Mayou BJ, Pemberton J. Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg.* 1992;45(6):435-42.
43. Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, Garcia C, McGrath JA, Palisson F. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2002;140(4):467-9.
44. Oh SW, Lee JS, Kim MY, Choi JY, Kim SC. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa associated with dilated cardiomyopathy. *Br J Dermatol.* 157. England2007. p. 610-2.
45. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):677-82.

46. Hwang SJE, Daniel BS, Fergie B, Davey J, Murrell DF. Prevalence of anemia in patients with epidermolysis bullosa registered in Australia. *International Journal of Women's Dermatology*. 2015;1(1):37-40.
47. Fridge JL, Vichinsky EP. Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin. *J Pediatr*. 1998;132(5):871-3.
48. McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol*. 1992;19(2):116-23.
49. Shivaswamy KN, Sumathy TK, Shyamprasad AL, Ranganathan C. Squamous cell carcinoma complicating epidermolysis bullosa in a 6-year-old girl. *Int J Dermatol*. 2009;48(7):731-3.
50. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, Snchez P, Arce MF, Herrera E. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;13(3):198-204.
51. Dammak A, Zribi J, Boudaya S, Mseddi M, Meziou TJ, Masmoudi A, et al. Squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa-Hallopeau-Siemens: a report of four cases. *Int J Dermatol*. 2009;48(6):588-91.
52. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(8):616-23.
53. Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(4):440-6.
54. Eswara U. Dystrophic epidermolysis bullosa in a child. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(1):90-2.
55. Sharma S, Bedi S. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with non-syndromic hypodontia. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(4):296-9.
56. Wright JT. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):159-64.
57. Serrano-Martinez MC, Bagan JV, Silvestre FJ, Viguier MT. Oral lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Dis*. 2003;9(5):264-8.

58. Siqueira MA, de Souza Silva J, Silva FW, Diaz-Serrano KV, Freitas AC, Queiroz AM. Dental treatment in a patient with epidermolysis bullosa. *Spec Care Dentist*. 2008;28(3):92-5.
59. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. *Pediatr Dent*. 1993;15(4):242-8.
60. Travis SP, McGrath JA, Turnbull AJ, Schofield OM, Chan O, O'Connor AF, et al. Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet*. 1992;340(8834-8835):1505-6.
61. Azizkhan RG, Denyer JE, Mellerio JE, Gonzalez R, Bacigalupo M, Kantor A, et al. Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol*. 46. United States 2007. p. 801-8.
62. McCord JF, Moody GH, Blinkhorn AS. Overview of dental treatment of patients with microstomia. *Quintessence Int*. 1990;21(11):903-6.
63. Azrak B, Kaevel K, Hofmann L, Gleissner C, Willershausen B. Dystrophic epidermolysis bullosa: oral findings and problems. *Spec Care Dentist*. 2006;26(3):111-5.
64. De Benedittis M, Petruzzi M, Favia G, Serpico R. Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):128-32.
65. Prabhu VR, Rekka P, Swathi S. Dental and anesthetic management of a child with epidermolysis bullosa. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2011;29(2):155-60.
66. Louloudiadis AK, Louloudiadis KA. Case report: Dystrophic Epidermolysis Bullosa: dental management and oral health promotion. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2009;10(1):42-5.
67. McPhie A, Merkel K, Lossius M, Giordano BP, Kelly MN. Newborn Infant With Epidermolysis Bullosa and Ankyloglossia. *J Pediatr Health Care*. 2016;30(4):390-5.
68. Wright JT. Comprehensive dental care and general anesthetic management of hereditary epidermolysis bullosa. A review of fourteen cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;70(5):573-8.

