

UNIVERZITET U BEOGRADU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

ANA M. MILETIĆ

**ANALGETIČKI EFEKTI TERAPIJE  
LASEROM MALE SNAGE  
KOD PACIJENATA SA  
TEMPOROMANDIBULARNIM  
DISFUNKCIJAMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF DENTAL MEDICINE

ANA M. MILETIĆ

**ANALGESIC EFFECT OF LOW-LEVEL LASER  
THERAPY IN TEMPOROMANDIBULAR  
DISORDERS PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

## **Mentori:**

### **Prof. dr Vojkan Lazić**

Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet  
Klinika za stomatološku protetiku

### **Prof. dr Dragana Matanović**

Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet  
Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

## **Članovi komisije:**

### **Doc. dr Igor Đorđević**

Docent, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet  
Klinika za stomatološku protetiku

### **Prof. dr Miroslav Andrić**

Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet  
Klinika za oralnu hirurgiju

### **Doc. dr Aleksandra Vidaković**

Docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet  
Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

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

## ZAHVALNICA

*Najiskrenije se zahvaljujem svom mentoru, prof. dr Vojkanu Laziću, na ukazanom poverenju, nesebičnoj podršci i znanju koje sam uz rad sa njim stekla. Zahvaljujem se za čast i privilegiju da budem njegov učenik i deo njegovog tima.*

*Najiskrenije se zahvaljujem svojoj mentorki, prof. dr Dragani Matanović, na angažovanju, stručnoj pomoći i безусловnoj podršci tokom izrade doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se doc. dr Igoru Đorđeviću, za pomoć i usmerenja tokom izrade doktorske disertacije. Hvala na svemu što me je naučio.*

*Zahvaljujem se prof. dr Miroslavu Andriću i doc. dr Aleksandri Vidaković na korisnim sugestijama i oceni ovog rada.*

*Zahvaljujem se prim. dipl. farm. Jelici Đorđević i prim. dr sc Sanji Stanković na pomoći u izradi biohemijskih laboratorijskih analiza.*

*Zahvaljujem se dr. Ani Todorović na podršci, pomoći i prijateljstvu.*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima, na безусловnoj ljubavi, podršci, poverenju i beskrajnom razumevanju. Hvala im što su mi time omogućili da danas budem tu gde jesam.*

*Najveću zahvalnost iskazujem svom Učitelju, prof. dr Predragu Nikiću, koji me je uveo u svet nauke i inicirao da započnem sa istraživanjem i doktorskim studijama.*

## SAŽETAK

### ANALGETIČKI EFEKTI TERAPIJE LASEROM MALE SNAGE KOD PACIJENATA SA TEMPOROMANDIBULARNIM DISFUNKCIJAMA

Bol lokalizovan u mastikatornim mišićima i/ili temporomandibularnim zglobovima praćen neregularnim kretanjama donje vilice, najizraženiji je simptom temporomandibularnih disfunkcija (TMD). Literaturni podaci ukazuju da simptomi i znaci TMD značajno utiču na funkciju orofacijalnog sistema, socio-psihološki status i kvalitet života pacijenata. Multidisciplinarni pristup lečenju proizilazi iz kompleksne i multifaktorijalne etiologije TMD i značajne uloge psihosocijalnih faktora. Terapija laserom male snage (*low level laser therapy* - LLLT) predložena je kao terapijski modalitet u lečenju TMD zbog svojih analgetičkih, antiinflamatornih i biostimulativnih efekata. Međutim, rezultati istraživanja su još uvek kontradiktorni i nije uspostavljen konsenzus oko optimalnih parametara laserskog zračenja i optimalnog terapijskog protokola.

Cilj istraživanja bio je da se ispita da li terapija laserom male snage utiče na smanjenje intenziteta bola kod osoba sa temporomandibularnim disfunkcijama.

Upotrebom standardnog protokola za dijagnostiku temporomandibularnih disfunkcija predloženog od strane Dworkin i LeResche (RDC/TMD) izdvojeno je 63 ispitanika. Nasumičnim izborom formirane su dve eksperimentalne grupe ispitanika. Prvu grupu činilo je 35 ispitanika koji su bili podvrgnuti terapijom laserom male snage (LLLT) tri puta nedeljno tokom pet nedelja (talasna dužina lasera: 780 nm; otvor laserske sonde: 1 cm; trajanje aplikacije: 60 sekundi po jednoj tački; broj tretiranih tačaka: 4; gustina snage (intenzitet): 70 mW/cm<sup>2</sup>; predata energija po tački: 4.2 J; ukupna predata energija u jednoj poseti: 16,8 J; gustina energije (doza): 4,2 J/cm<sup>2</sup>; doza po tretmanu: 16,8 J/cm<sup>2</sup>; kumulativna doza: 252 J/cm<sup>2</sup>). Drugu grupu činilo je 28 ispitanika kod kojih je sprovedena terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima - NSAID (ibuprofen) tokom dve nedelje (u prva tri dana 3x400mg, preostalo vreme 2x400mg dnevno). U cilju procene efekata terapije, vršeno je merenje intenziteta bola pomoću vizuelno analogne skale (VAS) i merenje opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta. Merenja su vršena pre početka terapije, posle 5. i 10. posete za grupu pacijenata tretiranih LLLT, neposredno po završetku terapije, dve nedelje po završetku terapije i tri meseca po završetku terapije. Pomoću upitnika za procenu uticaja oralnog zdravlja na kvalitet života (*Oral Health Impact Profile* - OHIP-14), vršeno je merenje pre početka terapije i tri meseca po završetku terapije, radi procene uticaja intenziteta bola na kvalitet života ispitanika. Analiza aktivnosti salivarne alfa-amilaze i koncentracije kortizola u pljuvački vršena je u ispitanika sa TMD pre i posle terapije, kao i kod ispitanika kontrolne grupe koju je činilo 22 odrasle osobe bez znakova i simptoma TMD.

Rezultati istraživanja ukazuju da je u obe terapijske grupe postignuta značajna redukcija intenziteta bola i poboljšanje opsega bezbolnog otvaranja usta. Analizom intenziteta bola i opsega bezbolnog otvaranja usta tokom perioda praćenja od tri meseca utvrđeno je da su se postignuti terapijski rezultati održali. Poređenje skorova na skali OHIP-14 upitnika ukazuje na značajno poboljšanje kvaliteta života ispitanika sa TMD nakon primenjenih terapijskih modaliteta. Rezultati analize salivarnih biomarkera ukazuju na značajno veću aktivnost salivarne alfa-amilaze kod ispitanika sa TMD u

poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe, dok značajne razlike u koncentraciji kortizola nisu uočene. Takođe, nije uočena razlika u parametrima prethodno pomenutih salivarnih biomarkera merenim pre i posle terapije. Nisu zabeležene značajne razlike u uspešnosti primenjenih terapijskih modaliteta.

Dobijeni rezultati potvrđuju da je protokol LLLT primenjen u našem istraživanju efikasan u redukciji bola u pacijenata sa TMD. Možemo zaključiti da se terapija laserom male snage, uz odabir odgovarajućih parametara laserskog zračenja i dinamike poseta, može preporučiti kao pouzdan i bezbedan metod u kontroli bola orofacijalne regije muskulo-skeletnog porekla.

**Ključne reči:** temporomandibularne disfunkcije, bol, terapija laserom male snage, farmakoterapija, vizuelna analogna skala, kvalitet života, salivarni biomarkeri

**Naučna oblast:** Stomatološka protetika

**Uža naučna oblast:** Gnatologija

**UDK broj:**

## SUMMARY

### ANALGESIC EFFECT OF LOW-LEVEL LASER THERAPY IN TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS PATIENTS

Pain localized to masticatory muscle area and/or temporomandibular joint area, followed with an irregular lower jaw movement, is the most prominent symptom of temporomandibular disorders (TMD). Literature data indicate that symptoms and signs of TMD significantly influence the function of the orofacial system, the socio-psychological status and the quality of life of patients. Multidisciplinary approach to treatment arises from the complex and multifactorial etiology of TMD and the significant role of psychosocial factors. *Low level laser therapy* (LLLT) has been recommended as therapeutic modality aimed at treating TMD because of its analgesic, anti-inflammatory and biostimulative effects. Nevertheless, research results remain contradictory at present and no consensus has been reached regarding the optimal parameters and protocols of laser therapy.

The goal of this research was to examine the effects of low level laser therapy on reducing pain intensity in patients with TMD.

With the use of the standard protocol for diagnosing TMD, established by Dworkin and LeResche (RDC/TMD), 63 participants had been selected and randomly constituted into two experimental groups. The first group included 35 participants which have been subjected to low level laser therapy (LLLT) three times a week, in the duration of five weeks (Wavelength: 780 nm; Probe aperture: 1 cm<sup>2</sup>; Time: 60 sec per point; Number of treated points: 4; Power density: 70 mW/cm<sup>2</sup>; Radiant energy: 4.2 J; Daily energy delivered: 16,8 J; Energy density (dose): 4,2 J/cm<sup>2</sup>; Total treatment dose: 16,8 J/cm<sup>2</sup>; Cumulative dose: 252 J/cm<sup>2</sup>). The second group included 28 participants subjected to nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy - NSAID (ibuprofen) in the duration of two weeks (first three days 3x400mg, remaining time 2x400mg per day). In order to measure the therapy effects, pain intensity evaluation has been conducted via the visual analog scale (VAS), as well as the evaluation of maximal mouth opening range without experiencing pain. Evaluations have been conducted within the LLLT group prior to conducting therapy, after the fifth and the tenth therapy sessions consecutively, as well as immediately following therapy, then two weeks after therapy conclusion and finally three months after therapy conclusion. Using the *Oral Health Impact Profile* questionnaire (OHIP-14), evaluation has been conducted prior to therapy and three months after therapy, with the goal of assessing the influence of pain intensity on the participants' quality of life. The activity analyses concerning salivary alpha-amylase and cortisol concentration have been conducted on TMD participants prior and post therapy, as well as on 22 control group participants without TMD symptoms.

Research results indicate that there has been a significant reduction in pain intensity within both therapy groups and an increase in painless mouth opening range. Pain intensity and painless mouth opening range analyses conducted within the three months after the conclusion of therapy indicate that the accomplished therapy results are sustainable. Comparing OHIP-14 questionnaire scale scores shows a significant increase in quality of life in TMD participants, after applying therapeutic modalities. The results of salivary biomarker analyses show a significant increase in salivary alpha-amylase activity concerning TMD participants when comparing them with control group participants, while no significant differences in cortisol concentration have been noticed.

Moreover, there was no difference when comparing parameters concerning the abovementioned salivary biomarkers measured prior to and post therapy. No significant differences have been noticed concerning applied therapeutic modalities.

Acquired results confirm that the LLLT protocol applied in this research is efficient in reducing pain for TMD patients. It can be concluded that, with the right selection of laser parameters and appropriate session dynamic, low level laser therapy can be recommended as a reliable and safe method for controlling musculoskeletal pain in the orofacial region.

**KEY WORDS:** TMD, pain, low-level laser therapy, pharmacotherapy, VAS, quality of life, salivary biomarkers

Scientific field: Proshodontic dentistry

Specific scientific field: Gnathology

UDC:



## SADRŽAJ

1. UVOD I NAUČNA OSNOVA PROBLEMA.....	1
2. PREGLED LITERATURE .....	3
2.1 Pojmovno određenje temporomandibularnih disfunkcija.....	3
2.2 Epidemiologija temporomandibularnih disfunkcija .....	4
2.3 Etiologija temporomandibularnih disfunkcija .....	5
2.3.1 Trauma .....	5
2.3.2 Okluzalni faktor .....	7
2.3.3 Anatomske faktori.....	7
2.3.4 Patofiziološki faktori .....	8
2.3.5 Genetički faktori .....	9
2.3.6 Psihosocijalni faktori.....	9
2.4 Bol kao simptom i znak temporomandibularnih disfunkcija.....	10
2.4.1 Patofiziologija bola kod temporomandibularnih disfunkcija .....	10
2.4.2 Poređenje biomedicinskog i biopsihosocijalnog modela bola .....	13
2.5 Dijagnostika temporomandibularnih disfunkcija .....	15
2.5.1 Klasifikacija temporomandibularnih disfunkcija .....	15
2.5.2 Diferencijalna dijagnostika temporomandibularnih disfunkcija .....	18
2.6 Terapija bola kod pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama .....	22
2.6.1 Edukacija pacijenta i program samolečenja .....	23
2.6.2 Terapija lekovima .....	24
2.6.3 Terapija ortopedskim pomagalicama (aparatima) .....	26
2.6.4 Ireverzibilna okluzalna terapija .....	27
2.6.5 Hirurška terapija .....	27
2.6.6 Fizikalna terapija .....	27
2.7 Terapija laserom male snage / Laseroterapija .....	28
2.7.1 Primena lasera u stomatologiji .....	30
2.7.2 Karakteristike lasera male snage .....	30
2.7.3 Mehanizmi dejstva lasera male snage .....	31
2.7.4 Primena lasera male snage u terapiji temporomandibularnih disfunkcija .....	32
2.8 Povezanost stresa i kliničke slike temporomandibularnih disfunkcija.....	33
2.8.1 Specifičnosti neuroendokrinog odgovora na stres u pacijenata sa TMD .....	33
2.8.2 Biomarkeri stresa .....	35
2.9 Uticaj temporomandibularnih disfunkcija na kvalitet života pacijenata .....	38

3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	40
4. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA .....	42
4.1 Uzorak i kriterijumi za odabir ispitanika .....	42
4.2 Kliničke procedure .....	44
4.2.1 Uputstva za popunjavanje obrasca RDC/TMD .....	44
4.2.2 Terapija laserom male snage (LLLT).....	45
4.2.3 Terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID) .....	47
4.2.4 Merenje intenziteta bola .....	47
4.2.5 Merenje opsega bezbolnog otvaranja usta .....	48
4.2.6 Prikupljanje uzoraka pljuvačke .....	48
4.3 Laboratorijske procedure .....	49
4.4 Anketiranje .....	50
4.5 Statistička analiza podataka.....	51
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	53
5.1 Karakteristike ispitanika .....	53
5.2 Intenzitet bola i terapijski modaliteti .....	54
5.3 Uticaj demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na ishod terapije.....	59
5.4 Funkcija orofacijalnog sistema.....	60
5.5 Ocena kvaliteta života .....	62
5.6 Povezanost bola i kvaliteta života .....	75
5.6.1 Povezanost bola i kvaliteta života kod pacijenata pre terapije .....	75
5.6.2 Povezanost bola i kvaliteta života kod pacijenata posle terapije.....	76
5.7 Analiza aktivnosti $\alpha$ -amilaze i koncentracije kortizola u salivi.....	78
6. DISKUSIJA .....	81
6.1 Diskusija raspodele ispitanika u odnosu na pol.....	81
6.2 Diskusija raspodele ispitanika u odnosu na kliničke parametre TMD .....	82
6.3 Diskusija metodološkog postupka i izbora terapijskih protokola.....	85
6.3.1 VAS skala kao instrument merenja intenziteta bola.....	85
6.3.2 Diskusija protokola terapije laserom male snage .....	88
6.3.3 Diskusija protokola terapije NSAID.....	89
6.4 Diskusija intenziteta bola u odnosu na primenjene terapijske modalitete.....	90
6.5 Diskusija funkcije orofacijalnog sistema u odnosu na primenjene terapijske modalitete .....	96
6.5 Diskusija ocene kvaliteta života .....	97
6.6 Diskusija rezultata analize salivarnih biomarkera .....	99
6.7 Predlog terapije bolnih temporomandibularnih disfunkcija .....	101

7. ZAKLJUČCI .....	103
8. LITERATURA .....	105
9. PRILOZI.....	120
Biografija.....	145

# 1. UVOD I NAUČNA OSNOVA PROBLEMA

Hroničan orofacijalni bol važan je dijagnostički i terapijski problem u stomatološkoj nauci i praksi. Za razliku od akutnog bola, koji je najčešće dentalnog ili parodontalnog porekla, prateći simptom temporomandibularnih disfunkcija (TMD) je hroničan orofacijalni bol.

Bol, kao najizraženiji simptom TMD, nije posledica samo oštećenja tkiva, inflamacije i degenerativnih promena, već i izmenjenih mehanizama percepcije i obrade bola u centralnom nervnom sistemu. Takođe, psihosocijalni faktori intenziviraju bol kod TMD, posebno bol mišićnog porekla (1, 2). Bol nije samo senzacija, već kompleksno senzorno i emocionalno neprijatno iskustvo koje ima biopsihosocijalnu i kognitivnu komponentu (3). Hroničan bol, za razliku od akutnog, nema protektivnu ulogu i značajno utiče na kvalitet života pojedinca, smanjenje funkcionalnosti i apsentizam. Svaki pojedinac bol doživljava na jedinstven način i svakom biću je potrebno pristupiti celovito – holistički, u skladu sa individualnim potrebama. Primećeno je da među pacijentima sa TMD ima onih čiji je odgovor na stres izraženiji, koji ispoljavaju viši stepen anksioznosti, depresije i prenaplašene reakcije na pojavu bola (4-6). Smatra se da sve ove predispozicije mogu uticati, kako na razvoj kliničke slike, tako i na uspešnost terapijskog postupka, te se moraju uzeti u obzir prilikom dijagnostike i izbora terapijskog modaliteta.

Kompleksna i multifaktorijalna etiologija TMD, psihosocijalni faktori, kao i preklapanje simptoma uz visok stepen komorbiditeta komplikuju dijagnostički postupak i izbor terapijskog modaliteta. Postavljanje prave dijagnoze i uspešno lečenje uslovljeni su razumevanjem etiologije, predisponirajućih, inicirajućih i perpetuirajućih faktora, kao i patogeneze TMD. S obzirom na kompleksnost etiologije, dijagnostike i terapije TMD, a posebno hroničnog bola kao najčešćeg pratećeg simptoma, neophodan je multidisciplinarni pristup u terapiji.

Savremeni koncept terapije TMD podrazumeva primenu različitih modaliteta koji se najčešće primenjuju istovremeno ili sukcesivno. Terapija je jednim delom usmerena na smanjenje bola i inflamacije u TMZ odnosno mastikatornim mišićima,

čime se poboljšava funkcija orofacijalnog sistema i sprečava dalji razvoj poremećaja, a drugim delom na otklanjanje etioloških faktora koji su doveli do nastanka poremećaja (7). Terapijski modaliteti obuhvataju edukaciju pacijenta, bihejvioralnu terapiju, medikamentoznu terapiju, fizikalnu terapiju, okluzalnu terapiju, hiruršku terapiju, psihoterapiju kao i različite metode tradicionalne medicine.

Jedan od vidova fizikalne terapije TMD je terapija laserom male snage (LLLT - *low level laser therapy*). Glavni efekti terapije laserom male snage su analgezijski, antiinflamatorni i biostimulativni. Prednosti LLLT ogledaju se u neinvazivnosti i bezbolnosti terapijskog postupka, nepostojanju štetnih ili sporednih efekata, te mogućnosti primene kod gotovo svih pacijenata. Terapija LLLT je i sa finansijskog aspekta efektivna i dostupna.

Rezultati dosadašnjih istraživanja o primeni lasera male snage u terapiji TMD su i dalje kontradiktorni i verovatno su posledica primene različitih terapijskih protokola i različitih karakteristika primenjenog laserskog zračenja.

*Predmet doktorske disertacije* je procena uspešnosti terapije laserom male snage kod pacijenata sa TMD, posmatrajući uticaj ovog terapijskog postupka na intenzitet bola, funkciju orofacijalnog sistema, salivarne biomarkere i kvalitet života, upotrebom aktuelnih i objektivnih metodoloških postupaka.

## 2. PREGLED LITERATURE

### 2.1 Pojmovno određenje temporomandibularnih disfunkcija

Izučavanje poremećaja u temporomandibularnim zglobovima ima korene u istraživanjima otorinolaringologa *James Costen-a* koji je 1934. godine opisao skup simptoma koji su zahvatali uho i temporomandibularni zglob (8). *Shore* 1959. godine uvodi pojam sindroma temporomandibularne disfunkcije, a zatim *Ash i Ramfjord*, 1971. godine opisuju funkcijske poremećaje temporomandibularnog zgloba koji su najčešće praćeni bolom (9, 10). S obzirom na to da simptomi nisu uvek ograničeni na regiju temporomandibularnog zgloba, neki autori predlažu nazive koji bi sveobuhvatnije predstavili suštinu ovih poremećaja. *McNeill* i saradnici 1980. godine uvode pojam kranioandibularne disfunkcije (CMD – *craniomandibular disorders*), opisujući ih kao različite strukturne i funkcijske poremećaje mastikatorne muskulature, TM zglobova, drugih delova orofacijalnog sistema, glave i vrata (11). Neposredno nakon toga, prvobitno osnovana Američka akademija za kranioandibularnu ortopediju (*The American Academy of Craniomandibular Orthopedics*), 1981. godine menja naziv u Američka akademija za kranioandibularne disfunkcije (*The American Academy of Craniomandibular Disorders*). Konačno, 1992. godine institucija menja naziv u Američka akademija za orofacijalni bol (*The American Academy of Orofacial Pain - AAOP*), u skladu sa tendencijama da se fokusom obuhvate i kompleksna hronična bolna stanja u orofacijalnoj regiji. Danas *AAOP* pojam temporomandibularne disfunkcije (*TMD – temporomandibular disorders*) definiše kao grupu muskulo-skeletnih i neuro-mišićnih poremećaja koji zahvataju temporomandibularni zglob i/ili mastikatorne mišiće, uključujući i ostale strukture orofacijalnog sistema (3). Ovaj pojam, koji je *Bell* uveo 1982. godine, ustalio se kako u stranoj tako i u domaćoj literaturi (12). Najčešći simptomi i znaci koji se sreću kod pacijenata sa TMD su bol lokalizovan u mastikatornim mišićima (mijalgija) i/ili temporomandibularnim zglobovima (artralgija), a koji se širi u predeo lica, glave ili uha. Pri takvim bolnim stanjima smanjen je opseg otvaranja usta, kretnje donje vilice su neregularne i pojavljuju se zvučne manifestacije u TM zglobovima pri kretanjama donje vilice (7). Žvakanje i druge funkcijske kretnje donje vilice najčešće pojačavaju bol.

## 2.2 Epidemiologija temporomandibularnih disfunkcija

Temporomandibularne disfunkcije su, posle bola dentalnog porekla, drugi po redu uzrok bola u orofacijalnoj regiji, i druge po učestalosti u grupi mišićno-skeletnih poremećaja koji za posledicu imaju bol i nesposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti (13). Epidemiološke studije ukazuju da se TMD javljaju u 5-12% populacije adolescenata i odraslih, kao i da imaju značajan uticaj na funkciju orofacijalnog sistema, socio-psihološki status i kvalitet života pojedinca (13-15). Rana istraživanja ukazuju da se kod 1-75% osoba u populaciji javlja bar jedan znak TMD, a da 5-33% prijavljuje prisutnost subjektivnih simptoma TMD (16).

Svakako, podaci o učestalosti TMD u populaciji veoma variraju, najčešće zbog različitosti u metodološkom pristupu prilikom prikupljanja podataka, a posebno usled izbora dijagnostičkog kriterijuma. Stoga je 1992. objavljen Dijagnostički kriterijum za istraživanje temporomandibularnih poremećaja - RDC/TMD (*The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*) čiji je cilj bio da, između ostalog, poveća nivo konzistencije u istraživanjima, kako bi se omogućilo poređenje rezultata i donošenje zaključaka i preporuka za dalja istraživanja (17).

Takođe, simptomi i znaci TMD su vrlo često prolazni ili fluktuirajućeg karaktera (18, 19). Procenjuje se da je kod samo 3,6% do 7% osoba sa TMD potrebna primena terapije (20-22). Prisustvo zvukova u TMZ je dosta učestalo, ali najčešće nije praćeno bolom i ne progredira. Snimanje TMZ magnetnom rezonancom ukazuje da je kod čak 35% osoba bez ikakvih simptoma TMD prisutna dislokacija zglobnog diskusa (23). Progrediranje u stanje dislokacije diskusa bez redukcije nije toliko često, kao ni razvoj hroničnih instrakapsularnih TMD (19, 24). Stoga je preporučeno da se izbegava primena terapijskih postupaka kod asimptomatskih dislokacija zglobnog diskusa koje nisu praćene poremećajem funkcije orofacijalnog sistema (24). Sa druge strane, primećeno je i da je potpuni oporavak redak kod pacijenata kod kojih su prisutni učestali simptomi TMD (19).

Rezultati skorašnjeg sistematskog pregleda koji je uključio isključivo studije u okviru kojih je kao dijagnostički kriterijum upotrebljen RDC/TMD, ukazuju da se učestalost TMD mišićnog porekla kreće i do 13%, poremećaj kondilo-diskusnog kompleksa se javlja u 16% opšte populacije, dok je učestalost bola u TMZ 9% (25).

Dosadašnje studije ukazuju da se TMD češće javljaju u mlađem i srednjem dobu u poređenju sa decom i starijom populacijom, kao i da žene oboljevaju oko dva puta češće od muškaraca (14, 26-28). Bolne TMD, poput miofascijalnog bola i artritisa povezane su sa traumom, parafunkcijama, somatizacijom i ženskim polom (2). Takođe, kod osoba sa TMD često se uočava komorbiditet – glavobolja i bol u različitim delovima tela (29).

## **2.3 Etiologija temporomandibularnih disfunkcija**

Etiologija TMD izuzetno je složena. Za većinu faktora koji se razmatraju kao etiološki ne postoje jasni dokazi koji ukazuju na uzročno-posledičnu vezu. Pre bi se moglo reći da su u pitanju faktori koji su povezani sa TMD i da je etiologija TMD multifaktorijalna i veoma kompleksna.

Etiološki faktori se mogu podeliti na inicirajuće – koji dovode do nastanka TMD, predisponirajuće – koji povećavaju rizik za nastanak TMD, i perpetuirajuće – koji otežavaju lečenje i podstiču progresiju TMD.