69. Messner AH, Lalakea ML. The effect of ankyloglossia on speech in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(6):539-45.
70. Album MM, Gaisin A, Lee KW, Buck BE, Sharrar WG, Gill FM. Epidermolysis bullosa dystrophica polydysplastica. A case of anesthetic management in oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(6):859-72.
71. Wright JT, Johnson LB, Fine JD. Development defects of enamel in humans with hereditary epidermolysis bullosa. *Arch Oral Biol.* 1993;38(11):945-55.
72. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent.* 1994;16(6):427-32.
73. Sedano HO, Gorlin RJ. Epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(5):555-63.
74. Reed WB, College J, Jr., Francis MJ, Zachariae H, Mohs F, Sher MA, et al. Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol.* 1974;110(6):894-902.
75. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):203-11.
76. Martinez L, Goodman P, Crow WN. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus and palate in epidermolysis bullosa: CT demonstration. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16(2):317-9.
77. Pacheco W, Marques de Sousa Araugio R. Orthodontic treatment of a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case report. *Spec Care Dentist.* 2008;28(4):136-9.
78. Shah H, McDonald F, Lucas V, Ashley P, Roberts G. A cephalometric analysis of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Angle Orthod.* 2002;72(1):55-60.
79. Wright JT, Hall KI, Deaton TG, Fine JD. Structural and compositional alteration of tooth enamel in hereditary epidermolysis bullosa. *Connect Tissue Res.* 1996;34(4):271-9.

80. Kirkham J, Robinson C, Strafford SM, Shore RC, Bonass WA, Brookes SJ, et al. The chemical composition of tooth enamel in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: significance with respect to dental caries. *J Dent Res.* 1996;75(9):1672-8.
81. Wright JT, Childers NK, Evans KL, Johnson LB, Fine JD. Salivary function of persons with hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(5):553-9.
82. Leal SC, Lia EN, Amorim R, Dos Santos MV, de Araujo MC, de Medeiros RA, et al. Higher Dental Caries Prevalence and Its Association with Dietary Habits and Physical Limitation in Epidermolysis Bullosa Patients: A Case Control Study. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(3):211-6.
83. Harris JC, Bryan RA, Lucas VS, Roberts GJ. Dental disease and caries related microflora in children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent.* 2001;23(5):438-43.
84. Aleksandra Č, Olivera J, Radoje S, Mrjana I. Oral health status in children with inherited dystrophic epidermolysis bullosa. 10.2298/VSP151023159C ed: *Vojnosanitetski pregled.*
85. Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J, Penarrocha D, Penarrocha M, Diz P. Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(9):1017-25.
86. Oral health surveys. Basic methods. 5th edition. ed. Geneva (Switzerland):World Health Organization; 2013. 125 p.
87. Cascaes AM, Peres KG, Peres MA, Demarco FF, Santos I, Matijasevich A, et al. Validity of 5-year-old children's oral hygiene pattern referred by mothers. *Rev Saude Publica.* 2011;45(4):668-75.
88. Dwivedi S, Mittal M, Vashisth P, Jaiswal D, S A. Oral Hygiene Pattern observed in Primary School Children as Reported by Their Mother: A Longitudinal Study. October-December ed: *World Journal of Dentistry;* 2012. p. 308-12.
89. Greene JC, Vermillion JR. THE SIMPLIFIED ORAL HYGIENE INDEX. *J Am Dent Assoc.* 1964;68:7-13.
90. Wei SH, Lang NP. Periodontal epidemiological indices for children and adolescents: II. Evaluation of oral hygiene; III. Clinical applications. *Pediatr Dent.* 1982;4(1):64-73.



91. Vulović M CM, Ivanović M. et al. Preventivna stomatologija. Beograd: Stomatološki fakultet u Beogradu; 2016. 363 p.
92. Santos AP, Sellos MC, Ramos ME, Soviero VM. Oral hygiene frequency and presence of visible biofilm in the primary dentition. *Braz Oral Res.* 2007;21(1):64-9.
93. Oliveira TM, Sakai VT, Candido LA, Silva SM, Machado MA. Clinical management for epidermolysis bullosa dystrophica. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(1):81-5.
94. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(1):72-4.
95. Lucas VS, Roberts GJ. Mouth care and skin care in palliative medicine. Chlorhexidine mouth washes are important in mouth care. *Bmj.* 1998;316(7139):1246.
96. Tim W. Epidermolysis Bullosa and Oral Health: Problems and Solutions Revised 8-10-2010. Available from:  
[http://ebnurse.org/assets/files/Dental\\_Care\\_by\\_Tim\\_Wright\\_DDS.pdf](http://ebnurse.org/assets/files/Dental_Care_by_Tim_Wright_DDS.pdf).
97. Hubbard L, Haynes L, Sklar M, Martinez AE, Mellerio JE. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(6):579-83; quiz 83-4.
98. Haynes. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. 1998; 11(2):163-73 pp.
99. Haynes L. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. *Br J Nurs.* 2006;15(20):1097-101.
100. Castillo RO, Davies YK, Lin YC, Garcia M, Young H. Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(5):535-41.
101. Spiliopoulos S, Sabharwal T, Krokidis M, Gkoutzios P, Mellerio J, Dourado R, et al. Fluoroscopically guided dilation of esophageal strictures in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: long-term results. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(1):208-12.
102. Kern IB, Eisenberg M, Willis S. Management of oesophageal stenosis in epidermolysis bullosa dystrophica. *Arch Dis Child.* 1989;64(4):551-6.

103. Lanier PA, Posnick WR, Donly KJ. Epidermolysis bullosa--dental management and anesthetic considerations: case report. *Pediatr Dent*. 1990;12(4):246-9.
104. Allman S, Haynes L, MacKinnon P, Atherton DJ. Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1992;9(3):231-8.
105. Olivera J. Ispitivanje stanja oralnog zdravlja i mogućnosti prevencije oralnih bolesti kod dece obolele od akutne leukemije. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2010.
106. Olsen CB, Bourke LF. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Two case reports with 20-year follow-up. *Aust Dent J*. 1997;42(1):1-7.
107. Fantauzzi RS, Maia MO, Cunha FC, Simoes RV, Goncalves DU, Maia AF. Otorhinolaryngological and esophageal manifestations of epidermolysis bullosa. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(5):657-61.
108. Novaes AB, Jr., Teles JC, Sousa GC, Angulo NG, Novaes AB. Periodontal aspects of hereditary epidermolysis bullosa. *Braz Dent J*. 1991;2(1):59-68.
109. Morgan WC. Dental anesthetic management of epidermolysis bullosa: a new approach. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975;40(6):732-5.
110. Lindemeyer R, Wadenya R, Maxwell L. Dental and anaesthetic management of children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19(2):127-34.
111. Stavropoulos F, Abramowicz S. Management of the oral surgery patient diagnosed with epidermolysis bullosa: report of 3 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(3):554-9.

## **Dodaci:**

### **Model informacije za roditelje pacijenta o istraživanju: Mogućnosti prevencije oralnih oboljenja dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica**

Poštovani,

molimo Vas da detaljno pročitate ovaj informator za roditelje. U studiju će biti uključena deca čiji roditelji budu dali pismeni pristanak.

**Uvod:** Deca obolela od EB predstavljaju visko rizičnu grupu pacijenata za nastanak karijesa i parodontalnih oboljenja. Zbog prirode oboljenja uzroci loše oralne higijene su: smanjena pokretljivost jezika usled ankiloglosije, otežano žvakanje i gutanje sa dužim zadržavanjem hrane u ustima, konzumiranje kašaste i lepljive hrane, smanjena manuelna spretnost (stvaranje ožiljaka i srastanje prstiju), prisustvo bula, mikrostomija, teškoća otvaranja usta, plitak vestibulum i hipoplazija gleđi.

Primena stomatoloških profilaktičkih i mera primarne prevencije, kao jednostavnih i lakih za izvođenje bile bi tretman izbora kod dece obolele od DEB. Na ovaj način bi se smanjila mogućnost nastanka komplikacija i uvođenja pacijenta u opštu anesteziju radi sanacije zuba, jer bi se blagovremeno sprovedla većina stomatoloških procedura. Takođe bi se smanjila mogućnost nastanka infekcije, bola i teškoća u ishrani.

**Cilj:** Ispitati stanje usta i zuba i mogućnosti prevencije karijesa, parodontalnih oboljenja i oboljenja oralne sluzokože kod dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica , kao i da se sprovedu neophodne dijagnostičke i terapijske mere u skladu sa važećim protokolom.