U dosadašnjoj literaturi se kao uzročni faktori najčešće izdvajaju: kongenitalni poremećaji i razvojne anomalije, okluzalni faktori, makro i mikrotraume različitog porekla, psihosocijalni i patofiziološki faktori, odnosno različita systemska i lokalna oboljenja koja mogu dovesti do degenerativnih promena na tkivima zgloba ili bolnih spazama orofacijalnih mišića (30). Međutim, bol kao najčešći simptom TMD, nije posledica samo oštećenja tkiva i degenerativnih promena već i izmenjenih mehanizama percepcije i obrade bola u centralnom nervnom sistemu. Takođe, psihosocijalni faktori, poput stresa, doprinose razvoju bola kod TMD, posebno bola mišićnog porekla (1, 2).

### **2.3.1 Trauma**

Traumom se smatra svaka sila koja deluje na strukture orofacijalnog sistema, a prevazilazi nivo normalnog funkcionalnog opterećenja. Postoje tri vrste traume:

- 1) direktna
- 2) indirektna i
- 3) mikrotrauma.



Direktna trauma (makrotrauma) je posledica iznenadnog dejstva sile na vilicu ili TMZ koji dovodi do nastanka simptoma i znakova inflamacije u navedenim strukturama, kao i do oštećenja funkcije orofacijalnog sistema. Pacijenti sa TMD prijavljuju fizičku traumu češće od pacijenata bez TMD (31). I drugi oblici traume, kao što su široko ili prolongirano otvaranje usta, ekstrakcija trećeg molara i intubacija navodno su povezani sa TMD (32, 33). Povrede TMZ-a usled zevanja i prolongiranog otvaranja usta mnogo su češća kod osoba sa TMD nego kod zdravih osoba (31).

Indirektna trauma posledica je fleksiono-ekstenzionih povreda vrata (*whiplash*). Iako su rezultati dosadašnjih studija nekonzistentni po pitanju uticaja ovih vrsta povreda na pojavu TMD, dokazani su mehanizmi prenosa bola iz vratne regije u regiju inervisanu trigeminalnim živcem (34). Uočena je i povezanost između prisustva bola u vratnoj regiji i bolnih TMD (35). Drugi i treći cervikalni živac inervišu regiju ugla mandibule, regiju ispod viličnog zgloba, i delove ušne, vratne i potiljačne regije, te iritacija navedenih živaca može biti praćena orofacijalnim bolom. Primećeno je da klinička slika TMD izazvanih fleksiono-ekstenzionim povredama vrata ima protrahovan klinički tok u poređenju sa TMD koji nisu izazvani traumom i da su ove povrede učestalije kod ispitanika sa TMD u poređenju sa ispitanicima bez znakova i simptoma TMD (36, 37).

Mikrotrauma je posledica trajnog, ponavljajućeg preopterećenja mastikatornog sistema koje je najčešće posledica posturalnih poremećaja ili parafunkcijskih aktivnosti i navika. Studije ukazuju da štetne navike poput držanja glave u anteriornom ili lateralnom položaju mogu izazvati zglobno i mišićno naprezanje, i dovesti do nastanka mišićnog bola i glavobolje (38). Parafunkcijske navike poput stiskanja i škripanja zubima, grickanja usne, neprirodnog položaja donje vilice su česte, ali najčešće ne dovode do nastanka simptoma TMD (39). Smatraju se inicirajćim ili perpetuirajćim faktorima za neke od podgrupa TMD i generalno je njihova uloga u nastanku TMD još uvek nerazjašnjena (40, 41). Naime, nije uočena značajna razlika u stepenu atricije zuba kao posledice bruksizma između ispitanika sa i bez TMD (42). Nije dokazana ni povezanost mišićne hiperaktivnosti sa artrogenim TMD (43). Takođe, dokazana je sposobnost mišića da kompenzuju neprekidnu mišićnu aktivnost ili kroz smanjenje broja aktivnih motornih neurona ili smanjenjem produkcije impulsa, što ukazuje da stiskanje i škripanje zubima ne izaziva neuromišćni zamor (44).

### **2.3.2 Okluzalni faktor**

Okluzalni faktor ranije se smatrao primarnim etiološkim faktorom za nastanak TMD. Okluzalne smetnje i diskrepanca između retrudovanog kontaktnog položaja i interkuspalnog položaja donje vilice smatrali su se kako inicirajućim, tako i predisponirajućim i perpetuirajućim faktorima u nastanku TMD. Dosadašnja istraživanja, međutim, ukazuju na to da je uticaj okluzije na nastanak i razvoj TMD veoma mali (45-47).

Nekoliko okluzalnih faktora, kao što su duboki preklap prednjih zuba ili minimalni prekolop sekutića, zatim otvoreni zagrižaj, ukršteni zagrižaj, klizne kontaktne kretanje donje vilice u interkuspalni položaj veće od 2 mm i nedostatak čvrstih zubnih kontakta u bočnoj regiji preovladavaju kod pacijenata sa TMD, u poređenju sa osobama bez simptoma i znakova TMD. Međutim, smatra se da su ovi okluzalni poremećaji pre posledica promene položaja kondila usled intrakapsularnih promena koje su povezane sa samim procesom bolesti, nego uzrok nastanka TMD (45, 48).

Najnovija studija *Manfredini* i saradnika, 2017. godine ističe odsustvo konzistentnih, klinički relevantnih dokaza o povezanosti TMD i različitih aspekata dentalne okluzije (49), ohrabrujući kliničare da konačno napuste staromondnu “gnatološku paradigmu”.

### **2.3.3 Anatomske faktori**

Uloga skeletnih anomalija i položaja tela kao faktora u nastanku TMD je manji nego što se ranije smatralo. Na primer, veći nagib eminencije artikularis bio je predložen kao etiološki faktor u nastanku anteriorne dislokacije diskusa. Pokazano je da kod je osoba bez znakova i simptoma TMD, veći nagib eminencije artikularis povezan sa povećanom posteriornom rotacijom diskusa artikularisa, predstavljajući potencijalan anatomske faktor rizika za nastanak TMD (50). Međutim, studije ukazuju da je prisustvo zvukova u TMZ povezano sa manjim nagibom eminencije artkularis tj. sagitalne kondilne putanje (51). *Yamada* i saradnici 2004.godine nisu uočili razliku u nagibu eminencije artikularis između TMZ bez i sa dislokacijom diskusa sa redukcijom, ali ukazuju da zaravnjenje eminencije artikularis koje je registrovano kod dislokacije

diskusa bez redukcije može biti posledica adaptacije na preopterećenje zglobnih površina i posledičnog remodelovanja kosti (52).

Položaj tj. postura tela rezultat je odnosa bliskih delova tela, kao i međusobne povezanosti svih segmenata koje tvore ljudsko telo. Sa teoretskog stanovišta, idealna postura je stanje pri kom su svi segmenti tela angažovani u cilju održanja statičkog i dinamičkog balansa, uz maksimalnu efikasnost i što manje opterećenje i utrošak energije. Neki autori su ukazali na povezanost između specifičnih posturalnih osobina i pojave TMD, uz tvrdnje da promene u položaju glave ili donje vilice mogu biti povezane sa pojavom bola u regiji glave i vrata (53-55). Međutim, pregledni radovi novijeg datuma ukazuju da ne postoje dovoljno snažni dokazi koji bi ukazali na povezanost između promena u položaju tela i nastanka TMD (56, 57). Najveće ograničenje studija koje ističu povezanost posture i TMD je u tome što su bile usredsređene na ispitanike sa bolnim TMD, zamarajući mogućnost da upravo prisustvo bola može biti razlog zauzimanja prinudnog položaja. Pretpostavka je da je promena položaja tela i zauzimanje neadekvatnog položaja posledica prisustva bola, a ne uzrok simpoma TMD i da bi logičan korak bio da se dalja istraživanja usmere na ispitanike sa bezbolnim TMD (56). Međutim, skorašnja studija objavljena 2017. godine koja je ispitivala antero-posteriorne i lateralne promene položaja delova tela negira povezanost bilo kojeg vida promene položaja tela i pojave dislokacije diskusa articularisa (58). Ipak, pokazano je da se specifične navike koje utiču na položaj tela, poput spavanja na stomaku, mogu dovesti u vezu sa nastankom dislokacije diskusa articularisa (55, 59).

#### ***2.3.4 Patofiziološki faktori***

Sistemska patofiziološka stanja poput degenerativnih, endokrinih, infektivnih, metabolčkih, neuroloških, reumatoloških i vaskularnih oboljenja mogu delovati sistemski i lokalno, i na taj način doprineti nastanku TMD (3). Opšta hipermoblnost zglobova i poremećaj metabolizma kolagena navode se kao faktori koji doprinose nastanku TMD (60, 61). Ženski hormoni takođe se navode kao značajan faktor za nastanak poremećaja diskusno-kondilnog kompleksa, mada su literaturni podaci na tu temu kontradiktorni. Randomizovane studije ukazuju da estrogen nema ulogu etiološkog faktora za nastanak TMD, dok kohortne studije i studije slučajeva i kontrola ukazuju na suprotno (62-64).

### **2.3.5 Genetički faktori**

Sve brojniji kako klinički tako i eksperimentalni dokazi ukazuju da genetički faktori značajno doprinose individualnim razlikama u odgovoru na bol (65). Studije blizanaca ukazuju da su bol u donjem delu leđa i vratnom delu nasledni u 35-68% slučajeva (66).

Literaturni podaci uglavom ukazuju da su TMD povezane sa polimorfizmima gena koji kodiraju sintezu proteina uključenih u metabolizam serotonina i kateholamina. Najčešće proučavan gen povezan sa muskuloskeletnim bolom je kateholamin-O-metil transferaza (COMT). Polimorfizmi ovog gena uočeni su kod ispitanika sa fibromijalgijom i TMD (65, 67). Skorašnja studija Milošević N. i saradnika iz 2015.godine sprovedena u domaćoj populaciji ukazuje na povezanost TMD sa polimorfizmima gena MMP-9 (*matrix-metalloproteinases 9*) i GST (*glutathione S transferases*) (68).

### **2.3.6 Psihosocijalni faktori**

Psihosocijalni faktori uključuju individualne, interpersonalne i situacione varijable koje utiču na kapacitet osobe za adaptaciju na novonastale uslove. Poznato je da različiti bihevioralni, afektivni i kognitivni faktori kao što su verovanja pacijenata, kognitivne procene, nivo sposobnosti suočavanja i adaptacije na stresne situacije direktno ili indirektno utiču na percepciju bola, ali i na terapijski ishod (69). Naučna dostignuća u razumevanju mehanizama modulacije bola istakla su značaj uloge koju emocionalni, kognitivni i bihevioralni faktori igraju u transmisiji bola, svesnosti o bolnim senzacijama i doživljavanju bola. Ekscitatorni faktori, poput besa, straha, anksioznosti, usmeravanja pažnje na bolne senzacije i očekivanja pojave bolne senzacije, mogu pojačati intenzitet doživljaja bola. Suprotno tome, samopouzdanje, prijatna emocionalna stanja, opuštenost i stav da je bolom moguće upravljati, mogu značajno umanjiti intenzitet doživljaja bola (70).

Naučna zajednica potpuno je konzistentna po pitanju uloge psihosocijalnih faktora u nastanku TMD (31, 71-73). U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod pacijenata sa TMD uočen je viši nivo emocionalnog i psihosocijalnog stresa, prenaplašena reakcija na bol, neuroticizam i somatizacija (6, 73, 74). Bair i saradnici 2016. godine ukazuju na značaj razmatranja etioloških biopsihosocijalnih faktora i

prilikom dijagnostike TMD i izbora terapijskog modaliteta (75). Detektovana su tri klastera tj. grupacije ispitanika, sa i bez znakova i simptoma TMD, koje karakteriše različit stepen izraženosti bioloških, psiholoških i socioloških varijabli. Uočena je grupa ispitanika koji su iskazali nisku osetljivost na bol i nizak stepen psihološkog stresa (*adaptive cluster*), grupa ispitanika koji su iskazali visoku osetljivost na bol, ali nizak stepen psihološkog stresa (*pain-sensitive cluster*) i grupa ispitanika koji su iskazali visoku osetljivost na bol uz visok stepen psihološkog stresa (*global symptoms cluster*). Takođe, uočeno je da je 41,2% ispitanika bez znakova i simptoma TMD pripadalo adaptivnom klasteru, dok se, čak 91,5% ispitanika sa TMD našlo među preostala dva klastera.

Još neke od studija izdvojile su određene psihosocijalne faktore koji mogu uticati na ishod terapije TMD. Depresija se izdvojila kao prediktor lošeg terapijskog ishoda i progresije akutog u hronični bol (76, 77). Takođe, istraživanja ukazuju da je bol u drugim delovima tela povezan sa nastankom disfunkcionalnih i bolnih TMD kod osoba ženskog pola, kao i sa perzistencijom miofascijalnog bola (78, 79).

## **2.4 Bol kao simptom i znak temporomandibularnih disfunkcija**

Iako je bol uvek intenzivno i neprijatno iskustvo, sposobnost da se bolna senzacija doživi, u normalnim okolnostima je fundamentalna za očuvanje telesnog integriteta. Bol je glavni simptom zbog kojeg se pacijenti obraćaju lekaru. Najčešći uzrok hroničnog orofacijalnog bola je muskuloskeletalni bol koji se javlja kao posledica TMD (17). Iskustvo govori da je terapija orofacijalnog bola, i pored brojnih farmakoloških, fizikalnih i drugih terapijskih metoda, i dalje značajan problem u kliničkoj praksi.

### ***2.4.1 Patofiziologija bola kod temporomandibularnih disfunkcija***

Orofacijalni bol može se definisati kao bol i disfunkcija koja utiče na motornu i senzornu transmisiju u sistemu trigeminalnog nerva. Mehanizmi nastanka bola mogu biti različiti, a procena koji od mehanizama dominira važna je prilikom izbora terapijskog modaliteta. Mnogi slobodni nervni završeci malog dijametra (A-delta ili C nervna vlakna) reaguju na štetne stimulse u orofacijalnoj regiji i mnoštvo medijatora uključeno je u njihovu aktivaciju i senzitivaciju.

Studije na animalnim modelima ukazuju da su strukture TMZ-a inervisane od strane slobodnih mijeliniziranih i nemijeliniziranih nervnih završetaka. Među njima su i vlakna koja sadrže neuropeptide koji se dovode u vezu sa nastankom bola i inflamacije. Funkcija ovih neuropeptida nije u potpunosti jasna. Nervna vlakna simpatičkog porekla, koja sadrže neuropeptid Y, i parasimpatičkog porekla, koja sadrže vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i azot monoksid sintetazu (NOS), verovatno regulišu protok i zapreminu krvi. Senzorna vlakna koja sadrže peptid povezan sa genom za kalcitonin (*calcitonin gene-related peptide* - *CGRP*), supstancu P, aktivator adenilat-ciklaze verovatno spovode informacije o štetnim stimulusima i bolu (80, 81). Ova nervna vlakna su uglavnom nociceptori i mogu biti ekscitirana štetnim mehaničkim nadražajima poput prekomerne protruzije ili lateralnih kretnji donje vilice i hemijskim nadražajima, izazivajući bol (82).

Dalje, preopterećenje TMZ-a može izazvati hipertrofične procese u subhondralnoj kosti i diskusu articularisu, što smanjuje zglobni prostor i povećava trenje između zglobnih površina i diskusa artikulisa. Pretpostavlja se da ovakve patofiziološke promene u zglobu dovode do nastanka dislokacije diskusa articularisa (83). Trauma može izazvati i hipoksiju u tkivima TMZ-a. Povećan nivo CGRP i supstance P doprinosi vazodilataciji, pa se pretpostavlja da povećano oslobađanje ovih neuropeptida može biti i kompenzatorni mehanizam kao odgovor na hipoksiju (83).

Inflamatorni procesi kao posledica dejstava štetnih faktora, takođe su jedan od mehanizama nastanka bola u TMZ. Inflamacija povećava pritisak unutar zgloba što doprinosi nastanku bola, a ujedno izaziva lokalnu hipoksiju, koja se razvija usled dejstva pritiska na kapilare. Inflamacija u TMZ-a praćena je povećanim oslobađanjem proinflamatornih citokina: tumor-nekrozis faktora (TNF- $\alpha$ ) i interleukina 1, 6, 12 i 17 (84). Oslobađanje ovih citokina dalje uzrokuje oslobađanje brojnih pronociceptivnih supstanci poput kalijum-hlorida, leuktorijena B4, prostaglandina E2, bradikinina, serotonina, histamina, glutamata i adenzin-tri-fosfata (ATP). Svi ovi medijatori izazivaju ekscitaciju nociceptivnih vlakana i povećano oslobađanje CGRP i supstance P, koji izazivaju edem, rubor i lokalno povećanje temperature – što se naziva neurogena inflamacija (1).

Mehanizam nastanka bola u skeletnim mišićima nije još uvek potpuno razjašnjen. Nervna vlakna koja inervišu mastikatorne mišiće sadrže receptore za spektar

različitih algogenih supstanci poput serotonina, glutamata, kapsikaina i ATP-a. Po već objašnjenom principu, stimulacija ovih receptora u prisustvu algogenih supstanci izaziva inflamaciju i bol u mastikatornim mišićima. Smatra se da preopterećenje normalno prokrvljenog mišića ili ishemija mišića mogu prouzrokovati bol (85).

U situacijama kada je bol istovremeno prisutan u TMZ i mastikatornim mišićima, pretpostavka je da je mišićni bol posledica refleksnog povećanja mišićnog tonusa (83). Teorija “začaranog kruga” objašnjava da inicijalno povećanje mišićnog tonusa izaziva mišićni bol koji dalje povećava mišićni tonus, što vodi ka nastanku mišićnog spazma ili mišićnog zamora koji još više povećavaju bol (86). U patofiziologiju mišićnog bola umešani su i psihološki i emocionalni faktori koji utiču na mišićni tonus (87). Simpatički i fuzimotorni refleksi takođe mogu menjati prokrvljenost mišića i mišićni tonus (88).

Pored perifernih mehanizama, periferna nocicepcija može izazvati i senzitivizaciju CNS-a preko trigeminalnog sistema. Centralizovani bol važan je mehanizam u nastanku hroničnog orofacijalnog bola, i posledica je adaptacije CNS u smislu poremećene amplifikacije uzlaznih perifernih signala ili generisanja bolnog percepta čak i u odsustvu perifernih stimulusa (80). Dugotrajna dejstva štetnih faktora koja uzrokuju produženu nocicepciju mogu iscrpeti inhibitorne mehanizme i prouzrokovati perifernu i centralnu senzitivizaciju. Specifičnosti senzitivizacije su smanjenje praga nocicepcije, proširenje receptivnih polja, povećana sinaptička aktivnost, promena ekspresije određenih gena i konačno, bol koji je perzistentan i izazvan stimulusima koji uobičajeno nisu bolni (89).

Dominatno jedro nocicepcije u trigeminalnom sistemu koje sprovodi periferne impulse ka višim centrima je subnukleus kaudalis. Projekcije se završavaju u talamusu i različitim regionima kore velikog mozga, što omogućava senzorno-diskriminativnu, afektivnu, kao i druge dimenzije bola (82). Kod pacijenata sa artralgiom TMZ primećeno je da reaguju bolom na stimuluse nižeg intenziteta aplikovane u vidu pritiska na TMZ, kao i da su senzitivni na stimuluse primenjene na kožu i mišiće oko regije TMZ-a stimulusima, pa čak i na primenu pritiska na prste šaka (90). Ovakvi nalazi ukazuju na generalizovane promene u obradi nociceptivnih impulsa u CNS-u. Po istom principu i dugotrajni mišićni bol izaziva centralnu senzitivizaciju. Studije su ukazale da inflamatorne supstance ubrizgane u mastikatorne mišiće povećavaju ekscitabilnost i proširuju receptivno polje trigeminalnog nerva. Ovo objašnjava pojavu prenesenog bola

kod pacijenata sa miofascijalnim bolom. Bol u dubljim partijama maseteričnog mišića može se preneti na bočne zube u gornjoj vilici, dok bol iz prednjeg snopa temporalnog mišića može biti prenesen na prednje zube u gornjoj vilici. Bol iz mastikatornih mišića vrlo retko se projektuje kaudalno, dok se bol iz cervikalnih mišića često projektuje u regiji mastikatornih mišića (91).

#### **2.4.2 Poređenje biomedicinskog i biopsihosocijalnog modela bola**

Dijagnostički kriterijum za istraživanje temporomandibularnih poremećaja - RDC/TMD (*The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*) je najčešće upotrebljavan protokol za dijagnostiku TMD od momenta svoje publikacije 1992. godine (17). Sistem klasifikacije TMD u okviru ovog protokola baziran je na biopsihosocijalnom modelu bola.

Sve do druge polovine 20. veka smatralo se da je bol posledica pasivne, direktne transmisije signala od perifernih receptora do korteksa. Tradicionalni biomedicinski model bol je posmatrao isključivo kao posledicu oštećenja tkiva, a ukoliko se organski poremećaj ili povreda nisu mogli otkriti, bol se objašnjavao kao psihosomatski (92). U tom konceptu nije bilo prostora za sagledavanje modulatorne uloge centralnog nervnog sistema u sveukupnoj percepciji bola, ne kao senzacije, već kao multidimenzionalnog iskustva. Nije bilo prostora za sagledavanje doprinosa psiholoških faktora, kao što su pažnja, prethodno iskustvo, kontekst. Pacijenti sa hroničnim bolom kod kojih nije registrovano organsko oboljenje, najčešće su upućivani na psihijatra (93).

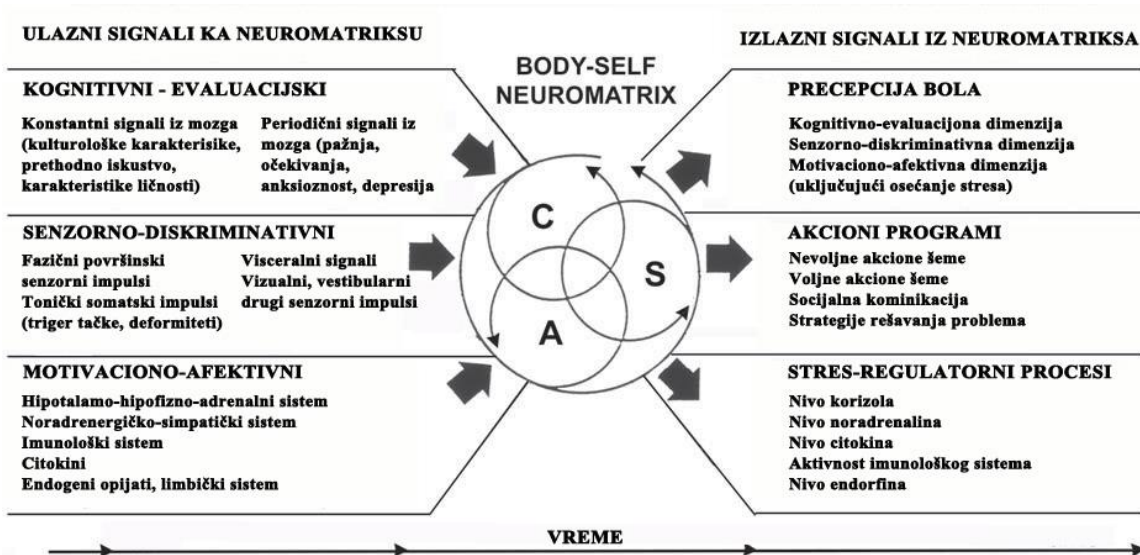
Prekretnica nastaje 1965. godine kada su *Melzack* i *Wall* izneli novu „gate control“ teoriju bola (94). Ova teorija o modulaciji signala na nivou dorzalnih rogova kičmene moždine i dinamičkoj ulozi CNS u procesu percepcije bola imala je veliki naučni i klinički značaj. Teorija stavlja akcenat na to da je CNS aktivan sistem koji filtrira, selektuje i modulira ulazne signale. Takođe, zadnji rogovi kičmene moždine nisu samo pasivna transmisiona stanica za prenos signala, već mesto u kome se odvijaju dinamički procesi inhibicije, ekscitacije i modulacije. Psihološki faktori sagledavaju se kao integralni deo procesa percepcije bola. Agresivni metodi lečenja u vidu prekidanja nerava i nervnih puteva, zamenjeni su savremenijim neinvazivnim metodama lečenja, poput različitih vidova fizikalne terapije.



Ozbiljne kritike na račun mehanicističkog biomedicinskog modela bola i bolesti, koji ne uzima u obzir socijalnu, psihosocijalnu i bihejvioralnu dimenziju bolesti uputio je *Engel* još 1977. godine (95). *Engel* ovaj model karakteriše kao “sužen” u pretpostavkama da somatski parametri definišu okvir delovanja i odgovornosti lekara, čime se psihosocijalni faktori potpuno isključuju iz domena delovanja i odgovornosti lekara. Stoga *Engel* predlaže novi, holistički - biopsihosocijalni model, koji telo i um posmatra kao jedan entitet, uzimajući podjedanko u obzir biološke, psihološke i sociološke faktore. Bol se javlja kao simptom koji proizilazi iz kombinacije bioloških, psiholoških i socioloških faktora koji kontinuirano utiču na sve pojedince a da pritom nijedna osoba ne doživljava identičan spektar faktora. Usled psiholoških i socioloških razlika, identičan stepen nocicepcije može proizvesti različit intenzitet bola i različito ponašanje kao odgovor na nadražaj. Između ostalog, *Engel* ističe da uspeh većine tretmana zavisi od psihosocijalnih faktora, na čemu se i zasniva placebo efekat. Na pacijente značajno utiče način na koji su tretirani. Odnos između pacijenta i lekara utiče na ishod lečenja, bilo da je to samo pomoć lekara pacijentu da bude postojan u primeni propisanog tretmana. Na žalost, mnogi faktori sprečavaju široku primenu ovog modela. Studije ukazuju da lekari izbegavaju psihosocijalni pristup u lečenju usled neadekvatne obuke, nedostatka vremena, nedovoljne satisfakcije novčanom nadoknadom i čestih kulturalnih karakteristika pacijenata koji preferiraju „brza razrešenja“ (96).

Krajem 20. veka *Melzack* uvodi pojam i teoriju neuromatriksa, sagledavajući bol kao multidimenzionalno iskustvo koje je proizvedeno karakterističnim šemama nervnih impulsa – neurosignature, koje generiše široka mreža neurona u mozgu koju naziva “*body-self neuromatrix*” (Slika 2.1). Bol nastaje usled aktivacije perceptualnih, homeostatskih i bihejvioralnih šema, kao posledica povrede ili hroničnog stresa, i nije zasnovan isključivo na senzornim impulsima koji nastaju usled povrede, inflamacije ili drugih patoloških procesa. *Melzak* ističe da, iako je neuralna šema prenosa bolnih impulsa određena genetičkim faktorima i modifikovana senzornim iskustvima, izlazne šeme doživljavanja bola su pod uticajem različitih faktora, uključujući neuro-humoralne mehanizme koji se aktiviraju usled stresa, posebno psihološkog stresa. Narušavanje homeostaze izaziva neuralne, hormonalne i bihejvioralne aktivnosti koji imaju za cilj da ponovo uspostave homeostazu. Ukoliko ovi regulatorni mehanizmi ne uspeju da povrate stanje homeostaze, neuromatriks procese usmerava ka nastanku stanja hroničnog bola

(97). Ovakva stanja su rezistentna na terapijske procedure koje se usmerene na tretman bola izazvan primarno senzornim impulsima (98). Ova teorija baca potpuno novo svetlo na izučavanje orofacijalnog bola koji nastaje i perzistira bez vidljive povrede ili patološkog procesa.



Slika 2.1. Shematski prikaz funkcije neuromatriksa (Melzack i sar., 2011)

Prema Melzak i saradnicima senzorni, afektivni i kognitivni faktori doprinose formiranju obrazaca generisanim od strane neuromatriksa. Izlazni obrasci iz neuromatriksa porizvode višestruke dimenzije bola kao iskustva, kao i odgovarajući homeostatski i bihejvioralni odgovor (97).

## 2.5 Dijagnostika temporomandibularnih disfunkcija

### 2.5.1 Klasifikacija temporomandibularnih disfunkcija

Prema protokolu RDC/TMD, TMD su svrstane u tri grupe (Tabela 2.1). Svakom ispitaniku može biti pridružena samo jedna dijagnoza iz svake grupe, tako da ispitanik može ostati bez postavljene dijagnoze (odsustvo mišićnih i zglobnih disfunkcija), ili može imati do 5 dijagnoza: jedna mišićna (I), i po jedna iz druge i treće grupe (II i III) disfunkcija za oba TM zgloba.

Tabela 2.1. Klasifikacija temporomandibularnih disfunkcija u skladu sa RDC/TMD protokolom, prema *Dworkin i LeResche*, 1992. godine (39)

---

I GRUPA: MIŠIĆNE DISFUNKCIJE

- a. miofascijalni bol
- b. miofascijalni bol sa ograničenim otvaranjem usta

II GRUPA: DISLOKACIJA DISKUSA ARTIKULARISA

- a. dislokacija diskusa sa redukcijom
- b. dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta
- c. dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta

III GRUPA: OSTALI POREMEĆAJI TMZ

- a. artralgija
  - b. osteoartritis TM zgloba
  - c. osteoartroza TM zgloba
- 

Protokol RDC/TMD isključuje retka stanja kao što su mišićni spazam, miozitis, kontraktura mišića itd. Sam protokol kreiran je sa ciljem da se napravi prvi korak ka unapređenju klasifikacije TMD. Veliki doprinos ogledao se u homogenizaciji dijagnostičkog kriterijma u istraživanjima, što je omogućilo poređenje rezultata istraživanja. Nakon dugogodišnje upotrebe RDC/TMD u većini istraživanja na temu TMD, predložen je novi protokol – Dijagnostički kriterijum za TMD (DC/TMD), revidiran na osnovu rezultata studija o pouzdanosti i validnosti RDC/TMD (99). Cilj je bio da se proširi taksonomija TMD, bazirana na principima jasne dijagnostike koja može biti operacionalizovana za standardne potrebe kliničke prakse (Tabela 2.2.). Ova klasifikacija predstavlja spoj sistema klasifikacije datom u RDC/TMD, koji je predstavljao osnov za najčešće podgrupe TMD, i sistema klasifikacije AAOP (*American Academy of Orofacial Pain*), koji je bio osnov za uključivanje manje specifičnih podgrupa TMD.

Tabela 2.2. Klasifikacija temporomandibularnih disfunkcija u skladu sa DC/TMD protokolom, *Schiffman* i saradnici, 2014. godine (99)

---

**Poremećaji TMZ**

I Bol u TMZ

- A. Artralgija
- B. Artritis

II Poremećaji zgloba

- A. Poremećaji diskusno-kondilnog kompleksa
  - i. Dislokacija diskusa sa redukcijom
  - ii. Dislokacija diskusa sa redukcijom sa povremenim zaglavljivanjem
  - iii. Dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta
  - iv. Dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta

- B. Drugi tipovi hipomobilnosti
  - i. Adhezije/adherencije
  - ii. Ankiuloza
- C. Hiperobilnost
  - i. Subluksacija
  - ii. Luksacija
- III Oboljenja zglobova
  - A. Degenerativna oboljenja zglobova
    - i. Osteoartroza
    - ii. Osteoartritis
  - B. Koniloliza
  - C. Osteohondritis disekans
  - D. Osteonekroza
  - E. Sistemski artritis
  - F. Neoplazme
  - G. Sinovijalna hondomatoza
- IV Prelomi
  - A. Zatvoreni prelom kondilarnog nastavka
  - B. Zatvoreni prelom subkondila
  - C. Otvoreni prelom kondilarnog nastavka
  - D. Otvoreni prelom subkondila
- V Kongenitalni/razvojni poremećaji
  - A. Aplazija
  - B. Hipoplazija
  - C. Hiperplazija

---

### **Poremećaji mastikatornih mišića**

---

- I Bol u mišićima ograničen na orofacijalnu regiju
    - A. Mijalgija
      - i. Lokalna mijalgija
      - ii. Miofacijalni bol koji se širi
      - iii. Preneseni miofascijalni bol
    - B. Tendinitis
    - C. Miozitis
    - D. Spazam/grč
  - II Kontraktura
  - III Hipertrofija
  - IV Neoplazme
  - V Poremećaji kretanja donje vilice
    - A. Orofacijalna diskinezija
      - i. Abnormalne nevoljne kretnje
      - ii. Ataksija, nespecifična
      - iii. Oralna tardivna diskinezija
    - B. Oromandibularna distonija
      - i. akutna, usled primene lekova
      - ii. Deformans, familijarna, idiopatska, torziona distonija
  - VI Bol u mastikatorim mišićima kao posledica sistemskih oboljenja
    - A. Fibromijalgija
    - B. Centralno modulirana mijalgija
-

---

**Glavobolje**

---

I Glavobolje povezane sa TMD

---

**Okolne structure**

---

I Koronoidna hiperplazija

---

### *2.5.2 Diferencijalna dijagnostika temporomandibularnih disfunkcija*

Dijagnostički postupak podrazumeva definisanje “kriterijuma uključenja” koji su specifični za određeno oboljenje i isključenje svih onih oboljenja koji mogu izazvati iste ili slične simptome. Diferencijalna dijagnostika je izuzetno značajna, jer je netačna ili neuspostavljena dijagnoza jedan od najčešćih uzroka primene neadekvatnog tretmana i terapijskog neuspeha.

Uspostavljanje tačne dijagnoze kod pacijenata sa orofacijalnim bolom posebno je zahtevno usled kompleksne veze između fizičkih, bioloških i psihosocijalnih faktora koji igraju važnu ulogu u nastanku hroničnih bolnih stanja. Mnoga stanja karakterišu slični znaci i simptomi i stoga je multidisciplinarni pristup najadekvatniji u dijagnostici i lečenju, posebno u složenim situacijama koje uključuju različite psihološke faktore.

Složena neuroanatomija regije glave i vrata doprinosi preklapanju znakova i simptoma, povećavajući šansu za uspostavljanje pogrešne dijagnoze i primene neadekvatnog tretmana. Protetktivna kokontrakcija mastikatornih mišića, koja se karakteriše smanjenim opsegom otvaranja usta, često je posledica dubokog bola dentalnog porekla. Bol poreklom iz sinusa, uha ili vrata, takođe mogu izazivati takav efekat. Nociceptivni impulsi ekscitiraju CNS i izazivaju kokontrakciju mastikatornih mišića, limitirajući funkciju orofacijalnog sistema u cilju zaštite. Ukoliko se ovaj fenomen previdi, ograničen opseg otvaranja usta u ovakvim situacijama može se protumačiti kao primarni znak TMD, a terapija usmeriti u potpuno pogrešnom pravcu (7).

Diferencijalna dijagnostika TMD podrazumeva isključenje intrakranijalnih bolnih poremećaja vaskularnog i nevaskularnog porekla, primarnih glavobolja, neuropatskih bolova, bola intraoralnog porekla, cervikalnog sindroma, ekstrakranijalnih i sistemskih uzroka orofacijalnog bola, poremećaja spavanja, kao i mnogih psiholoških stanja koja mogu inicirati pojavu bola u orofacijalnoj regiji (3).

Temporomandibularne disfunkcije predstavljaju grupu heterogenih muskuloskeletnih poremećaja. Najučestaliji podtipovi TMD uključuju poremećaje praćene bolom, kao što su miofascijalni bol i artralgiya i poremećaje TMZ, poput intrakapsularnih poremećaja i degenerativnih oboljenja TMZ. Česta je i pojava prisustva obe grupe navedenih poremećaja.

Prema RDC/TMD kriterijumu, prvu grupu TMD predstavljaju mišićne disfunkcije koje uključuju bolne i bezbolne poremećaje funkcije mastikatornih i ostalih mišića orofacijalnog sistema. Bol se prijavljuje anamnestički, a potvrđuje palpatorno tokom kliničkog pregleda. Miofascijalni bol može biti praćen ograničenim pokretima donje vilice.

Drugu grupu TMD predstavljaju poremećaji diskusno-kondilnog kompleksa. Dislokacija diskusa sa redukcijom predstavlja poremećaj kada je disk dislociran iz svoje normalne pozicije između kondila donje vilice i eminencije artikularis najčešće napred i medijalno, ali se pri otvaranju usta postavlja na normalnu poziciju između navedenih zglobnih površina što je praćeno karakterističnim zvučnim efektom u vidu zvučnog klika. Zvuk se gubi prilikom otvaranja usta iz protruzionog položaja donje vilice.

Dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta (*closed lock*) predstavlja stanje pri kome je diskus dislociran iz svoje normalne pozicije napred i unutra ili upolje, i ne postavlja se u normalan položaj između zglobnih površina pri otvaranju usta. Poremećaj je praćen ograničenjem opsega otvaranja usta. Dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta predstavlja stanje pri kome je diskus dislociran iz svoje normalne pozicije napred i unutra ili upolje, i ne postavlja se u normalan položaj između zglobnih površina pri otvaranju usta, s tim što poremećaj nije praćen ograničenjem opsega otvaranja usta.

Trećoj grupi poremećaja u skladu sa RDC/TMD pripadaju takozvani "Ostali poremećaji TM zglobova". Artralgiya se ispoljava bolom i osetljivošću u predelu kapsule viličnog zgloba. Osteoartritis TM zglobova je zapaljensko stanje tvrdih i mekih tkiva TM zgloba kao posledica degenerativnih promena. Osteoartroza TM zglobova predstavlja stanje degeneracije koje se ispoljava promenom oblika i strukture tvrdih tkiva TM zgloba.

Da bi se uspostavila tačna dijagnoza, neophodno je izvršiti detekciju znakova i simptoma pomoću anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskih i radiografskih procedura.

Kroz anamnestički postupak najčešće se ostvaruje prvi kontakt sa pacijentom, te je to i prilika za uspostavljanje uzajamnog odnosa poverenja između pacijenta i terapeuta, koji je osnov za dalju komunikaciju i pozitivan terapijski ishod.

U skladu sa preporukama AAOP (3), anamneza obuhvata:

- a) Opis glavnih tegoba (lokacija, početak i način nastanka tegoba, kvalitet, intenzitet, frekvencija i trajanje simptoma, faktori koji izazivaju, pojačavaju ili umanjuju simptome, prisustvo pratećih simptoma, kao i primena prethodnih tretmana i njihov ishod);
- b) Medicinsku i dentalnu anamnezu (prethodna oboljenja, operacije, razvojne i genetičke anomalije, medikacije, sadašnje stanje, fizičke i psihičke traume, konzumiranje duvana, alkohola, kofeina, kvalitet spavanja, prisustvo bruksizma u budnosti ili tokom spavanja);
- c) Psihološku procenu (evaluacija bihevioralnih, emocionalnih, kognitivnih faktora koji mogu inicirati, održavati bol ili proisticati iz njega; stepen anksioznosti i depresije).

Klinički pregled orofacijalnog sistema nastavlja se na generalnu inspekciju glave i vrata, neurološki pregled i pregled ušiju, nosa i grla, a obuhvata:

- a) Pregled mišića (palpacija mastikatornih i cervikalnih mišića u cilju detekcije bola, detekcije širenja bola, detekcije triger tačaka i prenesenog bola);
- b) Pregled zglobova (palpacija lateralnih polova kondila u cilju detekcije bola, palpacija lateralnih polova kondila tokom pokreta donje vilice u cilju detekcije zvukova u TMZ - klikova i krepitacija);
- c) Merenje opsega kretnji donje vilice (opseg aktivnog otvaranja usta, opseg maksimalnog bezbolnog otvaranja usta, opseg pasivnog otvaranja usta, opseg lateralnih kretnji donje vilice);
- d) Pregled zuba (kompletan pregled zuba i parodoncijuma, inspekcija i palpacija mekih oralnih tkiva, analiza dentalne okluzije u cilju provere distribucije i stabilnosti okluzalnih kontakata, atricije i abrazije zuba, kao i primena drugih

dijagnostičkih procedura poput radiografskih metoda i ispitivanja vitaliteta zuba).

Kriterijumi za uspostavljanje dijagnoze u skladu sa RDC/TMD dijagnostičkim kriterijumom za svaki od navedenih podtipova TMD dati su u Tabeli 2.3, a detaljan opis kliničkog pregleda u okviru AXIS I dijagnostičkog kriterijuma RDC/TMD dat je u Prilogu br. 2.

Tabela 2.3. RDC/TMD dijagnostički kriterijum – Axis I prema *Dworkin i LeResche*, 1992 (39)

---

**GRUPA I: Mišićne disfunkcije**

---

**Ia. Miofascijalni bol**

- prijavljeni bol u predelu lica, vilica, slepoočnica, preaurikularnoj regiji ili u samom uhu u miru kao i tokom funkcija orofacijalnog sistema
- bol kao odgovor na palpaciju na 3 ili više lokacija od palpiranih 20 mesta pri čemu se leva i desna strana posmatraju odvojeno.

**Ib. Miofascijalni bol sa ograničenim otvaranjem usta**

- prisustvo miofascijalnog bola kako je prethodno definisano (Ia).
- aktivno otvaranje usta manje od 40 mm
- maksimalno pasivno otvaranje usta za 5 mm ili veći iznos od aktivnog otvaranja usta

---

**GRUPA II: Dislokacija diskusa artikularisa**

---

**IIa. Dislokacija diskusa sa redukcijom**

- recipročni klik u TM zglobu (klik pri otvaranju i zatvaranju usta i njegovo nestajanje ako se otvaranje i zatvaranje odvija iz protruzionog položaja mandibule) ponovljiv 2 puta od izvedena 3 pokušaja kretnje
- recipročni klik u TM zglobu pri otvaranju i zatvaranju usta ponovljiv 2 puta od moguća 3, kao i prisustvo klika pri protruziji i/ili nekoj od laterotruzionih kretnji mandibule ponovljiv 2 puta od moguća 3 izvođenja ovih kretnji

**IIb. Dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta**

- anamnestički pribaviti podatak o primećenom ograničenom otvaranju usta
- maksimalno aktivno otvaranje usta manje od 35 mm
- maksimalno pasivno otvaranje usta je za 4 mm ili manje većeg opsega u odnosu na maksimalno aktivno otvaranje usta
- kretanja donje vilice na kontralateralnu stranu manja je od 7 mm
- defleksija sredine donje vilice na ipsilateralnu stranu
- odsustvo zvučnih efekata u TM zglobu ili prisustvo zvukova koji nisu karakteristični za dislokaciju diskusa sa redukcijom

**IIc. Dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta**

- anamnestički dobijen podatak o povremenom ograničenju opsega otvaranja usta
  - maksimalno aktivno otvaranje usta veće od 35 mm
  - maksimalno pasivno otvaranje usta je za 5 mm ili više većeg opsega u odnosu na maksimalno aktivno otvaranje usta
-



- kretnja donje vilice na kontralateralnu stranu veća je od 7 mm
- defleksija sredine donje vilice na ipsilateralnu stranu
- prisustvo zvučnih efekata u TM zglobu koji nisu karakteristični za dislokaciju diskusa sa redukcijom

---

### ***GRUPA III: Ostali poremećaji TM zglobova***

---

#### **IIIa. Artralgiya**

- bol kao odgovor na palpaciju lateralnih polova jednog ili oba TM zgloba kao i zadnjeg pripoja zglobne kapsule
- anamnestički prijavljen bol u predelu TM zgloba, bol u TM zglobu pri maksimalnom aktivnom otvaranju usta i maksimalnom pasivnom otvaranju, kao i pri lateralnim kretanjama donje vilice
- grube krepitacije moraju biti odsutne

#### **IIIb. Osteoartritis TM zglobova**

- bol kao odgovor na palpaciju lateralnih polova jednog ili oba TM zgloba kao i zadnjeg pripoja zglobne kapsule
- anamnestički prijavljen bol u predelu TM zgloba, bol u TM zglobu pri maksimalnom aktivnom otvaranju usta i maksimalnom pasivnom otvaranju, kao i pri lateralnim kretanjama donje vilice
- prisustvo jednog ili oba znaka dole navedena:
  - a. grube krepitacije u TM zglobu
  - b. na tomografskom radiogramu uočava se erozija zdrave kosti, skleroza dela ili celog kondila i artikularne eminencije, zaravnjenje zglobnih struktura, prisustvo osteofita.

#### **IIIc. Osteoartroza TM zglobova**

- odsustvo svih znakova artralgiye, odsustvo bola u predelu TM zgloba kao i bola koji je palpatorno provociran, odsustvo bola u TM zglobu pri maksimalnom aktivnom otvaranju usta i maksimalnom pasivnom otvaranju, kao i pri lateralnim kretanjama donje vilice
  - prisustvo jednog ili oba znaka dole navedena:
    - a. grube krepitacije u TM zglobu
    - b. na tomografskom radiogramu uočava se erozija zdrave kosti, skleroza dela ili celog kondila i artikularne eminencije, zaravnjenje zglobnih struktura, prisustvo osteofita.
- 

## **2.6 Terapija bola kod pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama**

Imajući u vidu kompleksnost etiologije, kliničke slike i diferencijalne dijagnostike TMD, terapija podrazumeva multidisciplinarni pristup uz primenu različitih terapijskih modaliteta koji se prilagođavaju individualnim potrebama pacijenta. Terapija je usmerena na redukciju bola i preopterećenja tkiva, ponovno uspostavljanje normalne funkcije i obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Preporuka je da inicijalni postupci u lečenju obuhvate konzervativne, reverzibilne terapijske modalitete, uz izbegavanje

agresivnih ireverzibilnih metoda, poput ireverzibilne okluzalne terapije i hirurške terapije (3). Prisustvo i trajanje hroničnog bola, uspešnost prethodno primenjenih terapijskih procedura i odnos pacijenta prema bolu, mogu komplikovati zahteve koje terapeut treba da ima u vidu u cilju postizanja terapijskog uspeha.

### **2.6.1 Edukacija pacijenta i program samolečenja**

Edukacija pacijenta o samoj prirodi oboljenja i faktorima koji iniciraju odnosno doprinose održanju ili intenziviranju simptoma, jedan je od prvih koraka u lečenju TMD. Upoznavanje pacijenta sa benignom prirodom oboljenja i inicijalno uspostavljanje odnosa poverenja značajno doprinose uspešnosti tretmana. U nekim slučajevima program “samolečenja” (*self-management*) može biti dovoljan u saniranju simptoma TMD, posebno kada su u pitanju akutne mijalgije i artralgijske, ali uspešnost ovakvog pristupa lečenju zavisi prvenstveno od motivisanosti pacijenta, saradljivosti, uvažavanja i primene saveta datih od strane lekara (100). Lekar mora jasno objasniti problem i plan terapije, uz upotrebu terminologije koja je pacijentu razumljiva.

Program samolečenja obuhvata (3):

- a) odmor i svesno ograničavanje mandbularnih funkcija u okviru granica koje ne provociraju bol;
- b) svesnost o postojanju i neutralisanje štetnih navika, poput izbegavanja konzumiranja tvrde hrane, žvakanja žvakaće gume, širokog otvaranja usta prilikom zevanja, spavanja na stomaku, grickanja jezika ili usana i sličnih štetnih navika;
- c) samostalni fizioterapeutski program, poput primene hladnih ili toplih obloga i masaže mišića, pri čemu treba voditi računa da se tople obloge ne smeju primenjivati u prvih 72 sata nakon povrede, u akutnim zapaljenskim stanjima ili infekcijama, dok je hladne obloge (*ice packs*) kontraindikovano primenjivati u regijama sa oslabljenom cirkulacijom.

Program samolečenja je jednostavan i neinvazivan, izuzetno povoljan sa finansijskog aspekta i omogućava ostvarivanje dobrog kontakta sa pacijentom, te svaku terapiju treba započeti edukacijom pacijenta i davanjem saveta za sprovođenje mera

samolečenja. Na taj prvi korak se po potrebi nadovezuju reverzibilne terapijske procedure, imajući u vidu da i po završetku terapije treba nastaviti sa merama samolečenja, posebno izbegavanja ponovnog usvajanja štetnih navika, kako bi se terapijski efekti održali u što dužem periodu.

### **2.6.2 Terapija lekovima**

Primarni cilj terapije bolnih TMD je redukcija bola, kako bi se stvorili uslovi za primenu daljih terapijskih procedura koje mogu biti usmerene na otklanjanje uzroka. Kontrolu akutnog i hroničnog bola treba planirati u skladu sa izvorom i karakteristikama bola, ali i sa opštim i psihološkim stanjem pacijenta. U farmakološkom tretmanu orofacijalnog bola ne postoji „zlatni standard“. Iako postoji tendencija među kliničarima ka upotrebi jednog „optimalnog“ leka, još uvek nije dokazana efikasnost ni jednog poznatog leka u lečenju svih podtipova TMD. Pored pozitivnih efekata lekova, moraju se uzeti u obzir i moguća štetna i toksična dejstva lekova i komplikacije, kao i mogućnost razvijanja tolerancije ili zavisnosti.

Terapija lekovima usmerena je na redukciju simptoma i ne utiče direktno na uzrok nastanka oboljenja. Može se primenjivati samostalno ili u kombinaciji sa drugim terapijskim modalitetima, istovremeno ili sukcesivno. Pri izboru terapijskog modaliteta treba imati u vidu da istovremena primena dva ili više terapijskih modaliteta može međusobom delovati inhibitorno. Dokazano je da primena steroida značajno inhibira antiinflamatorne efekte laserskog zračenja (101).

Najčešće upotrebljavani farmakološki agensi u terapiji TMD su analgetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID), miorelaksansi, kortkosteroidi, anksiolitici, antikonvulzanti i triciklični antidepresivi (91). Analgetici, kortikosteroidi i anksiolitici (najčešće benzodiazepini) indikovani su u lečenju akutnog bola. NSAID i mišićni relaksansi indikovani su i kod akutnog i hroničnog bola, dok su triciklični antidepresivi (amitriptilin) primarno indikovani kod hroničnog orofacijalnog bola, ali u manjim dozama (3).

U kliničkoj praksi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) predstavljaju lekove izbora za većinu TMD praćenih bolom, iako je u preglednom radu objavljenom

2010. godine istaknuto da u literaturi ne postoje dovoljni dokazi ni za ni protiv upotrebe NSAID i drugih lekova u terapiji TMD (102).

NSAID poseduju četiri važna svojstva: analgetičko, antipiretičko, antiinflamatorno i antiagregaciono dejstvo. NSAID se razlikuju među sobom u ispoljavanju navedenih dejstava, i ako jedan od lekova iz ove grupe ne daje efekte, drugi može biti efikasan. Svoje dejstvo ostvaruju putem reverzibilne inhibicije enzima ciklooksigenaze, tačnije dva izoenzima - ciklooksigenaza 1 (COX-1) i ciklooksigenaza 2 (COX-2), koji učestvuju u sintezi prostaglandina, ali i kroz niz drugih perifernih i centralnih mehanizama (103).

COX-1 je konstitutivni enzim svih ćelija, dok se COX-2 u manjoj meri nalazi u zdravim ćelijama, a povećano se sintetiše pod uticajem endotoksina i medijatora zapaljenja citokina pri zapaljenskim reakcijama. Inhibicija COX-2 smatra se dominantnim mehanizom kroz koji se ostvaruje analgetičko i antiinflamatorno dejstvo NSAID. Dodatno, neki od NSAID inhibiraju lipooksigenazu, što dovodi do smanjene produkcije algogenih metabolita. Veliki deo medijatora zapaljenske reakcije potiče iz fosfolipida ćelijske membrane od kojih nastaje arahidonska kiselina koja je važan prekursor prostanoida i leukotriena, najuticajnijih medijatora zapaljenskih i alergijskih reakcija. Još jedan od mogućih mehanizama jeste i uticaj NSAID na prenos signala preko G-proteina. Postoje i dokazi o centralnom mehanizmu dejstva NSAID koji upotpunjuje njihovo periferno dejstvo. Mogući centralni mehanizmi su inhibicija prostaglandina u CNS-u, blokada oslobađanja serotonina (5-hidroksitriptamin; 5-HT), inhibicija ekscitatornih amino kiselina ili aktivacija N-metil-D-aspartat receptora (103).