#### **Metodologija rada:**

Po dolasku roditelja na Kliniku za dečju i preventivnu stomatologiju stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, nakon potpisivanja informisanog pristanka, biće im dati specijalno dizajnirani anketni upitnici. Na osnovu njih utvrdiće se nivo znanja i utisci

roditelja o primeni preventivnih mera u stomatologiji i kvalitetu stomatološke zaštite EB-dece.

Stanje oralnog zdravlja bi bilo utvrđeno inspekcijom i standardnim stomatološkim dijagnostičkim sredstvima (stomatološka sonda i ogledalce), pri veštačkom osvetljenju, na suvim zubima u stomatološkoj stolici. Ovaj nalaz će biti zabeležen u pacijentov stomatološki karton. Evidentirane će biti naslage na zubima (meke i mineralizovane) kao i promene u usnoj duplji uzrokovane osnovnim oboljenjem. Takodje, biće sprovedene preventivne, profilaktičke i terapijske mere u skladu sa važećim protokolom i individualnim karakteristikama svakog pacijenta. Tokom istraživanja pratiće se uticaj opšteg oboljenja i primenjene terapije na stanje oralnog zdravlja kao i mogućnost prevencije oralnih oboljenja kod dece obolele od DEB.

#### **Značaj istraživanja:**

Bolje razumevanje problematike i uticaja osnovnog oboljenja, kao i mogućnosti i efikasnosti sprovođenja preventivnih i terapijski mera na oralno zdravlje pacijenata obolelih od DEB omogućio bi formiranje protokola po kojima bi ovi pacijenti bili zbrinuti.

#### **Tajnost podataka :**

Posebna pažnja biće posvećena očuvanju tajnosti podataka i nalaza pacijenata koji su uključeni u studiju. Informacije o istraživanju biće dostupne ispitaniku.

#### **Kontakt :**

Ukoliko nešto niste razumeli, tražite dodatne informacije i obaveštenja od stomatologa odgovornog za ovo istraživanje, dr Aleksandra Čolović, Klinika za dečju i preventivnu stomatologiju, dr Subotića 11, Beograd, Srbija. +381 63 7119088 ili na email adresu : [aleksandracolovic7@gmail.com](mailto:aleksandracolovic7@gmail.com)

**Dobrovoljno učestvovanje i uslovi povlačenja iz studije :**

Učešće ispitanika u studiji je potpuno dobrovoljno. Povlačenje iz studije je u svakom trenutku moguće iz bilo kog razloga i bez ikakvog je uticaja na ishod i način terapije pacijenta.

Pristanak za učestvovanje u istraživanju: **“Mogućnosti prevencije oralnih oboljenja dece obolele od epidermolysis bullosa dystrophica”**.

Pročitao/la sam, detaljno sam se informisao/la i u potpunosti razumeo/la cilj, način i procedure izvođenja ovog istraživanja.

Saglasan sam da moje dete \_\_\_\_\_ učestvuje u ovom istraživanju.

-----

Ime i prezime roditelja

-----

Potpis

-----

Ime I prezime istraživača

-----

Potpis

-----

Datum

Specijalno dizajnirani upitnici za procenu nivoa znanja i mišljenja roditelja o  
stomatološkoj zaštiti dece obolele od DEB

## Upitnik 1

1. Ime i prezime: \_\_\_\_\_

2. Godine starosti: \_\_\_\_\_

3. Od kog tipa EB bolujete:

- a) simplex,
- b) junkcionalna,
- c) dominantna distroficna
- d) recesivna distroficna
- e) Kindler sindrom

4. Da li ste odmah po dijagnostikovanju osnovnog oboljenja bili upućeni kod stomatologa?

- a) da
- b) ne

5. Navedite razloge dosadašnjih poseta stomatologu (možete zaokružiti više odgovora):

- a) preventivni pregled, upoznavanje sa merama prevencije radi očuvanja oralnog zdravlja
- b) redovni kontrolni pregledi
- c) samo kada postoji problem (karijes, bol, otok....)