NSAID ispoljavaju ozbiljne štetne efekte u gastrointestinalnom traktu, pa je pacijente potrebno pratiti, posebno prilikom dugoročne upotrebe (104). Prostaglandini stimulišu proizvodnju mukusa koji štiti želudac i ileum, pa inhibicija sinteze prostaglandina može dovesti do gastropatije izazvane NSAID (105, 106). Odnos inhibicije COX-1 i COX-2 najverovatnije određuje mogućnost pojave štetnih efekata NSAID (103). Iz grupe neselektivnih inhibitora COX, diklofenak i meloksikam u većoj meri inhibiraju COX-2, indometacin i ketoprofen COX-1, dok ibuprofen i naproksen podjednako inhibiraju obe izoforme enzima (107). U cilju smanjenja štetnih efekata u gastrointestinalnom traktu, sintetisani su selektivni inhibitori COX-2, međutim uočeno je da oni izazivaju ozbiljne kardiovaskularne komplikacije. Naime, selektivna inhibicija

COX-2 dovodi do smanjene sinteze prostaciklina (PgI<sub>2</sub>) u endotelu, što za posledicu ima povećanje agregacije trombocita. Neki lekovi iz ove grupe stoga su povučeni sa tržišta (108). Ibuprofen, derivat propionske kiseline, jedan je od najšire primenjivanih NSAID u tretmanu inflamatornih oboljenja i bola blagog do umerenog intenziteta, čak i kod dece (109). U cilju zaštite gastrointestinalnog trakta, preporučuje se upotreba inhibitora protonske pumpe (110).

Pretpostavlja se da su efekti NSAID na redukciju muskulo-skeletnog bola pre posledica njihovog antiinflamatornog nego analgetičkog dejstva. Stoga se preporučuje njihova dugotrajna upotreba, kako bi se obezbedilo antiinflamatorno dejstvo. Sa druge strane, dugotrajna upotreba povećava rizik za nastanak gastrointestinalnih i kardiovaskularnih komplikacije usled štetnog dejstva NSAID (104, 111).

### ***2.6.3 Terapija ortopedskim pomagalima (aparatima)***

Okluzalni splintovi (zubne udlage) upotrebljavaju se u cilju izmene okluzalnih odnosa, redistribucije okluzalnih sila i prevencije atricije i labavljenja zuba, redukcije bruskizma i drugih parafuncija, kao i u terapiji mišićnog bola i disfunkcija i bola u TMZ (112, 113). U te svrhe upotrebljavaju se tri grupe pomagala: stabilizacioni splintovi koji u potpunosti pokrivaju zube gornje ili donje vilice, aparati koji delimično pokrivaju zube i repozicioni splintovi. Zadovoljavajući zahteve fiziološki optimalne i stabilne okluzije, stabilizacioni splintovi redukuju huperaktivnost mastikatornih mišića, uspostavljajući neuromuskularni balans (114).



Slika 2.2. Stabilizacioni splint od termoplastičnog polikarbonata

#### ***2.6.4 Ireverzibilna okluzalna terapija***

Primena ireverzibilne okluzalne terapije datira iz doba kada su se okluzalne interference smatrale glavnim etiloškim faktorom nastanka TMD. Ireverzibilna terapija obuhvata okluzalno usaglašavanje postupkom selektivnog brušenja zuba, restorativnu terapiju i ortodontsko-ortognatsku terapiju. Rutinska primena ireverzibilnih metoda lečenja nije podržana, retko se primenjuje, a posebno se izbegava kao primarni terapijski modalitet u lečenju TMD. Ortodontski tretman indikovano je u slučajevima kada su prisutne značajne okluzalne malformacije (3).

#### ***2.6.5 Hirurška terapija***

Kompleksnost hirurških tehnika, potencijalne komplikacije, prevalenca bihevioralnih i psihosocijalnih faktora koji utiču na nastanak i tok TMD, kao i raspoloživost i uspešnost nehirurških reverzibilnih pristupa, razlog su što je hirurška terapija retko primenjivan terapijski modalitet u lečenju TMD (115, 116). Hirurška terapija obuhvata artrocentezu, artroskopiju i artrotomiju tj. različite intervencije na otvorenom zglobovima koje obuhvataju diskoplastiku, repoziciju diskusa, disektomiju i artroplastiku koja može uključivati kondilektomiju ili totalnu rekonstrukciju zgloba.

#### ***2.6.6 Fizikalna terapija***

Fizikalna terapija je vid neinvazivnog pristupa lečenju muskuloskeletnih poremećaja. Primenom fizikalne terapije postiže se smanjenje intenziteta muskuloskeletnog bola i ponovno uspostavljanje normalne funkcije, kroz izmenu senzornih impulsa, koordinaciju mišićne aktivnosti, smanjenje inflamacije, reparaciju i regeneraciju tkiva. Fizikalna terapija obuhvata fizičke vežbe, mobilizaciju, posturalni trening i lečenje fizičkim agensima (3).

Program fizičkih vežbi usmeren je na podučavanje pacijenata kako da izbegnu aktivnosti koje deluju štetno na muskuloskeletni sistem. Primenom ovih vežbi postiže se relaksacija cervikalnih i mastikatornih mišića, stabilizuju TMZ, jača mišićna snaga, razvija koordinacija i umanjuje prisustvo zvukova u TMZ. Program obuhvata repetitivne vežbe koje su usmerene na uspostavljanje koordinisane, ritmične funkcije

mišića, izotonične vežbe usmerene na povećanje opsega pokreta i izometrijske vežbe koje su usmerene na jačanje mišića. Izometrijske vežbe primenjuju se kada je ograničeno otvaranje usta posledica mišićne disfunkcije i kontraindikovane su kod bolnih disfunkcija TMZ-a.

Mobilizacione tehnike primenjuju se u cilju povećanje opsega kretnji donje vilice i smanjenja bola nastalih usled mišićne kontrakture, dislokacije diskusa articularisa bez redukcije ili adhezija u TMZ. Često se primenjuju u kombinaciji sa toplim ili hladnim oblogama ili uz primenu fizičkih agenasa.

Posturalni trening usmeren je korekciju aktivnosti cervikalnih, ramenih, mastikatornih mišića i mišića jezika, u cilju sprečavanja povećane mišićne aktivnosti, anteriornog položaja glave i protruzije mandibule (117).

Fizikalna terapija fizičkim agensima obuhvata elektroterapiju (elektrogalvanska stimulacija - EGS, transkutana električna stimulacija - TENS), ultrazvuk, jonoforezu, anestetičku blokada, akupunkturu i terapiju laserom.

## **2.7 Terapija laserom male snage / Laseroterapija**

Primena lasera (LASER - *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) u medicini započela je krajem 60-ih godina 20. veka, par godina nakon otkrića lasera, kada je *Mester* uočio biostimulativno dejstvo lasera (118).

Laseri su uređaji koji proizvode elektromagnetno zračenje sa jedinstvenim karakteristikama koje se ne pronalaze ni u jednom drugom izvoru svetlosti. Laseri emituju visoko paralelne svetlosne zrake, što obezbeđuje da laserska svetlost bude monohromatska i usmerena (119).

Glavne karakteristike laserskog zračenja su:

- Monohromatičnost
- Visoka usmerenost
- Koherentnost
- Visok sjaj

Svako lasersko zračenje karakterišu sledeći parametri:

- 1) Spektralne karakteristike
- 2) Temporalne (vremenske) karakteristike
- 3) Energija (doza) i Intenzitet
- 4) Spacijalne (prostorne) karakteristike
- 5) Jasnoća laserskog snopa.

1) Spektralne karakteristike odnose na talasnu dužinu laserskog zračenja. Talasne dužine koje emituju laseri kreću se od X-zraka (0,01-0,25nm) do infra-crvenih (0,75µm-1mm). Prilikom primene lasera, treba imati u vidu da fotoni kraćih talasnih dužina nose više energije od fotona dužih talasnih dužina. Stoga se uticaj UV zračenja na tkiva potpuno razlikuje od efekata zraka talasnih dužina u okviru ili bliskom IC zračenju, koje je karakteristično za lasere male snage (LLL).

2) Laserski uređaji mogu proizvoditi zračenje kontinuiranog ili impulsnog toka. Laseri kontinuiranog toka emituju stabilan snop u jedinici vremena, sve dok je laserski medijum ekscitiran, dok laseri impulsnog toka emituju impulse različitog trajanja - u ms ili µs.

3) Doza (energija), snaga i intenzitet glavni su parametri koji određuju efekte laserskog zračenja na tkivo.

Laseri kontinuiranog toka karakterišu se izlaznom snagom (*output power*) tj. energijom generisanom u jedinici vremena. Snaga lasera impulsnog toka (*peak power*) izražava se kao energija generisana tokom trajanja jednog impulsa. Snaga se izražava u vatima ( $W=J/s$ ).

Intenzitet laserskog zračenja (*intensity, irradiance or power density*) predstavlja odnos totalne energije emitovane u jedinici vremena (W) i površine izložene laserskom zračenju ( $cm^2$ ).

$$I = P/A [W/cm^2]$$

Doza zračenja (*Energy density*) je ukupna energija predata tkivu i izražava se u  $J/cm^2$ .

4) Spacijalne karakteristike odnose se uglavnom na divergenciju laserskog snopa. Mala divergencija omogućava dobijanje zraka malog promera tj. najmanje moguće površine tačke koja će biti izložena laserskom zračenju.



### **2.7.1 Primena lasera u stomatologiji**

Lasersko zračenje je u stomatologiji prvi put primenjeno u terapiji tvrdih zubnih tkiva odnosno u uklanjanju karijesa i preparaciji kaviteta. Prvi *in vitro* eksperiment primene lasera na tvrdim zubnim tkivima sprovedi su *Stern i Sogannaes, 1965. godine*, a *in vivo Goldman 1965. godine (120)*. Komercijalna upotreba lasera u stomatologiji započela je 1989. godine, kada je proizveden prvi Nd:YAG laser (119). Danas laseri pronalaze svoju primenu u:

- 1) Detekciji, prevenciji i uklanjanju karijesa;
- 2) Terapiji oboljenja periodontalnog tkiva;
- 3) Obradi mekih i koštanog tkiva tokom i nakon hirurških intervencija;
- 4) Redukciji hiperosetljivosti zuba;
- 5) Obradi kanala korena zuba (dezinfekcija kaviteta i kanala korena zuba);
- 6) Izbeljivanju zuba;
- 7) Biostimulaciji tkiva.

### **2.7.2 Karakteristike lasera male snage**

Laseri male snage emituju monohromatsku svetlost talasne dužine koja je u spektru crvene ili blizu infra-crvene (600nm – 1000nm) i snage su ospega od 1-500mW (121). Zračenje koje emituju LLL ne biva aprobovano od strane molekula vode.

Ovoj grupi lasera pripadaju:

- 1) Helium-neon laseri (632,8nm)
- 2) Argon (488 i 514nm)
- 3) Kripton (521, 530, 568 i 647nm)
- 4) Poluprovodnički laseri (GaAr (904nm) i GaAlAr (658-850nm))

Laseri male snage primenjuju se u cilju podsticanja regeneracije tkiva, smanjenja inflamacije i otklanjanja bola. Za razliku od drugih vrsta lasera koji se upotrebljavaju u medicini i stomatologiji, laseri male snage nemaju ablativno niti termičko dejstvo, već izazivaju fotohemijsku reakciju u tkivu.

Upotreba lasera u medicini zahteva opez, uz svesnost o tome da naadekvatna upotreba lasera može prouzokovati štetne efekte. Štetni efekti LLL uglavnom se odnose na oštećenje očiju i kože.

Laseri koji emituju zrake talasnih dužina vidljive svetlosti i infracrvenog zračenja, mogu izazvati oštećenja retine i kataraktu očnog sočiva. Zbog toga tokom terapije osoblje i pacijenti treba da budu zaštićeni naočarima sa filterom koji štiti od IC zračenja.

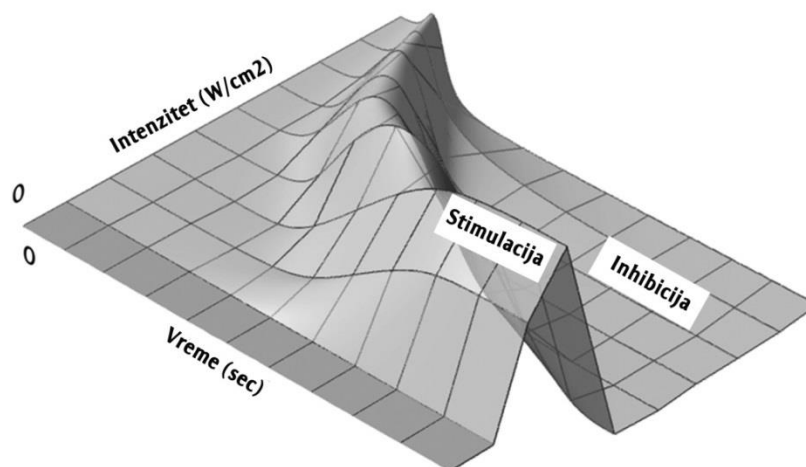
Za razliku od lasera koji emituju zrake manjih talasnih dužina, kao npr. UV zrake koji mogu izazvati cancer kože, laseri koji emituju zrake infracrvenog spektra mogu prouzokovati opekotine ili suvoću kože usled nepravilne aplikacije (119).

### ***2.7.3 Mehanizmi dejstva lasera male snage***

Fototerapija je bazirana na sposobnosti svetlosti određenih karakteristika da indukuje fotobiološke procese u ćelijama. Mogućnost medijuma (tkiva, ćelija) da apsorbuje elektromagnetno zračenje igra osnovnu ulogu u ispoljavanju efekata laseroterapije. Prema Prvom zakonu fotohemije, fotoni moraju biti apsorbovani od strane specijalizovanih molekula - fotoakceptora, kako bi se fotohemijski efekat u tkivima ostvario (122). Takve molekule pronalazimo u hlorofilu, hemoglobinu, citohrom C oksidazi, mioglobinu, porfrinima, flavoproteinima (123). Citohrom C oksidaza, koji je sastavni deo respiratornog lanca u mitohondrijama, najznačajniji je fotoakceptor za svetlost infracrvenog i crvenog spektra (124).

Koncept o podsticajnom dejstvu niskih doza i inhibitornom dejstvu visokih doza, poznat kao Arndt-Schulz-ov zakon, oslikava opšti biološki fenomen koji je uočen kod svih grupa živih organizama i naziva se hormezis (125). Termin hormezis je prvobitno opisan u toksikologiji, kako bi se objasnio bifazični odgovor ćelija na niske doze toksina u smislu stimulacije i toksičnog dejstva visokih doza. Pozitivan odgovor ćelije na nisku dozu toksina smatra se adaptivnim mehanizmom na početno narušavanje homeostaze. Kada je u pitanju LLLT, bifazični odgovor ćelija i tkiva u zavisnosti je od intenziteta zračenja i vremena izlaganja laserskom zračenju (Slika 2.3.) Ukoliko se ne primeni dovoljna energija, neće biti odgovora tkiva, jer minimalni prag nije ostvaren. Ukoliko se

primeni prevelika doza, biotimulativni efekat ne samo da izostaje, već zračenje počinje da deluje inhibitoryno (121).



Slika 2.3. Hormetička zavisnost doze zračenja i efekta  
(Modifikovano prema: Huang i saradnicima, 2011)

Glavni efekti terapije laserom male snage su analgezijski, antiinflamatorni, regenerativni i biostimulativni (126).

Rezultati eksperimentalnih i kliničkih studija ukazuju na nekoliko mehanizama dejstva lasera male snage. Primena LLLT stimuliše oslobađanje endogenih opioda (endorphin  $\beta$ ), povećava prag bolnog nadražaja utičući na ćelijski membranski potencijal, povećava vazodilataciju, deluje antiinflamatorno smanjujući nivo prostaglandina, ciklooksigenaza COX 1 i COX 2, tumornekrozis faktora TNF- $\alpha$  i transformišućeg faktora rasta TGF- $\beta$ . Takođe, LLLT deluje biostimulativno, podstičući angiogenezu, oslobađanje faktora rasta, sintezu kolagena u ekstraćelijskom matriksu mišićnog tkiva, sintezu adenzintrifosfata (ATP) (127-130).

#### ***2.7.4 Primena lasera male snage u terapiji temporomandibularnih disfunkcija***

Rezultati dosadašnjih istraživanja o primeni lasera male snage u terapiji TMD su i dalje kontradiktorni. Mnoge studije potvrdile su efikasnost terapije laserom male snage u smanjenju bola i povećanju opsega otvaranja usta kod pacijenata sa TMD (131-135). Sa druge strane, rezultati pojedinih studija negiraju pozitivne efekte LLLT na smanjenje bola i poboljšanje funkcije orofacijalnog sistema u poređenju sa placebo efektom (136,

137). Kontradiktorni rezultati verovatno su posledica primene različitih doza zračenja i različitih terapijskih protokola.

## **2.8 Povezanost stresa i kliničke slike temporomandibularnih disfunkcija**

Stres predstavlja opštu adaptacionu reakciju organizma koja je izazvana nepovoljnim i štetnim uticajima iz spoljašnje i unutrašnje sredine (138). Procena stresa može se vršiti merenjem različitih aspekata, poput karakteristika ličnosti, trajanja izloženosti stresoru, specifičnosti fizičkog odgovora na stres, procenom strategija i veština suočavanja sa stresorom, kao i biohemijском analizom biomarkera stresa poput koncentracija kateholamina, kortizola, imunoglobulina IgA, salivane alfa-amilaze, hromogranina A i slično (139, 140).

Mnoge studije ispitivale su uticaj psihosocijalnih faktora na različite faze razvoja TMD i ukazale da stres, somatizacija i depresija imaju važnu ulogu u nastanku i održavanju simptoma i znakova TMD, kao i na terapijski ishod (4, 6, 141-143). Postoje značajni dokazi da su povećana osetljivost na bol i psihološki stres faktori rizika za nastanak i održanje simptoma TMD (144). Stres se smatra najistaknutijim faktorom kod većine osoba sa hroničnim TMD (73). Međutim, nije jasno da li povećan nivo stresa uočen kod pacijenata sa TMD uzrok ili posledica bolnih TMD.

Takođe, kod pacijenata sa TMD uočen je veći stepen anksioznosti, hipohondrije, agorafobičnih i paničnih simptoma, pri čemu se psihološki profili osoba sa miofascijalnim bolom značajno razlikuju od psiholoških profila osoba sa TMD zglobnog porekla i osoba bez znakova i simptoma TMD (143).

### ***2.8.1 Specifičnosti neuroendokrinog odgovora na stres u pacijenata sa TMD***

#### ***Autonomni nervni sistem***

Studije novijeg datuma ukazuju na to da poremećena regulacija autonomnog nervnog sistema doprinosi nastanku i održanju hroničnih oblika TMD (87, 144, 145). Mišićni bol može biti prouzrokovan povećanom aktivnošću simpatičkog nervnog sistema (SNS) kao prenaplašen odgovor na svakodnevne stresore. Povećana aktivnost SNS izaziva vazokonstrikciju krvnih sudova dovodeći do smanjene perfuzije mišića, na koje se nadovezuje oštećenje mišićnog tkiva i zapaljenska reakcija praćena povećanim

lučenjem citokina i drugih medijatora bola; uzrokuje smanjenje kontraktilne snage sporih mišićnih vlakana što može izazvati mišićni zamor; uzrokuje smanjenje proprioceptivnih ulaznih signala iz aferentnih vlakana mišićnog vretena, što umanjuje efikasnost kompleksnih motornih radnji poput žvakanja; uvećava senzorne signale iz nociceptora u mastikatornim mišićima (146).

Studije na animalnim modelima pokazale su i da su TMZ bogato inervisani simpatičkim nervnim vlaknima (147-149). Takođe, poznato je da bol inflamatornog porekla sadrži simpatičku komponentu, i pretpostavlja se da je ta komponenta najverovatnije izražena kod pojedinih tipova bola koji su rezistentni na terapiju NSAID (150).

Grupa autora ispitala je polimorfizme gena odgovornog za sintezu enzima katehol-O-metiltransferaze (COMT), koji učestvuje u metabolizmu kateholamina (epinefrin, norepinefrin i dopamin), kateholestrogena, L-dope, askorbinske kiseline itd. (67, 151-153). Još 1976. godine *Marbach i Levitt* uočili su kod pacijenata sa orofacijanim bolom povišen nivo metabolita kateholamina u urinu i smanjenu aktivnost COMT u eritrocitima, ukazujući na ulogu COMT-a u ovim stanjima koje karakteriše perzistirajući bol (154).

*Diatchenko* i saradnici 2005. godine objavili su da su identifikovali tri halotipa gena koji kodira sintezu COMT koji su zastupljeni kod 96% populacije (152). Halotipovi su označeni kao: „halotip niske osetljivosti na bol“ (*low pain sensitivity - LPS*), „halotip srednje osetljivosti na bol“ (*average pain sensitivity - APS*) i „halotip visoke osetljivosti na bol“ (*high pain sensitivity - HPS*). Prisustvo samo jednog halotipa karakterističnog za „nisku osetljivost na bol“ 2,3 puta umanjuje rizik za nastanak miogenih TMD. Ovaj halotip produkuje enzim sa višom enzimskom aktivnošću u poređenju sa halotipovima APS i HPS, što ukazuje da aktivnost COMT značajno utiče na nivo osetljivosti na bol.

Ista grupa autora u svojoj daljoj studiji na animalnim modelima ispituje mehanizam kojim povećane koncentracije kateholamina, koje su posledica smanjene aktivnosti COMT, moduliraju bol (67). Rezultati ukazuju da je primena inhibitora COMT kod pacova povećala senzitivost na mehaničke i termalne stimuluse, dok je naknadna primena neselektivnog  $\beta$ -adrenergičkog blokatora i selektivnog  $\beta$ -2 i  $\beta$ -3 adrenergičkog blokatora potpuno neutralisala efekat inhibicije COMT. Autori sugerišu

da ovakvi rezultati ukazuju da snižena aktivnost COMT povećava senzitivnost na bol preko  $\beta$ -2 i  $\beta$ -3 adrenergičkih receptora. Stoga su pretpostavili da bi i kod ljudi primena neselektivnog  $\beta$ -adrenergičkog blokatora propranolola redukovala bol kod pacijenata sa TMD koji imaju smanjenu aktivnost COMT (153). Došli su do podataka da je propranolol efikasan u redukciji bola kod onih ispitanika bez halotipa karakterističnog za nisku osetljivost na bol (LPS), nešto manje kod ispitanika sa heterozigotom, dok analgetički efekti nisu uočeni kod homozigota za ovaj halotip.

### ***Hipotalamo-hipofizno-adrenalna sprega (HPA axis)***

Hipotalamo-hipofizno-adrenalna sprega je glavni regulator adaptacije na stres. Ovaj sistem reaguje na stvarno ili potencijalno oštećenje ili opasnost sekrecijom kataboličkih glukokortikoida, koji upravljaju reakcijom celog organizma na stres, modulirajući fiziološke procese i ponašanje. Glavni kontrolor odgovora hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege je paraventricularno jedro hipotalamusa. Neuroni u paraventricularnom jedru vrše transmisiju integrisanih signala u druge regione mozga i periferna tkiva preko neurotransmitera, autonomnog nervnog sistema i hipotalamusno-hipofizno-adrenalne sprege (155).

Postoje i dokazi o izmenjenoj aktivnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege kod pacijenata sa hroničnim bolnim stanjima, kao i kod pacijenata sa TMD u poređenju sa zdravim ispitanicima (4, 156-158). Neke studije ipak negiraju prisustvo značajnih razlika između ispitanika sa i bez TMD (6). Objašnjenje se može potražiti u rezultatima studije Jones i saradnika, 1997.godine koji ukazuju na postojanje dve grupe pacijenata – jedne koja na stres reaguje povišenim sekrecijom kortizola i druge grupe koja ne iskazuje izmene u lučenju kortizola u stresnim situacijama (4).

### ***2.8.2 Biomarkeri stresa***

Salivarni biomarkeri stresa izdvojili su se kao značajni u istraživanjima, s obzirom na to da je prikupljanje uzoraka pljuvačke lako i neinvazivno, i da se samim tim isključuje potencijalni uticaj stresa koji se može javiti prilikom uzorkovanja krvi. Lučenje pljuvačke regulisano je od strane simpatičkog nervnog sistema, u smislu regulacije lučenja proteina, i od strane parasimpatičkog nervnog sistema koji utiče na

brzinu protoka pljuvačke. S obzirom na to da je odgovor organizma na stresne situacije regulisan od strane autonomnog nervnog sistema i hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege, saliva se smatra dobrim supstratom za evaluaciju stresa.

Iako je sam postupak prukupljanja uzorka pljuvačke jednostavan i neinvazivan za pacijenta, analiza salivarnih biomarkera nije jednostavan postupak, jer različiti faktori mogu uticati na varijabilnost njihovih koncentracija. Razlike u polu i godinama ispitanika, cirkadijalni ritam, lekovi, funkcija pljuvačnih žlezdi, brzina protoka pljuvačke, prisutnost sistemskih oboljenja i lokalnih oboljenja usne duplje poput parodontopatije, način prikupljanja uzorka pljuvačke, samo su neki od faktora koji mogu značano uticati na koncentracije salivarnih biomarkera (159-162).

### ***Kortizol u salivi***

Stres utiče na diurnalni ritam lučenja kortizola, posebno na lučenje kortizola neposredno nakon buđenja (*cortisol awakening response – CAR*) i stoga se ovi parametri upotrebljavaju kao determinante funkcije HPA sprege (163). Najviše vrednosti kortizola dostižu se u ranim jutarnjim časovima, opadaju tokom dana, sa najnižom vrednošću tokom noći (164). Koncentracije kortizola u salivi pokazuju značajnu korelaciju sa koncentracijama slobodne frakcije kortizola u krvi i stoga se smatra dobrim parametrom hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege (HPA axis) (162).

Prednosti analize kortizola u salivi kao biomarkera stresa ima više. Najpre, potvrđeno je da protok pljuvačke ne utiče značajno na koncentraciju kortizola u salivi (165). Kortizol u salivi iskazuje visoki stepen stabilnosti, čak i na sobnoj temperaturi. Uzorci mogu biti čuvani na 5 °C do tri meseca ili zamrznuti na –20 °C ili –80 °C minimum godinu dana (166). Nedostaci se ogledaju u uticaju lekova, u vremenskom rasponu između promena u koncentraciji kortizola u plazmi i kortizola u salivi, uticaju pola i starosti, različitih oboljenja (161). Takođe, specifični diurnalni ritam onemogućava da se porede koncentracije u uzorcima uzimanim u različitim vremenskim periodima tokom dana.

### ***Salivarna $\alpha$ -amilaza***

Pored kortizola u salivi, kao značajan i lako ispitivan biomarker stresa izdvojila se salivarna alfa-amilaza. Salivarna alfa-amilaza je jedan od glavnih proteina pljuvačke. Po sastavu je metalo-enzim koji sadrži jone kalcijuma i vrši hidrolizu  $\alpha$  1-4 veze između glukoze i maltoze. S obzirom na to da je sekrecija salivarne  $\alpha$ -amilaza regulisana od strane simpatičkog nervnog sistema, koji stimuliše acinusne ćelije pljuvačnih žlezda preko beta-adrenergičkih receptora, duže vreme se ispituje njena upotreba kao indeksa aktivnosti simpatičkog dela autonomnog nervnog sistema (SNS) koji se povećava pod uticajem stresa (167, 168). *Chaterton* i saradnici 1996. godine sprovode studiju čiji rezultati ukazuju na značajnu korelaciju između koncentracije salivarne alfa-amilaze i norepinefrina (noradrenalina) u plazmi i potvrđuju povećanje njihovih koncentracija prilikom izvođenja fizičkih vežbi (167). Nakon toga, sprovedene su mnoge studije koje su ispitivale fiziološke i psihološke stresore i ukazale da se aktivnost salivarne alfa-amilaze povećava usled stresa (169-171). Salivarna alfa-amilaza danas je prihvaćena kao pokazatelj aktivnosti simpatičkog nervnog sistema (159).

*Nater* i saradnici, 2007. godine ispitivali su povezanost aktivnosti salivarne alfa-amilaze i akutnog odnosno hroničnog stresa, kao i njihov uticaj na diurnalni ritam lučenja salivarne alfa-amilaze (172). Rezultati studije ukazali su na povezanost hroničnog stresa i nivoa salivarne alfa-amilaze, dok povezanost sa akutnim stresom nije uočena. Takođe, rezultati ukazuju da sekrecija salivarne alfa-amilaze iskazuje specifični diurnalni ritam, sa značajnim povećanjem lučenja 60 min nakon buđenja i gotovo linearnim povećanjem aktivnosti za oko 17% tokom svakog sata u toku popodneva, sa vrhuncem aktivnosti oko 17 časova (u kasnim popodnevnim satima). Stoga autori preporučuju da se u istraživanjima odabere identično vreme prikupljanja uzoraka pljuvačke, ili u jutarnjim ili u popodnevnim časovima.

Svakako, mnogo faktora može uticati na koncentracije salivarne alfa-amilaze. Potencijalni faktori koje treba uzeti u obzir kao konfundirajuće jesu pol, starost, vreme buđenja, svi faktori koji utiču na povećanje aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, kao što su fizičke vežbe i stres, zatim oni koji su direktno povezani sa lučenjem pljuvačke i njenim sastavom, poput unošenja hrane i pića (168). Takođe, antihipertenzivni lekovi (beta-blokatori) smanjuju nivo salivarne alfa-amilaze (95).

Suprotno navedenom, rezultati studije *Nater* i saradnika ne ukazuju na značajne efekte fizičke aktivnosti, uzimanja hrane, slatkih napitaka, kafe, kofeinskih napitaka ni



pušenja cigareta u periodu od sat vremena pre prikupljanja uzoraka na aktivnost salivarne alfa-amilaze (172).

Treba imati u vidu da je sekrecija proteina pljuvačke, pa samim tim i salivarne alfa-amilaze, pretežno, ali ne u potpunosti, regulisana od strane simpatičkog nervnog sistema, kao i da je samo lučenje pljuvačke kao telesne tečnosti regulisano pretežno od strane parasimpatičkog nervnog sistema. Sekreto-motorna simpatička nervna vlakna aktiviraju se nezavisno od vazoaktivnih simpatičkih nervnih vlakana koji regulišu vazokonstrikciju u pljuvačnim žlezdama (173). Bosch i saradnici, 2003.godine dovode u pitanje pouzdanost salivarne alfa-amilaze kao parametra funkcije SNS, ističući da aktivnost salivarne alfa-amilaze ne korelira sa ostalim parametrima funkcije SNS i da uticaj parasimpatikusa na sekreciju ne sme biti zanemaren (116). Takođe, ističu i da promene u protoku pljuvačke takođe značajno utiču na promenu aktivnosti salivarne alfa-amilaze, iako prethodne studije to negiraju. *Strahler* i saradnici, 2011.godine uočili su povećano lučenje salivarne alfa-amilaze kod osoba sa hipertenzijom, posebno kod onih osoba koje imaju povišen krvni pritisak, a ne uzimaju antihipertenzivne lekove (160).

## **2.9 Uticaj temporomandibularnih disfunkcija na kvalitet života pacijenata**

Poslednjih godina značajan predmet istraživanja postao je kvalitet života pacijenata. Konceptualni okvir za indikatore kvaliteta života postavljen je od strane Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization - WHO*) 1980. godine, a ključni elementi koji ga čine jesu oštećenja, funkcionalna ograničenja, bol, invalidnost i hendikep (174). Procena kvaliteta života smatra se važnom komponentom procene uspešnosti terapije i obuhvata procenu psihološkog, socijalnog i bihejvioralnog aspekta funkcionisanja pacijenata. Koncept kvaliteta života povezanog sa oralnim zdravljem u stomatologiju je uveo *Locker* 1988. godine (175).

Sve dosadašnje studije potvrdile su da simptomi i znaci TMD značajno utiču na kvalitet života pojedinca i da samo mali procenat pacijenata nije imao smanjen kvalitet života (176). Jedna od prvih studija koja je ispitivala uticaj TMD na kvalitet života je studija *Reisine i Weber*, 1989.godine koji su pratili 30 ispitanika tokom 6 meseci. Različiti aspekti kvaliteta života su bili ispitivani, poput anksioznosti, percepcije bola i socijalne funkcionalnosti (170). Rezultati su ukazali da, iako se bol značajno smanjio,

funkcionalni aspekti orofacijalnog sistema, poput poboljšanja funkcije žvakanja i smanjenja prisustva zvukova u TMJ, nisu pratili ovo poboljšanje. Autori sugeriraju da su socijalna disfunkcionalnost i smanjenje kvaliteta života upravo povezani sa smanjenom funkcijom orofacijalnog sistema koja perzistira kod pacijenata sa TMD, čak i kada se intenzitet bola smanji. Ista grupa autora poredila je uticaj TMD, periodontitisa i bezubosti na kvalitet života, ukazujući da TMD u većoj mjeri narušavaju kvalitet života pacijenata u poređenju sa preostala dva stanja (177).

*Tjakkes* i saradnici su 2010.godine ispitivali uticaj dužine trajanja bola na kvalitet života pacijenata sa TMD (178). Iako je pretpostavka bila da akutni bol prvenstveno utiče na fizičke faktore, a da hronični bol ima veći uticaj na emocionalno-bihevioralnu i socijalnu komponentu i kvalitet života, rezultati ukazuju da nije bilo značajne razlike u skorovima na skalama koje determinišu emocionalno i mentalno zdravlje između ispitanika sa relativno akutnim bolom (bol koji traje manje od godinu dana) i grupa ispitanika sa hroničnim bolom (bol koji traje 1-3 godine i > 3 godine). Autori pretpostavljaju da se pacijenti sa hroničnim bolom privikavaju na prisustvo bola i ostalih simptoma, prihvatajući ih kao deo svoje svakodnevice, čime mentalno zdravlje i kvalitet života bivaju manje narušeni.

Kako se povećavala zainteresovanost naučne zajednice za ispitivanje uticaja različitih oboljenja na kvalitet života pacijenta, rastao je i broj, kako opštih tako i upitnika konstruisanih za specifična oboljenja. Neki od najčešće upotrebljivanih upitnika o uticaju opšteg zdravlja na kvalitet života su upitnik Svetske zdravstvene organizacije (*The World Health Organization Quality of Life - WHOQOL*), *Short Form 36-item Health Survey (SF-36)*(179) i *University of Washington Quality of Life Questionnaire -UW-QOL*(180). U studijama koje se tiču oralnog zdravlja najčešće upotrebljavan upitnik o proceni uticaja oralnog zdravlja na kvalitet života je *Oral Health Impact Profile (OHIP)* čiji su autori *Slade i Spencer*, 1994.godine (181). *Slade* je 1997.godine razvio skraćenu formu ovog upitnika (OHIP-14), koja je kasnije predložena kao najadekvatnija forma upitnika za procenu uticaja kvaliteta života kod pacijenata sa temporomandibularnim poremećajima (182-185).

### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

U skladu sa analizom naučno potkrepljenih pristupa lečenju temporomandibularnih disfunkcija, postavljena je **radna hipoteza:** Terapija laserom male snage (LLLT - low level laser therapy) efikasna je u smanjenju intenziteta akutnog ili hroničnog bola kod pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama (poremećajima).

Iz radne hipoteze proistekao je **cilj istraživanja doktorske disertacije:**

Ispitati da li terapija laserom male snage utiče na smanjenje intenziteta bola kod osoba sa temporomandibularnim disfunkcijama.

Bliži ciljevi koji proističu iz osnovnog cilja istraživanja su:

1. Ispitati razliku u uticaju primenjenih modaliteta terapije (primena lasera male snage i primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova) na intenzitet bola kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama.
2. Ispitati razliku u kvalitetu života ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama pre i posle primenjenih terapijskih modaliteta, odnosno utvrditi uticaj prisustva bola na kvalitet života ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama.
3. Ispitati uticaj kliničke slike temporomandibularnih disfunkcija na ishod terapije.
4. Ispitati razlike u koncentraciji salivarne  $\alpha$ -amilaze (kao mogućeg pokazatelja disbalansa autonomnog nervnog sistema) i kortizola u salivi (kao pokazatelja stresa) kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama i ispitanika kontrolne grupe.
5. Ispitati razlike u koncentraciji salivarne  $\alpha$ -amilaze (kao mogućeg pokazatelja disbalansa autonomnog nervnog sistema) i kortizola u salivi (kao pokazatelja stresa) kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama pre i posle terapije.

Na osnovu ciljeva postavljani su sledeći **metodološki zadaci**:

1. Oformiti tri grupe ispitanika, dve eksperimentalne i jednu kontrolnu
2. Kod ispitanika eksperimentalnih grupa primeniti terapiju laserom male snage ili medikamentoznu terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.
3. Izvršiti uporednu analizu skale bola i opsega otvaranja usta bez bola pre i posle primene terapije.
4. Izvršiti uporednu analizu kvaliteta života ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama pre terapije i tri meseca posle završetka terapije primenom OHIP-14 upitnika.
5. Izvršiti uporednu analizu koncentracije  $\alpha$ -amilaze i kortizola u salivi kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama i pacijenata bez znakova i simptoma temporomandibularnih disfunkcija.
6. Izvršiti uporednu analizu koncentracije  $\alpha$ -amilaze i kortizola u salivi kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama pre i posle terapije.

## 4. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

U cilju ispitivanja efekata terapije laserom male snage na simptome i znake TMD, sprovedena je prospektivna klinička studija. U istraživanje su bile uključene dve grupe ispitanika sa znacima i simptomima TMD i jedna kontrolna grupa ispitanika koju su činile zdrave osobe bez znakova i simptoma TMD.

Kliničko istraživanje odobrio je Etički komitet Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi izabrani subjekti istraživanja bili su informisani o postupku i trajanju istraživanja, a dobrovoljni pristanak za učešće u istraživanju potvrdili su svojim potpisom.

### 4.1 Uzorak i kriterijumi za odabir ispitanika

U studiju su bili uključeni pacijenti koji su se javili na Kliniku za Stomatološku protetiku i Kliniku za Maksilofacijalnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu u periodu od novembra 2014. do kraja maja 2015. godine, kod kojih je na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, a u skladu sa istraživačkim dijagnostičkim kriterijumom za temporomandibularne disfunkcije - RDC/TMD, potvrđeno postojanje bolne temporomandibularne disfunkcije.

**Kriterijumi uključnja** u kliničko istraživanje bili su:

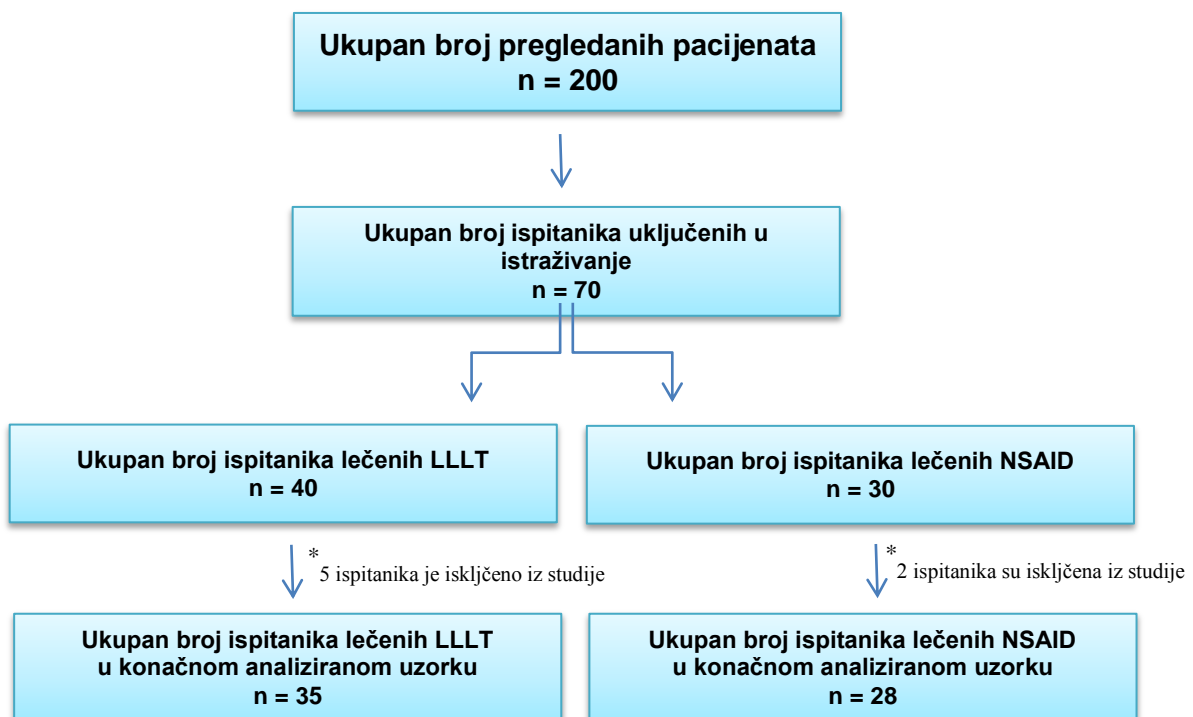
- bol u preaurikularnom predelu;
- bol ili osetljivost pri palpaciji mastikatornih mišića;
- bol ili osetljivost pri palpaciji lateralnih polova kondila;
- ograničeni i bolni pokreti donje vilice;
- ukočenost donje vilice praćena bolom.

**Kriterijumi isključenja** iz kliničkog istraživanja bili su:

- pacijenti koji su u poslednja 3 meseca bili podvrgnuti nekom od vidova terapije TMD;
- pacijenti koji su imali traumatske povrede glave i vrata, anomalije kranijuma poznate ili nepoznate etiologije;

- pacijenti kod kojih se kliničkim pregledom utvrdilo da je bol dentogenog, otogenog, neurogenog, vaskularnog porekla ili u vezi sa tumorskim promjenama iz okolnih struktura (uho, grlo, oko, nos, sinusi);
- pacijenti koji su imali neko drugo hronično oboljenje, koje narušava opšte stanje ispitanika i daje lažnu sliku TMD;
- pacijenti ženskog pola koji planiraju trudnoću ili su u periodu graviditeta;
- pacijenti mlađi od 20 godina;
- pacijenti koji nisu dali saglasnost za učešće u studiji.

Od ukupno 200 pregledanih pacijenata, 70 pacijenata je zadovoljilo kriterijume i dalo pristanak za učešće u istraživanju. Ispitanici su bili podeljeni u dve studijske grupe, formirane slučajnim izborom. Randomizacija pacijenata vršena je pre merenja intenziteta bola.



Grafikon 4.1. - Proces odabira pacijenata za učešće u studiji

Grupa ispitanika lečenih LLL bila je sačinjena od 40 pacijenata, dok je grupu ispitanika lečenih NSAID činilo 30 pacijenata. Ukupno 7 ispitanika je tokom istraživanja isključeno iz studije: 5 pacijenata je isključeno iz grupe ispitanika lečenih

LLL zbog neredovnog dolaska na terapiju, a dvoje pacijenata iz grupe ispitanika lečenih NSAID, zbog svojevoljnog prestanka uzimanja propisane terapije. Konačan analizirani uzorak činilo je ukupno 63 ispitanika – 35 u grupi lečenoj LLL i 28 u grupi lečenoj NSAID (Grafikon 4.1.)

U okviru eksperimentalnih grupa formirana je podgrupa ispitanika kod kojih je izvršena analiza nivoa  $\alpha$ -amilaze i kortizola u salivi. Izdvojeno je 19 ispitanika koji nisu bili podvrgnuti bilo kakvoj medikamentoznoj terapiji i kod kojih nije dijagnostikivano bilo kakvo sistemsko oboljenje za koje se zna da može da utiče na nivo ovih biomarkera u salivi (atihipertenzivi, oralni kontraceptivi, itd.). Kontrolnu grupu za laboratorijsko ispitivanje koncentracije  $\alpha$ -amilaze i kortizola u salivi činile su 22 zdrave odrasle osobe bez znakova i simptoma TMD.

## **4.2 Kliničke procedure**

Utvrđeni metod bio je primenjen na svakog ispitanika pojedinačno, u skladu sa pripadnošću definisanim grupama ispitanika.

Istraživački postupak je podrazumevao sledeće procedure:

1. Klinički pregled
2. Terapija laserom male snage (LLLT)
3. Ordiniranje medikamentozne terapije nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID)
4. Merenje opsega bezbolnog otvaranja usta i registracija intenziteta bola na vizuelno-analognoj skali
5. Sakupljanje uzoraka pljuvačke za određivanje nivoa salivarne  $\alpha$ -amilaze i kortizola u pljuvački
6. Anketiranje

### **4.2.1 Uputstva za popunjavanje obrasca RDC/TMD**

Svim ispitanicima je na početku istraživanja izvršen detaljan klinički pregled orofacijalnog sistema, kako bi se utvrdilo postojanje znakova i simptoma TMD. Postupak je podrazumevao anamnezu i klinički pregled sa funkcijskom analizom

orofacijalnog sistema ispitanika, pomoću uputstava datih u protokolu RDC/TMD (standardni istraživački dijagnostički kriterijum za temporomandibularne disfunkcije - *Research Diagnostic Criteria (RDC/TMD)*, Prilog br. 1). Ceo dijagnostički postupak podeljen je u dva dela. Prvi deo obuhvatao je kliničku sliku TMD (Axis I), dok se drugi deo odnosio na bol i psihosocijalni status ispitanika (Axis II). Analizom podataka dobijenih anamnezom i rezultata kliničkog pregleda svaki ispitanik je bio svrstan u odgovarajuću dijagnostičku grupu temporomandibularnih disfunkcija, od moguće tri ponuđene (Axis I). Prilikom sprovođenja i popunjavanja protokola, pratila su se uputstva koja su data u Prilogu br 2.

#### **4.2.2 Terapija laserom male snage (LLLT)**

Terapija laserom male snage (LLLT) sprovodila se na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog centra Srbije. Terapije su se sprovodile primenom uređaja EcoMedico Laser (Electronic Design, Srbija), koji pripada grupi poluprovodničkih lasera male snage (LLL – low level laser) (Slika 4.1).



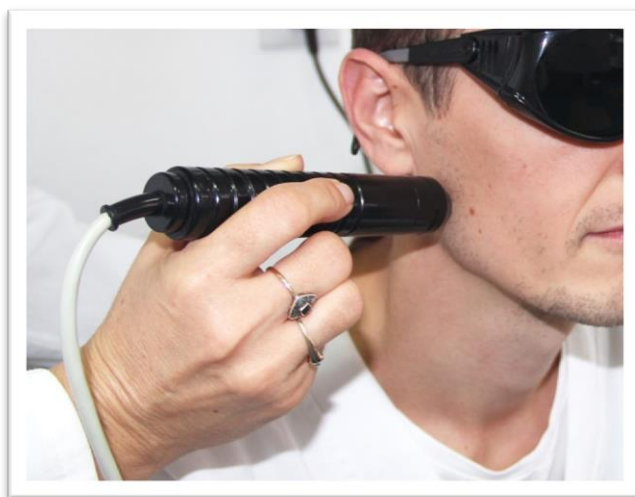
Slika 4.1. Laserski uređaj upotrebljen u istraživanju (EcoMedico Laser, Electronic Design, Srbija)

Laserska sonda uređaja sadrži izvor laserskog zračenja kontinualnog ili impulsnog toka, talasne dužine 780nm (near-infrared), izlazne snage 120mW, površine laserskog snopa 1cm<sup>2</sup>, opsega frekvence emitovanja impulsa od 1 do 10000Hz.

U skladu sa literaturnim podacima ustanovljen je protokol terapije. Terapija LLL je obuhvatila ukupno 15 poseta, tri puta nedeljno tokom 5 nedelja. Prve tri posete posete



zakazane su u tri dana, uzastopno. Aplikacija laserske sonde vršila se prislanjanjem ortogonalno na kožu u regiji koja je bila bolna na palpaciju, na ukupno 4 najbolnije tačke koje su registrovane kliničkim pregledom kod pacijenta. Snaga lasera bila je podešena na 70mW. Vreme trajanja aplikacije iznosilo je 1 minut po tački, što je ukupno činilo 4 minuta po poseti. Aplikovana doza zračenja (*energy density*) iznosila je 4,2 J/cm<sup>2</sup> po tački, 16,8 J/cm<sup>2</sup> po regiji, a predata energija (*radiant energy*) 4,2 J po tački, što je ukupno činilo 16,8 J predate energije po regiji tokom jedne posete. Režim rada impulsnog toka bio je podešen na frekvenciju od 1600Hz. Tokom tretmana pacijenti i terapeut su nosili zaštitne naočare sa filterom koji štiti od IC zračenja (Slika 4.2). Pre svakog tretmana laserski uređaj je bio baždaren, a sonda i zaštitne naočare prebrisane 75% rastvorom etanola. Karakteristike primenjenog laserskog zračenja detaljno su prikazane u Tabeli 4.1.



Slika 4.2. Aplikacija laserskog zračenja u regiji maseteričnog mišića

Plan istraživanja postavljen je u skladu sa preporukama Svetske asocijacije za laseroterapiju (*World Association for Laser Therapy - WALT*), u okviru kojih se navodi da svaka klinička studija koja ispituje efekte LLLT treba kao kontrolnu grupu da uključi placebo ili neki od referentnih terapijskih tretmana (186).

Tabela 4.1. Karakteristike laserskog zraka

Talasna dužina	780 nm
Izlazna snaga - maksimalna	120 mW
Izlazna snaga - upotrebljena	70 mW
Prečnik laserskog snopa	1 cm <sup>2</sup>
Intenzitet (Power density)	70 mW/cm <sup>2</sup>
Gustina energije / doza (Energy density )	4.2 J/cm <sup>2</sup>
Predata energija (Radiant energy)	4.2J po tački
Vreme	60s po tački
Frekvencija emitovanja impulsa	1600 Hz
Broj poseta	15
Broj tretiranih tačaka	4
Metod aplikacije	u kontaktu sa kožom
Energija predata pacijentu po tretmanu	16.8 J
Ukupna energija predata pacijentu	252 J
Doza po tretmanu	16.8 J/cm <sup>2</sup>
Kumulativna doza	252 J/cm <sup>2</sup>

#### ***4.2.3 Terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID)***

Terapija NSAID lekovima podrazumevala je primenu ibuprofena (BRUFEN®, 400 mg, film tableta, ABBOTT LOGISTICS) tokom dve nedelje. Tokom prva tri dana terapijskog perioda pacijentima je ordinirana doza 400mg 3 puta dnevno na 8 sati, a tokom preostalih dana 400 mg 2 puta dnevno na 12 sati, posle jela. U cilju zaštite gastrointestinalnog trakta, pacijentima je ordiniran lek iz grupe inhibitora protonske pumpe pantoprazol (CONTROLOC Control ®, Takeda GMBH), 1 tableta dnevno, ujutru pre jela.

#### ***4.2.4 Merenje intenziteta bola***

Registracija intenziteta bola prilikom aktivnog otvaranja usta, kao i pri palpaciji bolnih tačaka na mišićima, vršila se u obe eksperimentalne grupe pre početka terapije,

neposredno posle završetka terapije, dve nedelje i tri meseca posle završetka terapije. U okviru eksperimentalne grupe tretirane laserom male snage merenje se vršilo i u periodu tokom terapije – posle pete i desete terapije. Intenzitet bola merio se pomoću vizuelno-analogne skale dužine 100mm, gde je 0 mm označavalo stanje bez bola, a 100mm stanje najintenzivnijeg mogućeg bola. U ispitanika gde je bol bio prisutan obostrano, kao validan se računao veći registrovani intenzitet bola.

Ocena intenziteta bola i uspešnost terapijskog ishoda rangirana je od „neuspeha“ (<30 % smanjenja intenziteta bola merenog pre i posle terapije), preko „umerenog poboljšanja“ (30-50% smanjenja intenziteta bola) do „znatnog poboljšanja“ (>50% smanjenja intenziteta bola), u skladu sa ustanovljenim preporukama (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials - IMMPACT) (194). Uspešnim terapijskim ishodom smatralo se svako poboljšanje preko 30% i svi ispitanici kod kojih je registrovan uspešan terapijski ishod, praćeni su u periodu od 3 meseca po završetku terapije.