6. Da li imate svog stomatologa?

a) da

b) ne

7. Da možete da odaberete, kome biste se obratili za pomoć?

a) privatnom stomatologu

b) u najbliži dom zdravlja, odabranom lekaru

c) lekaru specijalisti obučenom za rad sa EB pacijentima

8. Da li ste do sada kod nekog stomatologa doživeli neprijatnost u smisli da nije smeo da leci vaše dete zbog nedovoljnog znanja i iskustva u radu sa EB decom ?

a) da, stomatolog nije smeo da leči moje dete

b) ne

## Upitnik 2

1. Ime i prezime \_\_\_\_\_

2. Koliko često posećujete stomatologa:

a) na svaka 3 meseca

b) na svakih 6 meseci

c) jednom godišnje

d) kada se pojavi problem

3. Stomatolog me je informisao i obučio o osnovnim tehnikama i dodatnim merama za prevenciju i očuvanje oralnog zdravlja mog deteta:

a) da

b) ne

4. Za svakodnevno održavanje oralne higijene deteta koristite (možete zaokružiti više odgovora):

a) četkicu i pastu za zube

b) konac za zube

c) rastvore za ispiranje usta

d) sve navedeno

5. Koliko često u toku dana dete pere zube:

a) 1x dnevno

b) 2x dnevno

c) više od 2x dnevno

d) ne pere svaki dan

6. Da li dete pere zube u odgovarajuće vreme (ujutru, pre doručka i uveče neposredno pred odlazak u krevet)?

a) da

b) ne

7. Ukoliko dete nije u mogućnosti da opere zube nakon obroka, da li ispere usta vodom?

a) da



b) ne

8. Glava četkice koju dete koristi je:

a) mala

b) standardna

c) ne znam

9. Vlakna četkice koju dete koristi su:

a) meka

b) srednje tvrda

c) tvrda

d) ne znam

10. Koliko često menjate četkicu za zube?

a) na svaka 2 do 3 meseca

b) na svakih 6 meseci

c) na godinu dana

d) kada vlakna četkice više ne izgledaju lepo

11. Da li koristite specijalne četkice za pranje zuba za površine zuba koje su teško dostupne?

a) da

b) ne

12. Da li pasta kojom dete pere zube sadrži fluor?

a) da

b) ne

13. Koji rastvor za ispiranje usta vaše dete koristi ? (možete zaokružiti više odgovora)

a) rastvor fluora

b) rastvor hlorheksidina

c) prirodne rastvove na biljnoj osnovi

d) ne koristi rastvove

14. Tokom prethodnih poseta stomatologu da li su detetu u stomatološkoj ordinaciji aplikovani visokokoncentrovani preparati fluora?

a) da

b) ne

15. Da li koriste sredstva za identifikaciju plaka u cilju poboljšanja oralne higijene?

a) da

b) ne

16. Da li ste informisani o lekovima i suplementima koji ne sadrže šećer ?

a) da

b) ne

17. Koliko obroka dnevno ima dete?

a) 3

b) 4

c) 5 i više puta

18. Svaki obrok traje:

- a) 10 minuta
- b) 20 do 30 minuta
- c) više od pola sata

19. Hrana koju dete jede je:

- a) čvrsta ali ne oštra (kokice, čips, kora hleba...)
- b) kombinacija meke i pasirane hrane

20. Koliko puta dnevno dete unosi slatkiše?

- a) jednom
- b) dva puta
- c) tri puta i više
- d) ne jede slatkiše

21. Da li vaše dete koristi visokoenergetske prirodne i veštačke suplemente u ishrani koji sadrže šećere:

- a) da
- b) ne

Modifikovani stomatološki karton pacijenta

## Studijski karton

Pacijent: \_\_\_\_\_

Ime roditelja ili staratelja: \_\_\_\_\_

Dan, mesec i godina rođenja : \_\_\_\_\_

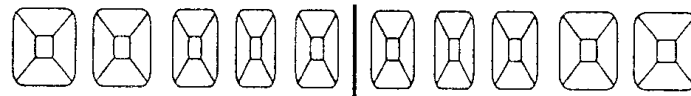
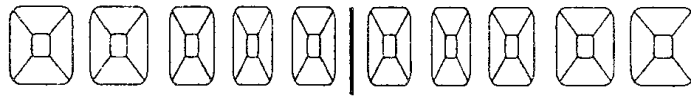
Adresa : \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ Mob: \_\_\_\_\_