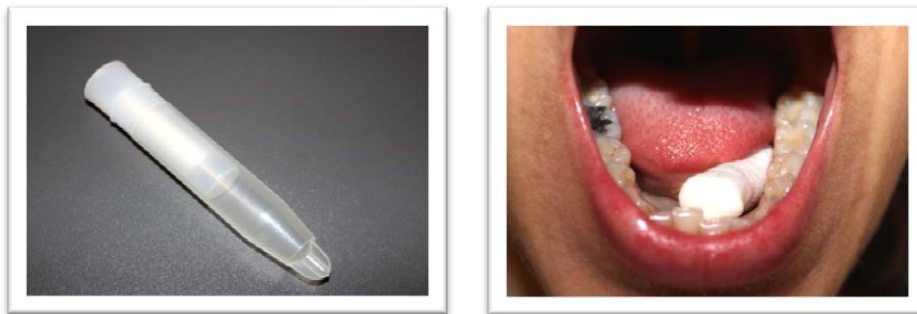
#### ***4.2.5 Merenje opsega bezbolnog otvaranja usta***

Merenje opsega bezbolnog otvaranja usta vršilo se pomoću fleksibilnog lenjira, uvek na nivou istih zuba. Merenje se vršilo u obe grupe ispitanika pre početka terapije (nakon randomizacije pacijenata u terapijske grupe), neposredno posle završetka terapije, dve nedelje i tri meseca posle završetka terapije. U okviru grupe ispitanika lečenih laserom male snage merenje se vršilo i tokom terapije – posle pete i desete posete.

#### ***4.2.6 Prikupljanje uzoraka pljuvačke***

Uzorci pljuvačke bili su prikupljeni pre početka terapije i posle završetka terapije primenom vaterolni pod nazivom Saliveta (® *Sarstedt, Numbrecht, Germany*), postavljanjem na pod usne duplje u trajanju od 2 minuta (Slika 4.3). Za analizu salivarne  $\alpha$ -amilaze i kortizola bilo je dovoljno prikupiti 1ml pljuvačke. Pacijenti su prethodno bili instruirani da ne peru zube, ne jedu i ne piju ništa sat vremena pre prikupljanja uzoraka, kao i da isperu usta vodom 10 minuta pre prikupljanja uzorka.

Prikupljani su uzorci jutarnje pljuvačke, najkasnije do 9 časova. Nakon sprovedenog postupka uzorci su centrifugirani 15 minuta na 3000 obrtaja/min i zamrzavani na  $-20^{\circ}\text{C}$  u vremenu od 30 minuta, sve do momenta analize. Laboratorijske analize vršile su se na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Srbije.



Slika 4.3. Postupak uzorkovanja pljuvačke pomoću Saliveta (Salivette® Sarstedt, Numbrecht, Germany)

### 4.3 Laboratorijske procedure

Za analizu salivarne alfa-amilaze upotrebljen je kolorimetrijski test  $\alpha$ -Amylase (© Roche Diagnostics). Enzimski kolorimetrijski metod kao supstrat koristi 4,6-etiliden-p-nitrofenil- $\alpha$ , D-maltoheptaozid (ethylidene-G7-PNP) u skladu sa metodama IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). Alfa-amilaza hidrolizuje supstrat D-maltoheptaozid na različite fragmente (G2-PNP, G3-PNP, and G4-PNP). U prisustvu  $\alpha$ -glukozidaze, ovi fragmeti bivaju hidrolizovani na p-nitrofenol (PNP) i glukozu. Intenzitet boje p-nitrofenola direktno je proporcionalan aktivnosti alfa-amilaze. Absorbanca se merila na talasnoj dužini od 409 nm. Pre analize, pljuvačka je rastvorena 10 puta. Aktivnost salivarne alfa-amilaze izražavana je u U/L.

Analiza koncentracije kortizola u salivi vršena je metodom elektrohemiluminiscentnog imunoeseja (*electrochemiluminescence immunoassay – ECLIA*) pomoću testa Cortisol II (© Roche Diagnostics). U pitanju je kompetitivni imunoesej test koji sadrži monoklonalna antitela specifična za kortizol. Uzorak se inkubira sa biotinom obloženim kortizol specifičnim antitelima i derivatima kortizola koji su u kompleksu sa rutenijumom. U zavisnosti od koncentracije analita i formiranja imunih kompleksa, vezujuće mesto obeleženog antitela delom biva okupirano analitom iz uzorka, a delom haptenom obeleženim rutenijumom. Po dodatku mikročestica

obloženih streptavidinom, imuni kompleks se vezuje za čvrstu fazu putem interakcije biotina i streptavidina. Zatim se reakciona smeša aspirira u mernu ćeliju gde mikropartikule oblažu površinu elektrode pod uticajem magnetnog privlačenja. ProCell rastvorom se uklanja nevezana supstanca, a napon na elektrodi uzrokuje pojavu hemiluminiscentne emisije čiji se intenzitet meri fotomultiplikatorom. Rezultati se određuju na osnovu kalibracione krive i automatski preračunavaju u koncentracije za svaki uzorak. Koncentracija kortizola izražava se u nmol/L. Merni opseg iznosi 0,5–1750 nmol/L, a prema podacima proizvođača, očekivane vrednosti u jutarnjim satima za salivu iznose od 20,3 do 24,1 nmol/L.

#### 4.4 Anketiranje

Ispitanici su uz instrukcije terapeuta popunjavali OHIP-14 upitnik kojim se ispituje uticaj oralnog stanja zdravlja na kvalitet života pojedinca (Prilog br. 3). Ispitanici su popunjavali upitnik pre terapije i tri meseca posle završetka terapije. Upitnik OHIP-14 sadrži 14 pitanja sa ponuđenim odgovorima gradiranim na petostepenoj Likertovoj skali.

Ispitanici su davali odgovor na pitanje: „U poslednjih mesec dana, koliko su često bili prisutni sledeći problemi?“ Vrednosti od 0 do 4 označavaju sledeće odgovore:

uopšte ne .....	0
retko.....	1
povremeno.....	2
često.....	3
veoma često.....	4

Konačni skor na upitniku dobijen je sabiranjem označenih vrednosti za svih 14 pitanja. Minimalan skor može biti 0, a maksimalan 56. Veći skor ukazivao je na manji stepen kvaliteta života.

Upitnik sadrži 7 subskala. Svaka subskala sadrži dva pitanja (Tabela 4.2)

Tabela 4.2. Subskale upitnika OHIP-14

---

<b>OHIP-14 subskale:</b>
<b>Funkcionalno ograničenje</b>
Problem pri izgovoru pojedinih reči
Promena čula ukusa
<b>Fizički bol</b>
Bolno probadanje u ustima
Neugodnost pri uzimanju određene hrane
<b>Psihološka nelagodnost</b>
Preokupiranost stanjem usta, žvačnih mišića i viličnih zglobova
Osećaj nervoze i napetosti
<b>Fizička ometenost</b>
Nezadovoljavajuća ishrana
Prekidanje obroka
<b>Psihološka ometenost</b>
Teškoće da se postigne opuštenost
Osećanje osramoćenosti
<b>Socijalna ometenost</b>
Iritiranje od strane drugi ljudi ili okoline
Ometeno dnevno uobičajeno obavljanje posla
<b>Hendikep</b>
Osećanje da je život generalno manje zadovoljavajući
Potpuna nemogućnost funkcionisanja

---

#### 4.5 Statistička analiza podataka

Kategorijalne varijable su prikazane apsolutnim brojevima i procentima, kontinuirane numeričke varijable su prikazane sa aritmetičkom sredinom (as)±standardna devijacija (SD), a diskontinuirane numeričke varijable minimalnom (Min.) i maksimalnom vrednošću (Maks.), medijanom i rasponom. Normalnost raspodele je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom i grafičkim metodama.

Za testiranje značajnosti razlike učestalosti gradacija različitih kategorijalnih obeležja posmatranja upotrebljen je  $\chi^2$ -test, odnosno Fišerov test tačne verovatnoće.

Za procenu značajnosti razlike u vrednostima parametarskih heterogenih vrednosti obeležja posmatranja dva nezavisna uzorka, upotrebljen je Mann-Withney U test.

Za utvrđivanje postojanja značajnosti razlike u vrednostima parametarskih heterogenih vrednosti obeležja posmatranja (nivo hormona i subskale OHIP14 upitnika)

kod pacijenata lečenih LLLT i NSAID pre i posle primenjene terapije upotrebljen je Wilcoxonov test ekvivalentnih parova.

Interna konzistentnost upitnika i skala upotrebljenih u ovom istraživanju procenjena je upotrebom Krombahovog koeficijenta alfa (raspon 0-1, pri čemu vrednost 1 označava savršenu pouzdanost).

Za testiranje hipoteze o postojanju značajnosti razlika prosečnih vrednosti skorova u skalama i subskalama za procenu kvaliteta života, kao i mogućnosti otvaranja usta merene u milimetrima (MMO) kod pacijenata lečenih LLLT i NSAID pre i posle terapije, upotrebljeni su univarijantni generalni linearni modeli (GLM) za ponovljena merenja.

Univarijantni GLM za ponovljena merenja je upotrebljen i za testiranje značajnosti razlika prosečnih vrednosti MMO kod pacijenata sa i bez ograničenja u otvaranju usta (LMO) ali lečenih isključivo LLLT. Kao metod za prilagođavanje i korekciju multiplih poređenja upotrebljen je Sidak metod (u skladu sa raspodelom podataka). *Greenhaus-Geisser* korekcija je bila primenjena pošto *Mauchly*-jevim testom sferičnost nije dobijena. Za post-hoc analizu upotrebljen je t-test.

Za testiranje hipoteze o postojanju značajnosti razlika prosečnih vrednosti skorova intenziteta bola merenog VAS skalom pre terapije LLLT/NSAID, posle pete posete LLLT, posle desete posete LLLT, neposredno nakon terapije LLLT/NSAID, dve nedelje posle terapije, kao i tri meseca posle terapije LLLT/NSAID, upotrebljen je Friedmanov test, a kao post hoc test Wilcoxonov test ekvivalentnih parova.

Korelacijom je ispitivana povezanost jačine bola sa ukupnim skorom, kao i subskalama kvaliteta života kod pacijenata pre i posle primenjene terapije. Multipla regresiona analiza je upotrebljena da bi se razjasnio uticaj raznih varijabli na ukupan kvalitet života (QoL), uz prethodnu proveru multikolinearnosti među varijablama.

Za statističku značajnost razmatrana je vrednost manja od 0,05 za tip-1 statističke greške (alfa-  $\alpha$ ) za dvosmerno testiranje hipoteze. U post-hoc testiranju hipoteza nakon urađenog Friedmanovog testa nivo značajnosti dobijen je upotrebom Bonferroni korekcije (nivo značajnosti od 0,05 je deljen sa brojem poređenja).

Statistička analiza podataka vršena je u programu SPSS ver. 20.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA).

## 5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 5.1 Karakteristike ispitanika

Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u Tabeli 5.1. Između grupa ispitanika lečenih LLLT i NSAID, nije uočena statistički značajna razlika prema polu, kao ni prema starosti.

Tabela 5.1. Demografske karakteristike ispitanika

Posmatrani parametri	TERAPIJA			
	LLLT	NSAID	p	
Broj ispitanika (n)	35	28		
Starost (u godinama) ( $\bar{X} \pm SD$ )	45,77 $\pm$ 18,72	38,75 $\pm$ 14,4	<sup>a</sup> p=0,107	
Pol n (%)	Muškarci	4 (11,4%)	3 (10,7%)	<sup>b</sup> p=0,929
	Žene	31 (88,6%)	25 (89,3%)	

statistički značajna razlika; <sup>a</sup>T-test; <sup>b</sup> $\chi^2$ -test

Raspodela ispitanika u odnosu na kliničke parametre TMD prikazana je u Tabeli 5.2. Između grupa ispitanika lečenih LLLT i NSAID nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na opseg otvaranja usta, trajanje bola i podgrupu TMD, ali je uočena statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo bruksizma.

Tabela 5.2. Kliničke karakteristike ispitanika

Posmatrani parametri		TERAPIJA		
		LLLT	NSAID	p
Ograničeno otvaranje usta, n (%)	Da	25 (71,4%)	19 (67,9%)	<sup>a</sup> p=0,759
	Ne	10 (28,6%)	9 (32,1%)	
Bruksizam, n (%)	Da	22 (62,9%)	10 (35,7%)	<sup>a</sup> p=0,032*
	Ne	13 (37,1%)	18 (64,3%)	
Bol, n (%)	< 6 meseci	14 (40%)	15 (53,6%)	<sup>a</sup> p=0,283
	> 6 meseci	21 (60%)	13 (46,4%)	
	Mišićna	25 (71,4%)	17 (60,7%)	



<b>Dijagnoza, n (%)</b>	<b>Zglobna</b>	5 (14,3%)	4 (14,3%)	<sup>b</sup> p=0,556
	<b>Mišićno-zglobna</b>	5 (14,3%)	7 (25,0%)	

\*statistički značajna razlika; <sup>a</sup>χ<sup>2</sup>-test; <sup>b</sup>Fisher-ov test tačne verovatnoće

## 5.2 Intenzitet bola i terapijski modaliteti

Između grupa ispitanika sa TMD lečenih LLLT i NSAID nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj vrednosti ocene intenziteta bola merenog na VAS skali neposredno po završetku randomizacije na terapijske grupe, a pre same terapije (Z=-0,80, p=0,425), kao ni posle terapije (Z=-1,39, p=0,166) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3. Deskriptivni parametri za intenzitet bola merenog na vizuelno analognoj skali (VAS) pre i nakon terapije LLLT ili NSAID, sa rezultatima poređenja

VAS	Med	Min.	Maks.	Raspon	p
<i>Pre terapije</i>					
LLLT	55	30	89	69	0,425*
NSAID	63	30	100	70	
<i>Posle terapije</i>					
LLLT	20	0	65	65	0,166*
NSAID	23	0	70	70	

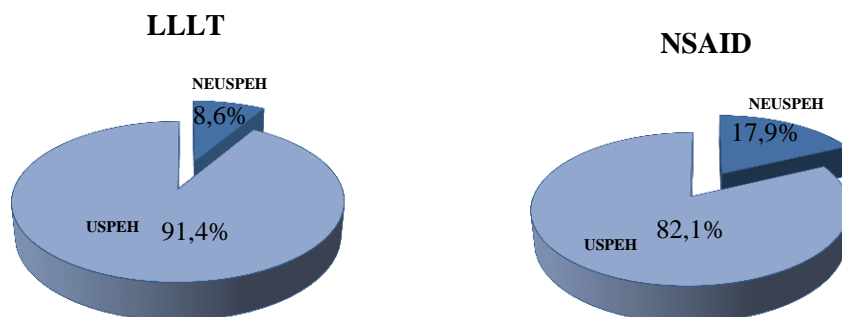
\*Mann-Whitney U Test

U Tabeli 5.4 prikazana je distribucija ispitanika lečenih LLLT/NSAID u odnosu na uspešnost terapijskog ishoda. U grupi posmatranih ispitanika lečenih LLLT klinički značajan terapijski uspeh postignut je kod 32 od ukupno 35 ispitanika, a u grupi ispitanika lečenih NSAID kod 23 od ukupno 28 ispitanika (Grafikon 5.1).

Tabela 5.4. Distribucija pacijenata u odnosu na uspeh primenjene terapije

TERAPIJA	Neuspeh	Umereno poboljšanje	Znatno poboljšanje
LLLT	3 (8,6%)	6 (17,1%)	26 (74,3%)
NSAID	5 (17,9%)	3 (10,7%)	20 (71,4%)

Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika prema uspešnosti terapijskog ishoda u odnosu na vrstu primenjene terapije ( $\chi^2=1,52$ ,  $p=0,467$ ).



Grafikon 5.1. Uspešnost terapijskog ishoda po grupama (%)

Za grupu ispitanika tretiranih LLLT ili NSAID kod kojih je postignut klinički značajan terapijski uspeh u Tabeli 5.5 prikazani su deskriptivni parametri intenziteta bola merenog na vizuelno-analognoj skali (VAS) u različitim periodima evaluacije (neposredno po završetku terapije, dve nedelje po završetku terapije, tri meseca po završetku terapije).

Tabela 5.5. Deskriptivni parametri intenziteta bola merenog na vizuelno-analognoj skali (VAS) kod ispitanika lečenih LLLT i NSAID kod kojih je postignut klinički značajan terapijski uspeh neposredno po završetku terapije, posle dve nedelje odnosno posle tri meseca od završetka terapije, sa rezultatima poređenja

VAS u odnosu na vreme evaluacije i Th grupe	N	Med	Min.	Maks.	Raspon	P
<b>VAS neposredno po završetku lečenja</b>						
LLLT	32	16	0	50	50	p=0,375*
NSAID	23	20	0	50	50	
<b>VAS dve nedelje po završetku lečenja</b>						
LLLT	32	9	0	60	60	p=0,665*
NSAID	23	10	0	40	40	
<b>VAS tri meseca po završetku lečenja</b>						
LLLT	32	5	0	50	50	p=0,52*
NSAID	23	0	0	35	35	

\* Mann-Whitney U Test, th-terapijske

Testiranjem hipoteze o postojanju statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima intenziteta bola merenog na vizuelno-analognoj skali (VAS) kod ispitanika tretiranih LLLT/NSAID, kod kojih je postignut klinički značajan terapijski uspeh, nije pronađena statistički značajna razlika ni u jednom posmatranom periodu (neposredno posle lečenja:  $Z=-0,89$ ,  $p=0,375$ ; posle dve nedelje od završetka terapije:  $Z=-0,43$ ,  $p=0,665$ ; posle tri meseca od završetka terapije:  $Z=-0,64$ ,  $p=0,52$ ) (Tabela 5.5).

U Tabeli 5.6 prikazani su deskriptivni parametri intenziteta bola merenog na VAS skali kod ispitanika lečenih LLLT ili NSAID u različitim periodima evaluacije (pre početka terapije, posle 5. i 10. posete za grupu pacijenata lečenih LLLT, neposredno po završetku terapije, dve nedelje po završetku terapije, tri meseca po završetku terapije).

Tabela 5.6. Deskriptivni parametri za intenzitet bola na vizuelno analognoj skali meren u različitim periodima evaluacije u odnosu na terapijski protokol - LLLT ili NSAID sa rezultatima poređenja između vremena merenja/evaluacije u okviru svake grupe

Grupa	Period evaluacije	Broj pacijenata	Med	Min	Maks	Raspon	p*
LLLT	T0	35	55	30	89	69	<0,01
	T1	35	40	10	80	70	
	T2	35	30	0	56	56	
	T3	35	20	0	65	65	
	T4	32**	9	0	60	60	
	T5	32**	5	0	50	50	
NSAID	T0	28	63	30	100	70	<0,01
	T3	28	23	0	70	70	
	T4	23**	10	0	40	40	
	T5	23**	0	0	35	35	

\*Friedman test; \*\* realan broj pacijenata kod kojih je sa kliničkog aspekta postignut terapijski uspeh, T0 – pre početka terapije, T1 – posle 5. posete LLLT, T2 - posle 10. posete LLLT, T3 – neposredno po završetku terapije, T4 – dve nedelje po završetku terapije, T5 – tri meseca po završetku terapije

U grupi ispitanika lečenih LLLT uočena je statistički značajna razlika između prosečnih vrednosti intenziteta bola merenog na VAS skali u različitim periodima evaluacije ( $\chi^2=118,10$ ;  $p<0,01$ ,  $df= 5$ ) (Tabela 5.6).

Post-hoc testiranjem (Wilcoxonov test) dokazano je da postoji statistički značajna razlika u intenzitetu bola merenog na VAS skali u grupi ispitanika tretiranih LLLT pre početka lečenja i posle svakog narednog merenja-tj. posle pete/desete posete, neposredno po prestanku lečenja, dve nedelje po završetku terapije i tri meseca po završetku terapije:  $Z=-4,71$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-5,01$   $p<0,01$ ;  $Z=-5,09$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,94$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,94$ ,  $p<0,01$ , respektivno.

Takođe, zaključeno je da postoji visoko statistički značajna razlika u intenzitetu bola u svim poređenjima vrednosti bola posle 5. posete sa vrednostima posle 10. posete, neposredno po prestanku lečenja, dve nedelje po završetku terapije i tri meseca po završetku terapije ( $Z=-2,75$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,12$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,02$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,52$   $p<0,01$ , respektivno); a isti zaključak je donet i za sva poređenja vrednosti bola posle 10. posete sa vrednostima neposredno po prestanku lečenja, dve nedelje po završetku terapije i tri meseca po završetku terapije ( $Z=-3,37$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-3,81$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,32$ ,  $p<0,01$ , respektivno).

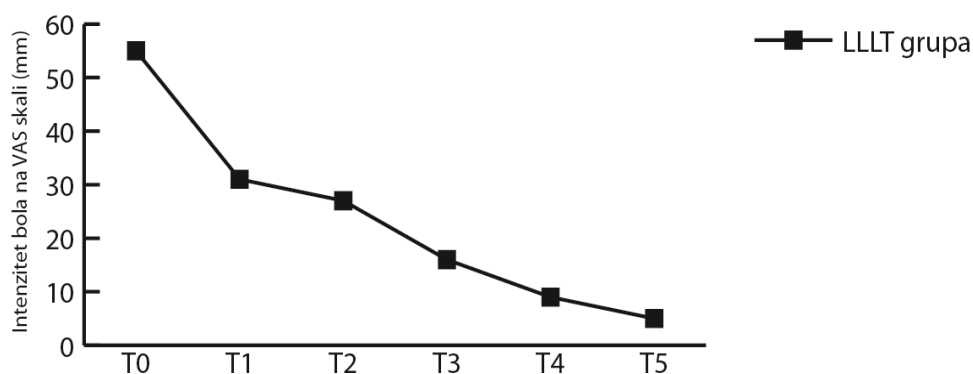
Nije uočena statistički značajna razlika između intenziteta bola merenog neposredno po završetku terapije i dve nedelje po završetku terapije ( $Z=-1,52$ ,  $p=0,129$ ) kao i dve nedelje i tri meseca po završetku terapije ( $Z=-1,77$ ,  $p=0,076$ ), ali je zato visoko statistički značajna razlika prisutna u intenzitetu bola neposredno po završetku terapije i tri meseca po završetku terapije ( $Z=-2,56$ ,  $p=0,01$ ).

Rezultati su prikazani u Tabeli 5.7 i na Grafikonu 5.2.

Tabela 5.7. Rezultati post hoc poređenja (upotrebom Wilcoxonovog testa) vrednosti intenziteta bola kod pacijenata lečenih LLLT

<b>Terapija</b>	<b>T0-T1</b>	<b>T0-T2</b>	<b>T0-T3</b>	<b>T0-T4</b>	<b>T0-T5</b>	<b>T1-T2</b>	<b>T2-T3</b>	<b>T3-T4</b>	<b>T3-T5</b>	<b>T4-T5</b>
	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>P</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>P</b>
<b>LLL</b>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	,013	<0,01	,129	,01	,076

T0 – pre početka terapije, T1 – posle 5. posete LLLT, T2 - posle 10. posete LLLT, T3 – neposredno po završetku terapije, T4 – dve nedelje po završetku terapije, T5 – tri meseca po završetku terapije



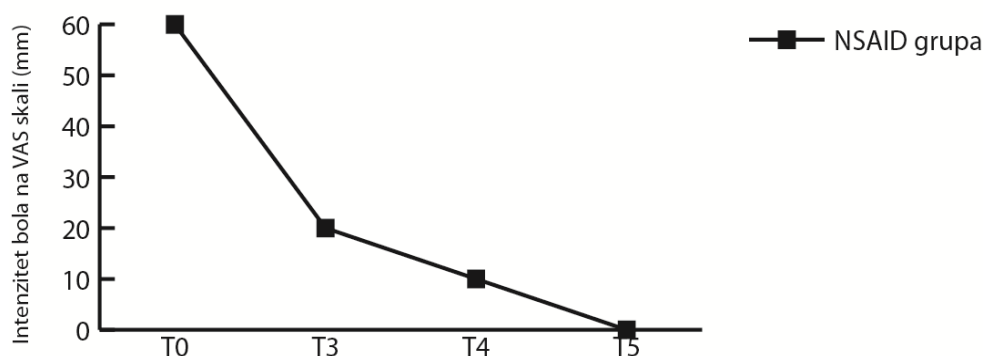
Grafikon 5.2. Intenzitet bola na VAS skali u grupi ispitanika lečenih LLLT meren u različitim periodima evaluacije

U grupi ispitanika lečenih NSAID, dokazana je visoko statistički značajna razlika u intenzitetu bola merenog na VAS skali u različitim momentima evaluacije (Friedman chi-square  $\chi^2=57,23$ ,  $p<0,01$ ,  $df= 3$ ). Isti zaključak je donet i u poređenju vrednosti intenziteta bola merenog pre početka lečenja i intenziteta bola merenog neposredno po završetku terapije, 2 nedelje po završetku terapije i tri meseca po završetku terapije ( $Z=-4,66$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,2$ ,  $p<0,01$ ;  $Z=-4,2$ ,  $p<0,01$ , respektivno). Takođe, u grupi pacijenata lečenih NSAID uočeno je da postoji visoko statistički značajna razlika u poređenju vrednosti intenziteta bola merenog neposredno po završetku terapije sa vrednostima bola dve nedelje po završetku terapije ( $Z=-3,21$ ,  $p<0,01$ ), odnosno tri meseca po završetku terapije ( $Z=-3,27$ ,  $p<0,01$ ). Ne postoji statistički značajna razlika u poređenjima vrednosti intenziteta bola merenog dve nedelje i tri meseca po završetku terapije ( $Z=-1,41$ ,  $p<0,157$ ). Rezultati su prikazani u Tabeli 5.8 i na Grafikonu 5.3.

Tabela 5.8. Rezultati *post-hoc* poređenja (upotrebom Wicoxonovog testa) vrednosti intenziteta bola kod pacijenata lečenih NSAID

Terapija	T0-T3	T0-T4	T0-T5	T3-T4	T3-T5	T4-T5
	p	p	P	p	p	P
<b>NSAID</b>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,157

T0 – pre početka terapije, T3 – neposredno po završetku terapije, T4 – dve nedelje po završetku terapije, T5 – tri meseca po završetku terapije



Grafikon 5.3. Intenzitet bola na VAS skali u grupi ispitanika lečenih NSAID meren u različitim periodima evaluacije

### 5.3 Uticaj demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na ishod terapije

Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika prema polu, dijagnozi TMD (mišićna disfunkcija, zglobna disfunkcija, mišićno-zglobna disfunkcija), trajanju bola (bol koji je trajao kraće/duže od šest meseci) kao i prisustvu/odsustvu bruksizma u odnosu na uspešnost terapijskog ishoda (tabela 5.9, 5.10, 5.11, 5.12).

Univarijantnom logističkom regresionom analizom niti jedan od posmatranih faktora nije se izdvojio kao statistički značajan.

Regresioni modeli u statistici se dele na univarijatne i multivarijatne faktore. Univarijatni su oni koji se u univarijatnoj analizi pokazuju statistički značajni u multivarijantnom modelu. Multivarijatni model izdvaja prediktore razlike na posmatran ishod. Prediktori razlike su nezavisni faktori čije prisustvo znači pojavu rizika za posmatrane ishode i statistički su značajni faktori iz multivarijantne analize.

Tabela 5.9. Distribucija pacijenata po polu u odnosu na ishod lečenja uz rezultat testiranja značajnosti razlike istih

	Ishod lečenja		Suma	p
	Uspeh n (%)	Neuspeh n (%)		
Pol			n (%)	
Muški pol	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (100%)	0,214*
Ženski pol	50 (89,3)	6 (10,7)	56 (100%)	
Ukupno	55 (87,3%)	8 (12,7%)	63 (100%)	

\*Fisher-ov test tačne verovatnoće

Tabela 5.10. Distribucija pacijenata po dijagnozi u odnosu na ishod lečenja, uz rezultat testiranja značajnosti razlike istih

Dijagnoza	Ishod lečenja		Suma n (%)	p
	Uspeh n (%)	Neuspeh n (%)		
Mišićna disfunkcija	37(88,1)	5(11,9)	42(100%)	0,898*
Zglobna disfunkcija	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100%)	
Mišćno-zglobna disfunkcija	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100%)	
Ukupno	55 (87,3%)	8 (12,7%)	63 (100%)	

\*  $\chi^2$

Tabela 5.11. Distribucija pacijenata prema prisustvu/odsustva bruksizma u odnosu na ishod lečenja, uz rezultat testiranja značajnosti razlike istih

Bruksizam	Ishod lečenja		Suma n (%)	p
	Uspeh n (%)	Neuspeh n (%)		
Prisutan	29 (90,6)	3 (9,4)	32 (100%)	0,474*
Nema	26 (89,3)	5 (16,1)	31 (100%)	
Ukupno	55 (87,3%)	8 (12,7%)	63 (100%)	

\*Fisher-ov test tačne verovatnoće

Tabela 5.12. Distribucija pacijenata po trajanju bola u odnosu na ishod lečenja uz rezultat testiranja značajnosti razlike istih

Trajanje bola	Ishod lečenja		Suma n (%)	p
	Uspeh n (%)	Neuspeh n (%)		
<6 meseci	26 (89,7)	3 (10,3)	29 (100%)	0,859*
>6 meseci	29 (85,3)	5 (14,7)	34 (100%)	
Ukupno	55 (87,3%)	8 (12,7%)	63 (100%)	

\*Fisher-ov test tačne verovatnoće

## 5.4 Funkcija orofacijalnog sistema

U grupi ispitanika lečenih LLLT kod 25 ispitanika (71,4%) registrovano je ograničeno otvaranje usta, dok je kod 10 ispitanika (28,6%) registrovan normalan ospeg otvaranja usta pre početka terapije. U grupi ispitanika lečenih NSAID kod 19 ispitanika (67,9%) pre početka terapije registrovano je ograničeno otvaranje usta, dok je 9 ispitanika (32,1%) imalo normalan ospeg otvaranja usta.

Deskriptivni parametri merenog opsega otvaranja usta u obe grupe pacijenata u svim dostupnim merenjima prikazani su u Tabeli 5.13.

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta kod grupa pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID uočeno je da postoji visoko statistički značajna razlika u vrednostima mogućnosti otvaranja usta u merenju neposredno posle terapije, nakon dve nedelje od završetka terapije, nakon tri meseca od završetka terapije u odnosu na pre terapije (vrednosti se povećavaju), a da vrsta terapije nije uticala na prosečne vrednosti skora (Tabela 5.13).

Tabela 5.13. Deskriptivni parametri i rezultat poređenja vrednosti MMO kod pacijenata tretiranih LLLT i NSAID

<b>(1)MMO 0</b>	<b>N</b>	<b>AS±SD</b>	<b>Within-subjects<sup>a</sup></b>	<b>F</b>	<b>P</b>
LLLT	32	34,10±10,07	Merenje <sup>b</sup>	69,71	<0,01
NSAID	22	32,06±11,31	Merenje*terapija	0,38	0,664
<b>(2)MMO 15</b>			<b>Between-subjects<sup>c</sup></b>		
LLLT	32	43,29±6,78	terapija	1,36	0,249
NSAID	22	39,77±8,7			
<b>(3)MMO nakon 2 nedelje</b>			<i>Mean Difference</i>		
LLLT	32	43,43±7,34	1 vs.2	-8,45	<0,01
NSAID	22	41,23±8,74	1 vs.3.	-9,25	<0,01
<b>(4)MMO nakon 3 meseca</b>			1 vs.4	-11,10	<0,01
LLLT	32	42,76±6,71	2 vs.3	-0,80	<0,01
NSAID	22	43,18±7,54	2 vs.4	-2,65	0,65
<b>MMO 5</b>			3 vs.4	-1,85	0,527
LLLT	35	37,70±9,46	4 vs.1	11,10	<0,01
<b>MMO 10</b>					
LLLT	35	40,40±8,11			

<sup>a</sup>*Within-subjects* - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>*Between-subjects* - poređenje između grupa (pacijenti lečeni LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>*Mean-Difference*: Razlika u prosečnim vrednostima skora mogućnosti otvaranja usta merene u milimetrima (MMO):

(1)MMO - mogućnost otvaranja usta-mereno u milimetrima

MMO 0 - Pre terapije

MMO 5 - Posle 5. posete

MMO 10 - Posle 10. posete

(2)MMO 15 - Posle 15. posete

(3)MMO nakon 2 nedelje - Posle dve nedelje od završetka terapije

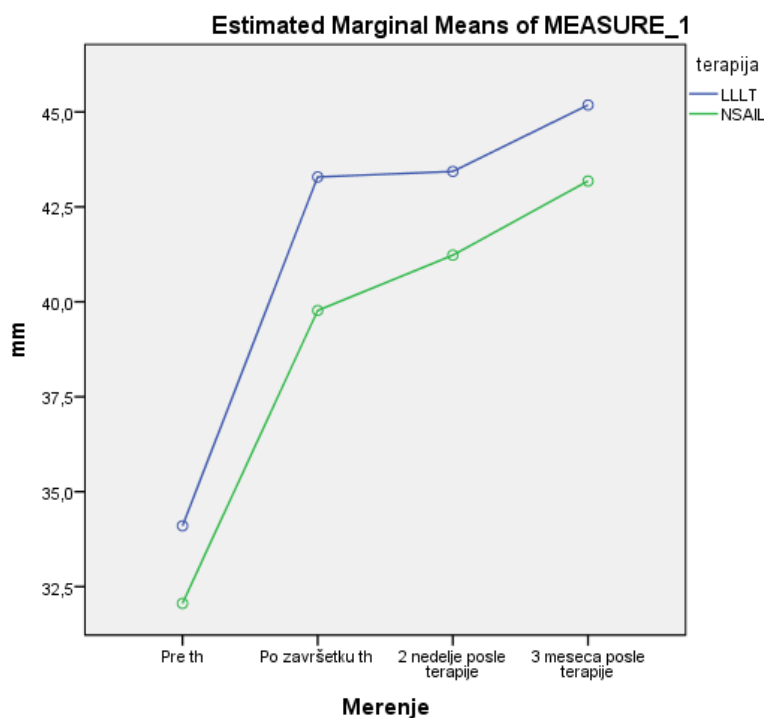
(4)MMO nakon 3 meseca - Posle tri meseca od završetka terapije

Brojevi u zagradi su upotrebljeni kao skraćenice za prikazivanje razlike po parovima

“Mean difference”



Na Grafikonu 5.4 se može uočiti da se vrednosti opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta povećavaju u svim merenjima u odnosu na početne, ali su linije gotovo paralelne, što ukazuje da nema razlike između grupa u odnosu na vrstu terapije.



Grafikon 5.4. Razlika u prosečnim vrednostima opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT i NSAID

## 5.5 Ocena kvaliteta života

Interna konzistentnost pouzdanosti 7 subskala OHIP upitnika, kao instrumenta procene kvaliteta života, procenjena Krombahovim koeficijentom alfa, pokazuje da su pitanja veoma povezana međusobno (Krombah alfa =0,859).

Deskriptivni parametri ocena kvaliteta života kod ispitanika pre početka terapije, kao i posle završene terapije NSAID/LLLТ prikazani su u Tabeli 5.14.

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti ukupnog skora za kvalitet života u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID dobili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (tabela 5.15).

Tabela 5.14. Deskriptivni parametri vrednosti skorova za kvalitet života ispitanika pre terapije

<b>KVALITET ŽIVOTA</b>	<b>N</b>	<b>Med</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Raspon</b>
<b>pre početka terapije</b>					
LLLT	35	22,00	6	39	33
NSAID	28	19,5	4	44	40
<b>posle terapije</b>					
LLLT	31	3,00	0	17	17
NSAID	22	3,00	0	28	28

Tabela 5.15. Rezultati poređenja ukupnog skora za kvalitet života kod grupa pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLLT/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

		<b>n</b>	<b>AS± SD</b>	<b>Within-subjects<sup>a</sup></b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Kvalitet života pre primenjene terapije	LLLT	31	20,74±9,14	Merenje <sup>b</sup>	172,17	<0,01
	NSAID	23	20,32±11,40			
	Ukupno	54	20,57±10,04			
Kvalitet života posle primenjene terapije	LLLT	31	5,32±5,50	Between-subjects <sup>c</sup>	0,09	0,925
	NSAID	23	5,36±6,91			
	Ukupno	54	5,34±6,065			
Poređenje između merenja: Pre vs. Posle						
Mean-Difference	p					
15,19	<0,01					

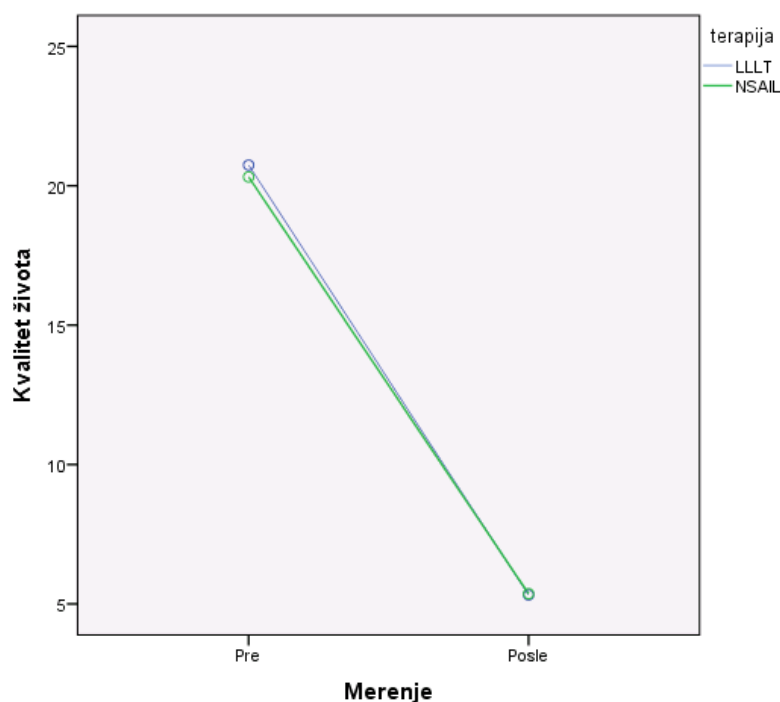
<sup>a</sup>Within-subjects - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>Between-subjects - poređenje između grupa (pacijenti lečeni sa LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>Mean-Difference: Razlika u prosečnim vrednostima skora skale kojom se determiniše kvalitet života

Na Grafikonu 5.5 može se uočiti da se početne vrednosti skora na skali koja meri kvalitet života drastično smanjuju, ali su linije gotovo u potpunosti preklapljene, što ukazuje da nema razlike u odnosu na grupe prema vrsti terapije.



Grafikon 5.5. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri kvalitet života pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskele kojom se determiniše funkcionalno ograničenje u grupama pacijenata sa TMD, lečenih LLLT i NSAID, dobili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (Tabela 5.16).

Na Grafikonu 5.6 može se uočiti da se početne vrednosti skora na subskali koja meri funkcionalno ograničenje drastično smanjuju, ali da su linije gotovo paralelne, što ukazuje da nema razlike u odnosu na vrstu terapije.

Tabela 5.16. Rezultati poređenja skora subskale za funkcionalno ograničenje u grupama pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLLT/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

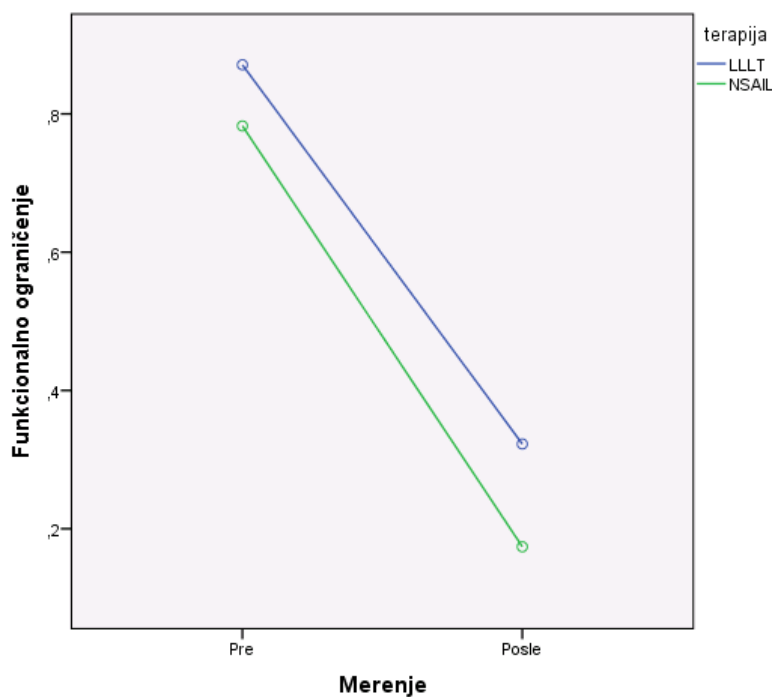
		n	AS± SD	Within-subjects <sup>a</sup>	F	p
Funkcionalno ograničenje pre primenjene terapije	LLLT	31	0,87±1,09	Merenje <sup>b</sup>	14,11	<0,01
	NSAID	23	0,78±1,24	Merenje*terapija	0,04	0,846
	Ukupno	54	0,83±1,15			
Funkcionalno ograničenje posle primenjene terapije	LLLT	31	0,32±0,75	Between-subjects <sup>c</sup> terapija	0,33	0,570
	NSAID	23	0,17±0,49			
	Ukupno	54	0,26±0,65			
Poređenje između merenja: Pre vs. Posle						
Mean-Difference	p	Z (Wilcoxon's test)		p		
0,58	<0,01	-3,53		<0,01		

<sup>a</sup>Within-subjects - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>Between-subjects - poređenje između grupa (pacijenti lečeni LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>Mean-Difference: Razlika u prosečnim vrednostima skora



Grafikon 5.6. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri funkcionalno ograničenje pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotreba GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskale kojom se determiniše fizički bol u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID ukazuje da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (tabela 5.17)

Na Grafikonu 5.7 može se uočiti da se početne vrednosti skora na skali koja meri fizički bol drastično smanjuju, ali da su linije gotovo paralelne, odnosno da se seku u jednoj tački, što ukazuje da nema razlike u odnosu na grupe prema vrsti terapije.

Tabela 5.17. Rezultati poređenja skora subskale za fizički bol kod grupa pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLL/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

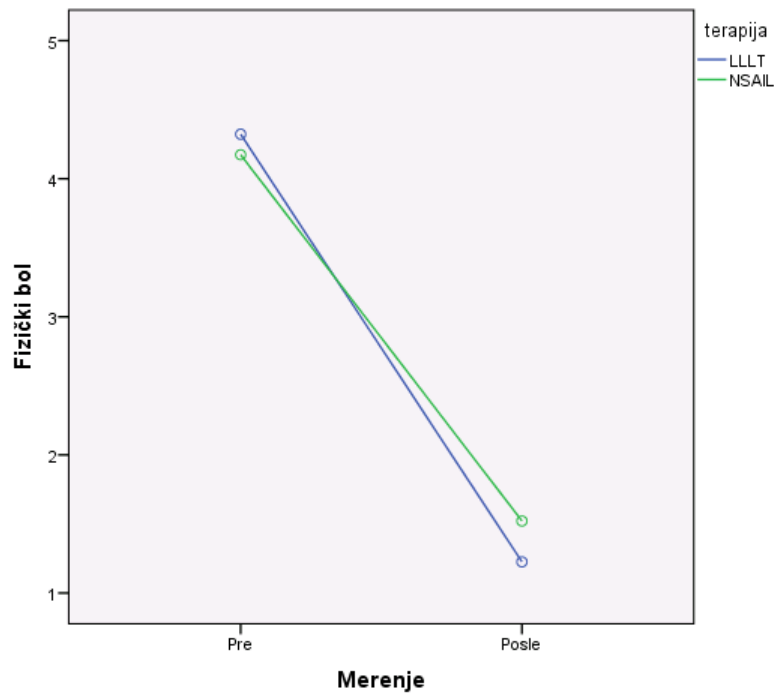
		<b>n</b>	<b>AS± SD</b>	<b>Within-subjects<sup>a</sup></b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Ocena fizičkog bola pre primenjene terapije	LLL	31	4,32±1,94	Merenje <sup>b</sup>	138,43	<0,01
	NSAID	23	4,17±1,40	Merenje*terapija	0,83	0,367
	Ukupno	54	4,26±1,72			
Ocena fizičkog bola posle primenjene terapije	LLL	31	1,23±1,20	<i>Between-subjects<sup>c</sup></i> terapija	0,05	0,832
	NSAID	23	1,52±1,44			
	Ukupno	54	1,35±1,31			
Poređenje između merenja: Pre vs. Posle						
<i>Mean-Difference</i>	p	Z (Wilcoxon test)		p		
2,87	<0,01	-6,19		<0,01		

<sup>a</sup>*Within-subjects* - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>*Between-subjects* - poređenje između grupa (pacijenti lečeni sa LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>*Mean-Difference*: Razlika u prosečnim vrednostima skora



Grafikon 5.7. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri fizička bol kod pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskele kojom se determiniše psihološka nelagodnost u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID, uočili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (Tabela 5.18).

Na Grafikonu 5.8. može se uočiti da se početne vrednosti skora na skali koja meri psihološku nelagodnost drastično smanjuju, ali da linije, koje su gotovo paralelne, odnosno seku se u jednoj tački, ukazuju da nema razlike u odnosu na grupe prema vrsti terapije.

Tabela 5.18. Rezultati poređenja skora subskale za psihološku nelagodnost kod grupa pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLLT/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

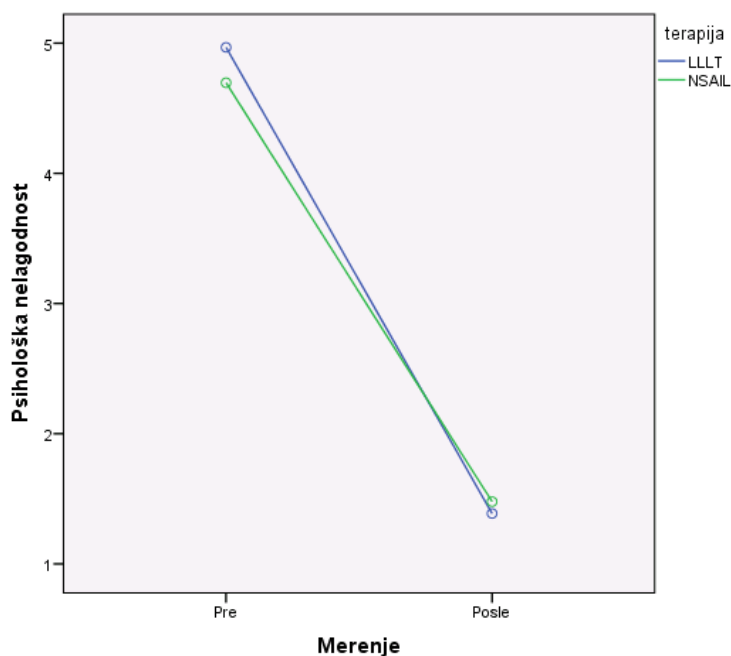
		n	AS± SD	Within-subjects <sup>a</sup>	F	p
Psihološka nelagodnost pre primenjene terapije	LLLT	31	4,97±1,99	Merenje <sup>b</sup>	122,29	<0,01
	NSAID	23	4,70±2,74	Merenje*terapija	0,35	0,557
	Ukupno	54	4,85±2,32			
Psihološka nelagodnost posle primenjene terapije	LLLT	31	1,39±1,54	Between-subjects <sup>c</sup>		
	NSAID	23	1,48±1,81	terapija	0,04	0,847
	Ukupno	54	1,43±1,64			
Poređenje između merenja: Pre vs. Posle						
Mean-Difference	p	Z (Wilcoxon test)		p		
3,40	<0,01	-6,28		<0,01		

<sup>a</sup>Within-subjects - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>Between-subjects - poređenje između grupa (pacijenti lečeni LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>Mean-Difference: Razlika u prosečnim vrednostima skora



Grafikon 5.8. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri psihološka nelagodnost kod pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskale kojom se determiniše fizička ometenost u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID uočili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (tabela 5.19).

Na Grafikonu 5.9 može se uočiti da se početne vrednosti skora na subskali koja meri fizičku ometenost drastično smanjuju, ali da linije, koje su gotovo paralelne, ukazuju da nema razlike između grupa prema vrsti terapije.

Tabela 5.19. Rezultati poređenja skora subskale za procenu/ocenu fizičke ometenosti kod grupa pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLL/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

		<b>n</b>	<b>AS± SD</b>	<b>Within-subjects<sup>a</sup></b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Fizička ometenost pre primenjene terapije	LLL	31	3,45±2,29	Merenje <sup>b</sup>	110,01	<0,01
	NSAID	23	3,52±2,29	Merenje*terapija	0,04	0,843
	Ukupno	54	3,48±2,27			
Fizička ometenost posle primenjene terapije	LLL	31	0,52±1,03	<i>Between-subjects<sup>c</sup></i> Terapija	0,09	0,764
	NSAID	23	0,70±1,22			
	Ukupno	54	0,59±1,11			
Poređenje između merenja:Pre vs.Posle						
<i>Mean-Difference</i>	p	Z (Wilcoxon test)		P		
3,40	<0,01	-5,81		<0,01		

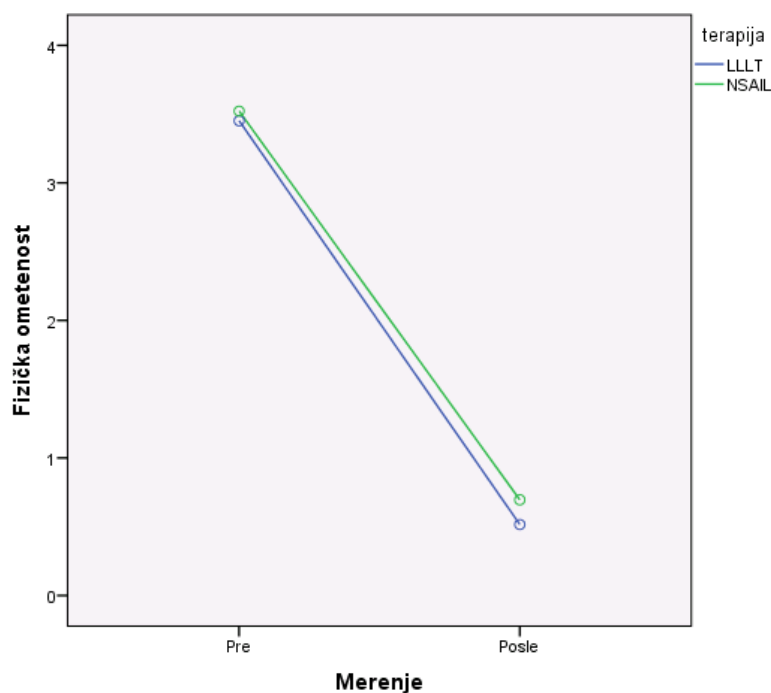
<sup>a</sup>*Within-subjects* - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>*Between-subjects* - poređenje između grupa (pacijenti lečeni LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>*Mean-Difference*: Razlika u prosečnim vrednostima skora





Grafikon 5.9. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri fizička ometenost kod pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskele kojom se determiniše psihološka ometenost u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID uočili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (Tabela 5.20).

Na grafikonu 5.10. može se uočiti da se početne vrednosti skora na subskali koja meri psihološku ometenost drastično smanjuju, ali da su linije paralelne i da ukazuju da nema razlike između grupa prema vrsti terapije.

Tabela 5.20. Rezultati poređenja skora subskale za procenu/ocenu psihološke ometenosti u grupama pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLLT/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

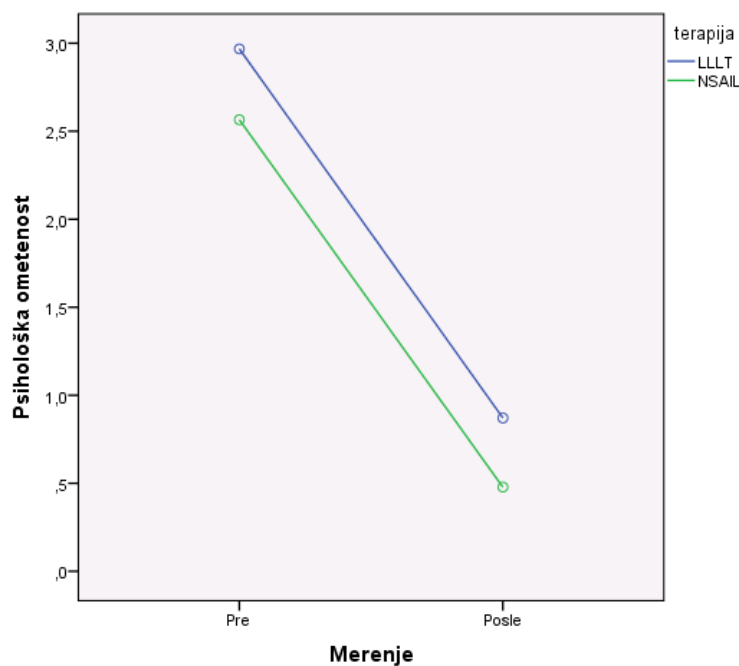
		n	AS± SD	Within-subjects <sup>a</sup>	F	p
Fizička ometenost pre primenjene terapije	LLLT	31	2,97±1,45	Merenje <sup>b</sup>	82,01	<0,01
	NSAID	23	2,57±2,31	Merenje * terapija	0,04	0,983
	Ukupno	54	2,80±1,86			
Fizička ometenost posle primenjene terapije	LLLT	31	0,87±1,23	Between-subjects <sup>c</sup>		
	NSAID	23	0,48±0,90	Terapija	1,27	0,264
	Ukupno	54	0,7±1,11			
Poređenje između merenja: Pre vs. Posle						
Mean-Difference	p	Z (Wilcoxon test)		p		
2,09	<0,01	-6,00		<0,01		

<sup>a</sup>Within-subjects - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>Between-subjects - poređenje između grupa (pacijenti lečeni sa LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>Mean-Difference: Razlika u prosečnim vrednostima skora



Grafikon 5.10. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri psihološka ometenost kod pacijenata sa TMD posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskale kojom se determiniše socijalna ometenost u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID dobili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (Tabela 5.21).