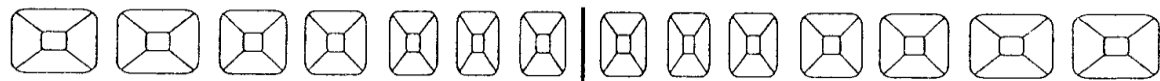
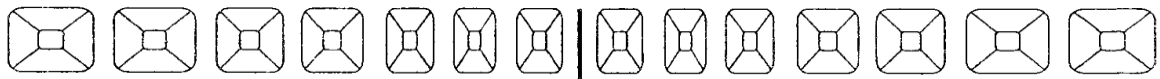
Pregled \_\_\_\_\_

## 1. Status zuba

### Stanje mlečnih zuba



### Stanje stalnih zuba



Higijena usta i zuba: \_\_\_\_\_

Stanje desni: \_\_\_\_\_

Stanje oralne sluzokože: \_\_\_\_\_

Ortodontska dijagnoza: \_\_\_\_\_

kep = \_\_\_\_\_      KI = \_\_\_\_\_      KEP = \_\_\_\_\_      KI = \_\_\_\_\_

K = \_\_\_\_\_      KII = \_\_\_\_\_      K = \_\_\_\_\_      KII = \_\_\_\_\_

E = \_\_\_\_\_      Kp = \_\_\_\_\_      E = \_\_\_\_\_ +      Kp = \_\_\_\_\_

P = \_\_\_\_\_      Kg = \_\_\_\_\_      P = \_\_\_\_\_      Kg = \_\_\_\_\_

R = \_\_\_\_\_      Kx = \_\_\_\_\_      R = \_\_\_\_\_      Kx = \_\_\_\_\_

2.Stanje oralne higijene; Plak indeks po Grin -Vermilionu

16 buc	11 lab	26 buc
55 buc	51 buc	65 buc

36 ling	31 lab	46 ling
75 buc	71 buc	85 buc

Zbir	Broj pregledanih zuba	Indeks

Indeks zubnog kamenca po Grin -Vermilionu

16 buc	11 lab	26 buc
55 buc	51 buc	65 buc

36 ling	31 lab	46 ling
75 buc	71 buc	85 buc

Zbir	Broj pregledanih zuba	Indeks

### 3. Ekstraoralne i intraoralne promene

#### Ekstraoralne promene

Promena	Da	Ne
Bule i ožiljci po kozi		
Perioralne bule i ožiljci		
Promene na prstima i noktima		
Alopecija procena ožiljavanjem		

Sistemske promene: \_\_\_\_\_

Hospitalizacija:ne / da \_\_\_\_\_

Lekovi koje pacijent koristi: \_\_\_\_\_

#### Intraoralne promene

Promena	Da	Ne
Mikrostomija		
Ankiloglosija		
Plitak vestibulum		
Atrofija jezičnog pokrivača i palatinalnih plika		
Bule po sluzokoži		
Hipoplazija		

Mikrostomija(velicina): \_\_\_\_\_

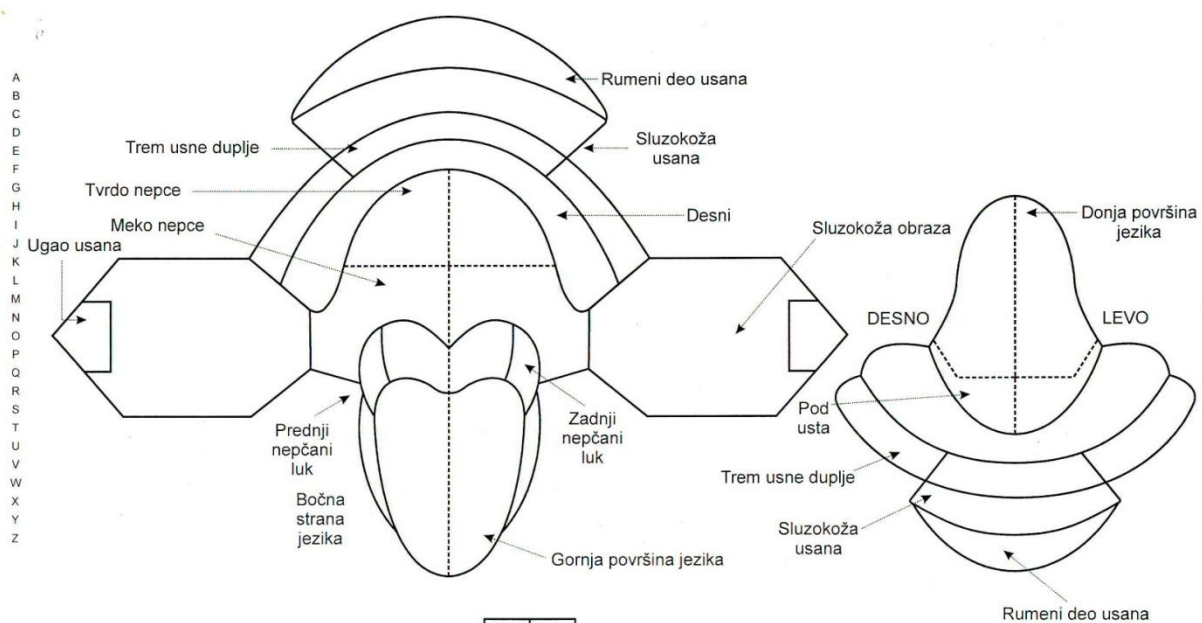
#### 4.Terapija

Profilaktičke mere	Da	Ne
Detekcija dentalnog plaka		
Ultrazvuno uklanjanje tvrdih zubnih naslaga		
Mašinsko uklanjanje mekih naslaga		
Aplikacija visokokoncentrovanog laka fluorida		
Zalivanje fisura		

Preventivna th:



## Obrazac za ispitivanje stanja oralne sluzokože



Ime bolesnika ..... M   Ž Stomatolos. sestra .....

..... Stomatolog .....

Broj bolesn. kartona ..... Datum pregleda .....

## **Biografija:**

Aleksandra Čolović je rođena 7.11.1980. godine. Završila je Prvu beogradsku gimnaziju 1999. godine. Na Stomatološkom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, diplomirala je u februaru 2010. godine sa prosečnom ocenom 9.5. Pripravnički staž je obavila na Klinikama Stomatološkog fakulteta u Beogradu a 2011. godine je položila stručni ispit. Od 2010. godine student je Doktorskih akademskih studija – Bazična i klinička istraživanja u stomatologiji, Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Angažovana je od strane Stomatološkog fakulteta u Beogradu za izvodjenje praktične nastave na predmetima Preventivna stomatologija i Oralna higijena, na Klinici za dečju i preventivnu stomatologiju, od 2015-2017. Godine. Od 2014-te godine je instructor iTOP-a za Srbiju (individualni trening oralne profilakse), a od 2016-te učestvuje kao instruktor na međunarodnim iTOP-skupovima. Učestvovala je kao član organizacionog odbora na dva nacionalna i jednom međunarodnom kongresu. Učestvovala je kao autor i koautor na stručnim i naučnim skupovima u okviru programa kontinuirane edukacije. Do sada je publikovala, odnosno prezentovala na nacionalnim ili međunarodnim kongresima petnaest radova. Autor je rada sa SCI liste ("**Oral health status in children with inherited dystrophic epidermolysis bullosa**", Vojnosanitetski pregled, 2016 DOI:10.2298/ VSP151023159C) iz oblasti doktorata. U okviru usavršavanja iz oblasti retkih bolesti učestvovala je na brojnim nacionalnim i međunarodnim kongresima i seminarima i radionicama iz ove oblasti, a bila je i na stručnom usavršavanju u centru za obolele od epidermolysis bullosa dystrophica – EB Haus u Salzburgu 2016-te godine.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а \_\_\_\_\_

број индекса \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора \_\_\_\_\_

Број индекса \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада \_\_\_\_\_

Ментор \_\_\_\_\_

Потписани/а \_\_\_\_\_

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

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

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

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

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

---

---

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

**Потпис доктор**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.