Na Grafikonu 5.11 može se uočiti da se početne vrednosti skora na skali koja meri socijalnu ometenost drastično smanjuju, ali da linije, koje se gotovo poklapaju jedna sa drugom, ukazuju da nema razlike između grupa prema vrsti terapije.

Tabela 5.21. Rezultati poređenja skora subskale za procenu/ocenu socijalne ometenosti u grupama pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLLT/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

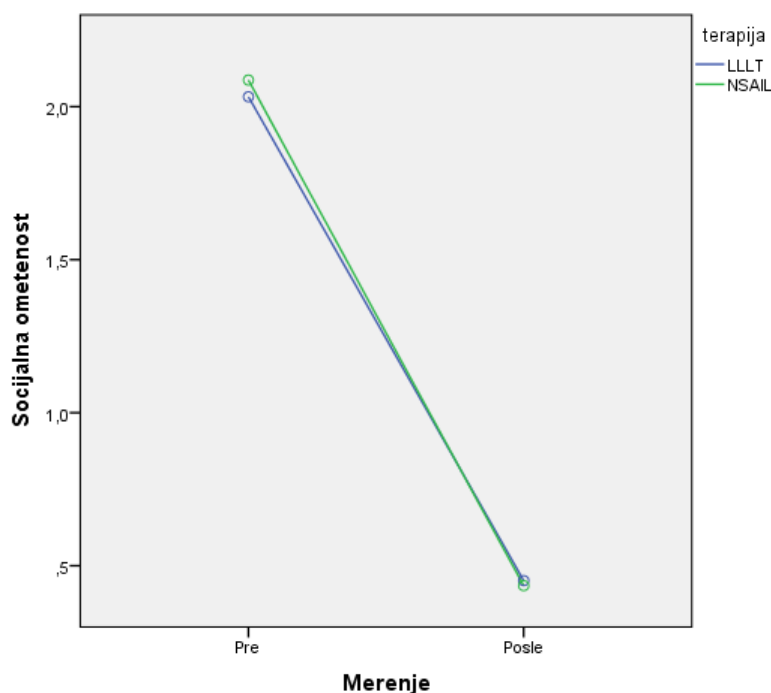
		<b>n</b>	<b>AS± SD</b>	<b>Within-subjects<sup>a</sup></b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Fizička ometenost pre primenjene terapije	LLLT	31	2,03±1,82	Merenje <sup>b</sup>	49,57	<0,01
	NSAID	23	2,09±1,96	Merenje * terapija	0,02	0,877
	Ukupno	54	2,06±1,87			
Fizička ometenost posle primenjene terapije	LLLT	31	0,45±1,00	<i>Between-subjects<sup>c</sup></i> Terapija	0,00	0,958
	NSAID	23	0,43±1,2			
	Ukupno	54	0,44±1,08			
<b>Poređenje između merenja: Pre vs. Posle</b>						
<i>Mean-Difference</i>	<b>p</b>	<b>Z (Wilcoxon test)</b>		<b>P</b>		
1,62	<0,01	-5,26		<0,01		

<sup>a</sup>*Within-subjects* - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>*Between-subjects* - poređenje između grupa (pacijenti lečeni LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>*Mean-Difference*: Razlika u prosečnim vrednostima skora



Grafikon 5.11. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri socijalna ometenost kod pacijenata sa TMD, posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

Upotrebom GLM za testiranje značajnosti razlike prosečnih vrednosti skora subskale kojom se determiniše prisustvo hendikepa u grupama pacijenata sa TMD lečenih LLLT i NSAID dobili smo da razlika postoji samo u odnosu na merenje (Pre/Posle), a da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora (Tabela 5.22).

Na Grafikonu 5.12 može se uočiti da se početne vrednosti skora na subskali koja meri stepen hendikepa drastično smanjuju, ali da linije, koje se gotovo poklapaju jedna sa drugom, ukazuju da nema razlike između grupa prema vrsti terapije.

Tabela 5.22. Rezultati poređenja skora subskale za procenu hendikepa u grupama pacijenata sa TMD pre i posle primenjene terapije (LLLT/NSAID) upotrebom generalnih linearnih modela za ponovljena merenja

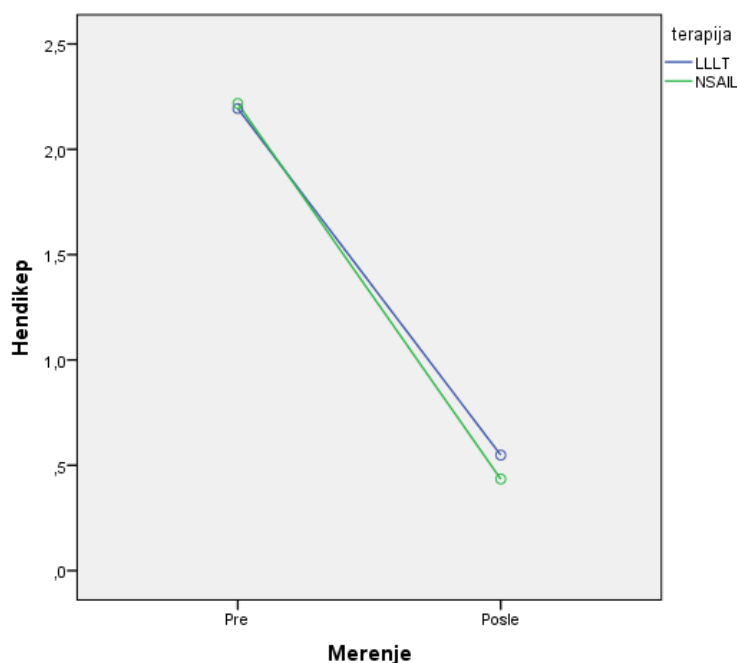
		n	Mean± SD	Within-subjects <sup>a</sup>	F	p
Hendikep pre primenjene terapije	LLLT	31	2,19±2,14	Merenje <sup>b</sup>	45,58	<0,01
	NSAID	23	2,22±2,34	Merenje*terapija	0,07	0,788
	Ukupno	54	2,20±12,20			
Fizička ometenost posle primenjene terapije	LLLT	31	0,55±0,81	Between-subjects <sup>c</sup>		
	NSAID	23	0,43±1,16	terapija	0,01	0,911
	Ukupno	54	0,50±0,97			
Poređenje između merenja: Pre vs. Posle						
Mean-Difference	p	Z (Wilcoxon test)		p		
1,71	<0,01	-5,43		<0,01		

<sup>a</sup>Within-subjects - poređenje između jedinica posmatranja

<sup>b</sup>Merenje u dva različita vremenska perioda (pre i posle primene terapije)

<sup>c</sup>Between-subjects - poređenje između grupa (pacijenti lečeni LLLT i NSAID)

<sup>d</sup>Mean-Difference: Razlika u prosečnim vrednostima skora



Grafikon 5.12. Razlika u prosečnim vrednostima skorova kojim se meri stepen hendikepa kod pacijenata sa TMD, posmatrano pre i posle terapije LLLT/NSAID

## **5.6 Povezanost bola i kvaliteta života**

S obzirom na to da u ispitivanom uzorku nije uočena statistički značajna razlika u oceni kvaliteta života između grupa ispitanika, tj. da primenjena terapija nije uticala na prosečne vrednosti skora OHIP 14 upitnika merene 3 meseca po završetku terapije, korelaciona analiza intenziteta bola i kvaliteta života vršila se u ukupnom ispitivanom uzorku. Korelaciona analiza izvršena je između merenja vršenih pre početka terapije i tri meseca po završetku terapije.

### ***5.6.1 Povezanost bola i kvaliteta života kod pacijenata pre terapije***

Jačina bola, kao ukupan skor u ispitivanom uzorku pre primene terapije, bila je visoko statistički značajno povezana sa ukupnim skorom kvaliteta života i skorom na skali socijalne ometenosti ( $\rho=0,33$  i  $0,41$ , respektivno, Tabela 5.23). Statistički značajna, ali slabija povezanost uočena je između jačine bola merenog pre primene terapije i skora na skali psihološke ometenosti, psihološke nelagodnosti odnosno hendikepa. Rezultati su prikazani u Tabeli 5.23.

Tabela 5.23. Korelacija bola i skorova za kvalitet života (ukupni i po subskalama) kod pacijenata pre terapije

<b>VAS pre terapije</b>	<b>N</b>	<b>Kvalitet života</b>	<b>p</b>
Ukupno	63	0,33	0,008**
Grupe			
LLLT	35	0,22	0,215
NSAID	28	0,44	0,02*
<b>VAS pre terapije</b>	<b>N</b>	<b>Funkcionalno ograničenje pre terapije</b>	
Ukupno	63	0,04	0,733
Grupe			
LLLT	35	0,1	0,565
NSAID	28	0,04	0,850
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Fizički bol</b>	
Ukupno	63	0,193	0,13
Grupe			
LLLT	35	0,12	0,477
NSAID	28	0,308	0,111
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Psihološka nelagodnost</b>	
Ukupno	63	0,283	0,025*
Grupe			
LLLT	35	0,162	0,353
NSAID	28	0,362	0,058
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Fizička ometenost</b>	
Ukupno	63	0,124	0,334
Grupe			
LLLT	35	0,155	0,353
NSAID	28	0,11	0,587
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Psihološka ometenost</b>	
Ukupno	63	0,27	0,032*
Grupe			
LLLT	35	0,28	0,109
NSAID	28	0,37	0,052
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Socijalna ometenost</b>	
Ukupno	63	0,41	0,001**
Grupe			
LLLT	35	0,252	0,144
NSAID	28	0,57	0,001**
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Hendikep</b>	
Ukupno	63	0,3	0,017*
Grupe			
LLLT	35	0,324	0,057
NSAID	28	0,27	0,158

\*<0,05, \*\*<0,01

### 5.6.2 Povezanost bola i kvaliteta života kod pacijenata posle terapije

Jačina bola, kao ukupan skor posle 3 meseca od primene terapije, bila je visoko statistički značajno povezana sa ukupnim kvalitetom života, fizičkim bolom, psihološkom nelagodnošću, fizičkom ometenošću i hendikepom ( $p= 0,47; 0,44; 0,41; 0,42$  i  $0,36$  respektivno, Tabela 5.24).

Tabela 5.24. Povezanost bola i kvaliteta života kod pacijenata posle terapije LLLT/NSAID

<b>VAS 3 meseca posle th</b>	<b>N</b>	<b>Kvalitet života posle th</b>	<b>p</b>
Ukupno	54	0,47	<0,01**
Grupe			
LLLT	31	0,48	<0,01**
NSAID	23	0,37	0,089
<b>VAS pre terapije</b>	<b>N</b>	<b>Funkcionalno ograničenje posle terapije</b>	
Ukupno	54	0,24	0,086
Grupe			
LLLT	31	0,38	0,036
NSAID	23	0,02	0,932
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Fizički bol posle th</b>	
Ukupno	54	0,44	0,001**
Grupe			
LLLT	31	0,38	0,036*
NSAID	23	0,49	0,019*
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Psihološka nelagodnost</b>	
Ukupno	54	0,41	0,002**
Grupe			
LLLT	31	0,42	0,02*
NSAID	23	0,35	0,105
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Fizička ometenost</b>	
Ukupno	54	0,42	0,002**
Grupe			
LLLT	31	0,42	0,018*
NSAID	23	0,44	0,036
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Psihološka ometenost</b>	
Ukupno	54	0,27	0,049
Grupe			
LLLT	31	0,32	0,08
NSAID	23	0,10	0,65
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Socijalna ometenost</b>	
Ukupno	54	0,23	0,099
Grupe			
LLLT	31	0,24	0,195
NSAID	23	0,184	0,402
<b>VAS pre terapije</b>		<b>Hendikep</b>	
Ukupno	54	0,36	0,007**
Grupe			
LLLT	31	0,34	0,064
NSAID	23	0,39	0,07

\*<0,05, \*\*<0,01, th-terapija



Dobijeni rezultati multiple linearne regresione analize pokazuju usku odnosno značajnu povezanost jačine bola i ocene kvaliteta života. Dobijeni rezultati pokazuju da se kvalitet života kod ispitanika poboljšava sa smanjenjem bola. Rezultati koeficijenta iz multiple linearne regresije pokazuju da sa smanjenjem bola za jednu jedinicu po VAS skali povećava skor kvaliteta života za 0,2 (Tabela 5.25).

Tabela 5.25. Multipla linearna regresija-sagledavanje uticaja različitih faktora na ukupan kvalitet života

	B	Standardna greška	P
Starost	0,1	0,05	0,253
Pol	1,1	2,61	0,677
VAS posle 3 meseca	0,2	0,06	0,002

### 5.7 Analiza aktivnosti $\alpha$ -amilaze i koncentracije kortizola u salivi

Deskriptivni parametri za vrednosti amilaze i kortizola pre i posle primenjene terapije dati su Tabeli 5.26 i 5.27.

Tabela 5.26. Deskriptivni parametri za vrednosti amilaze pre terapije i posle primenjene terapije

Hormon	n (%)	AS± SD	Min.	Maks.
Amilaza ukupno-pre primenjene terapije	19	47541,74±56336,19	807	257500
Amilaza ukupno-posle primenjene terapije	15	46343,53±57711,01	1324	245927

Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima amilaze pre u odnosu na prosečne vrednosti amilaze posle primenjene terapije ( $Z=-0,341$ ,  $p=0,733$ ).

Tabela 5.27. Deskriptivni parametri za vrednosti kortizola pre terapije i posle primenjene terapije

Hormon	n (%)	AS± SD	Min.	Maks.
Kortizol pre primenjene terapije	19	16,56±9,83	3,3	34,0
Kortizol posle primenjene terapije	15	12,13±8,28	4,5	27,6

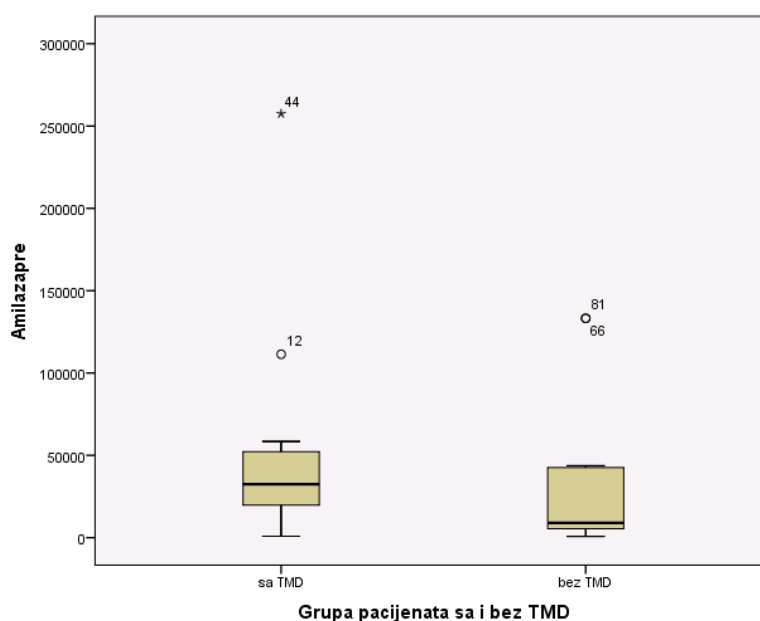
Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima kortizola, ukupno kod svih ispitanika pre primenjene terapije u odnosu na prosečne vrednosti kortizola posle primenjene terapije ( $Z=-1,35$ ,  $p=0,177$ )

Osobe sa TMD su incijalno, pre primene terapije imale veći nivo aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze u odnosu na osobe bez TMD ( $Z=-2,38$ ,  $p=0,017$ ), dok za nivo kortizola nije utvđena statistički značajna razlika kod osoba sa odnosno bez TMD ( $Z=-0,71$ ,  $p=0,478$ )(Tabela 5.28, Grafikoni 5.13 i 5.14).

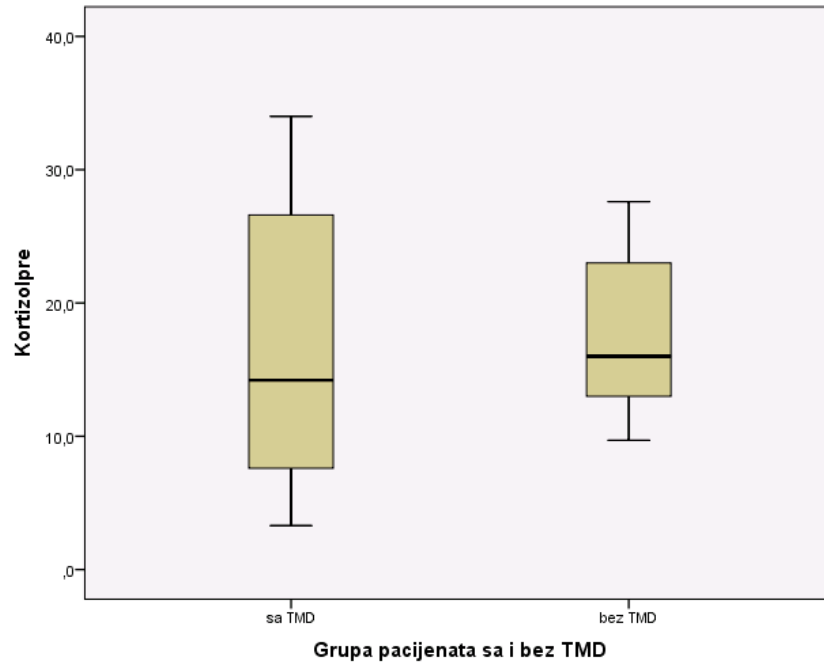
Tabela 5.28. Vrednosti salivarne  $\alpha$ -amilaze (U/l) i kortizola (nmol/l) pre primene terapije kod osoba sa i bez TMD

Hormon	n (%)	AS $\pm$ SD	Min.	Maks.	Z*, p
Amilaza kod osoba bez TMD pre primenjene terapije	22	26528,82 $\pm$ 37626	720	133232	
Amilaza kod osoba sa TMD pre primenjene terapije	19	47541,74 $\pm$ 56336,19	807	257500	$p=0,017$
Kortizol kod osoba bez TMD pre primenjene terapije	22	18,17 $\pm$ 6,38	9,7	27,6	
Kortizol kod osoba sa TMD pre primenjene terapije	19	16,56 $\pm$ 9,83	3,3	34,0	$p=0,478$

\*Man-Withey U test



Grafikon 5.13. Box-plot vrednosti amilaze u dve grupe ispitanika: sa i bez TMD pre primene terapije



Grafikon 5.14. Box-plot vrednosti kortizola u dve grupe ispitanika: sa i bez TMD pre primene terapije

## 6. DISKUSIJA

### 6.1 Diskusija raspodele ispitanika u odnosu na pol

Literaturni podaci ukazuju da je u kliničkoj populaciji učestalost simptoma i znakova TMD bar dvostruko veća u osoba ženskog pola (13, 14, 25, 187-190).

Rezultati analize raspodele TMD među polovima u našem istraživanju ukazuju da je učestalost pojave simptoma i znakova TMD u ispitivanoj populaciji bila 8 puta veća u osoba ženskog pola nego u osoba muškog pola. Od 63 ispitanika koji su bili obuhvaćeni ovim istraživanjem, 7 ispitanika (11,1%) je bilo muškog pola.

*Fricton* je 1991. godine takođe uočio 8 puta veću zastupljenost osoba ženskog pola u kliničkoj populaciji (188). Slične rezultate iznosi i *Đorđević*, 2012. godine, koji u svojoj studiji pronalazi 6 puta češću zastupljenost TMD kod žena (189). *Huang* i saradnici 2002. godine pronalaze oko četiri puta veću učestalost artralgijske u TMZ i skoro pet puta veću učestalost miofascijalnog bola kod žena (2). Studija *Manfredini* i saradnika iz 2004. godine sprovedena u Italiji ukazala je da u toj populaciji žene oboljevaju tri ipo puta češće od muškaraca (190). Rezultati prvih studija sprovedenih u okviru projekta “Prospektivna evaluacija orofacijalnog bola i procena rizika” (“*Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assessment*” - *OPPERA*) potvrdile su tri puta veću učestalost TMD kod žena (187). Međutim, kasnije objavljene studije koje sumiraju prikupljenje podatke ukazuju da stopa TMD nije značajno veća kod žena u poređenju sa muškarcima. Naime, u periodu od 6 meseci od momenta nastanka TMD, simptomi se zadržavaju kod 61% žena i 41% muškaraca (71). Smatra se da su nalazi veće učestalosti TMD kod žena zapravo posledica prirode studija preseka, koje samo u jednom momentu mere zdravstveni status, i stoga češće registruju slučajeve kod kojih simptomi i znaci oboljenja duže traju nego incidence slučajeva gde simptomi brže prolaze. Slično tome, ni *Pow* i saradnici 2001. godine u kineskoj populaciji ne pronalaze razliku u čestalosti TMD između polova (191).

Postoje i drugi stavovi po pitanju nalaza veće učestalosti TMD kod žena. *Bush* i saradnici 1993. godine iznose argument da se veća zastupljenost žena koje oboljevaju od TMD može objasniti njihovom većom svesnošću o zdravstvenom stanju i zainteresovanošću za simptome, u poređenju sa muškarcima (192). I *Fricton* smatra da

je visoka zastupljenost TMD kod žena posledica veće odgovornosti žena prema sopstvenom zdravlju i češćim posetama lekaru (188).

*Berkley*, 1997. godine u svojoj studiji analizira razlike u doživljavanju bola između polova i iznosi da žene češće od muškaraca prijavljuju višestruke bolove u različitim regionima tela (193). Bolovi variraju u zavisnosti od hormonalnog statusa žena i muškaraca, ali bez jasne osnove po kojoj variraju. Treba imati u vidu da postoje i suštinske razlike među individuama koje doživljavaju bol, kao i u načinu na koji ga izražavaju, načinu na koji se suočavaju i reaguju na bol. Isto tako, *Berkley* ističe da su iste razlike prisutne i među osobama koje mere intenzitet bola, direktno utičući na izbor i način sprovođenja merenja i izbora terapijskog modaliteta.

Literaturni podaci ukazuju i na to da žene koje upotrebljavaju suplemente estrogena ili oralne kontraceptive, češće traže pomoć u tretmanu TMD (5). *Melzack*, 2001. godine ističe da su razlike među polovima u doživljavanju bola povezane sa promenama u lučenju polnih hormona tokom godina (98). Faza menstrualnog ciklusa i reproduktivni status utiču na ocenu bola. Estrogen povećava lučenje perifernih citokina, kao što je gama-interferon, koji dalje povećava lučenje kortizola. Kortizol je esencijalni hormon koji omogućava preživljavanje, obezbeđujući potreban nivo glukoze za adekvatan i brz odgovor organizma na povredu, oštećenje ili opasnost (194). Međutim, kortizol ima i potencijalno štetno dejstvo ukoliko je lučenje povećano tokom dužeg vremenskog perioda, jer razara proteine u mišićima i inhibira metabolizam kalcijuma u kostima. Dugo povišene vrednosti kortizola stoga mogu dovesti do miopatije, mišićne slabosti, zamora i dekalifikacije kostiju. Ovo može objasniti zašto više žena nego muškaraca, pati od hroničnih bolova kao i od bolnih autoimunih bolesti (98).

## **6.2 Diskusija raspodele ispitanika u odnosu na kliničke parametre TMD**

U okviru našeg istraživanja kao metoda za dijagnostiku TMD upotrebljen je RDC/TMD protokol (17). S obzirom na to da su ispitivanu populaciju u ovom istraživanju činili pacijenti koji su tražili pomoć u lečenju TMD, na osnovu dobijenih rezultata ne možemo vršiti procenu učestalosti TMD u opštoj populaciji.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju različitu učestalost pojave pojedinih podgrupa u okviru TMD. Od 63 pacijenta sa znacima i simptomima TMD, 42 ispitanika

(66,7%) imalo je mišićnu disfunkciju (miofascijalni bol bez ili sa ograničenim otvaranjem usta), 9 ispitanika (14,3%) zglobnu disfunkciju (artralgija), a kod 12 ispitanika (19%) je dijagnostikovana kombinovana zglobno-mišićna disfunkcija.

Rezultati naše studije u skladu su sa rezultatima meta-analize koju su sproveli *Manfredini* i saradnici 2011. godine, koja je uključila 15 studija u kojima je kao dijagnostički kriterijum upotrebljen RDC/TMD, obuhvatajući 3463 ispitanika sa TMD (25). Rezultati ove studije ukazuju da kod najvećeg broja ispitanika kliničke populacije dijagnostikovana miofascijalni bol (sa ili bez ograničenog otvaranja usta) sa zastupljenošću od 45,3%. Najzastupljenija dijagnoza bila je Ia (miofascijalni bol bez ograničenog otvaranja usta) – 34% ispitanika od ukupno 2,351 ispitanika, zatim IIa (dislokacija zglobnog diskusa sa redukcijom) – 41,5% ispitanika od ukupno 824 ispitanika i IIIa (artralgija) – 34,2% ispitanika od ukupno 824 ispitanika. Ista studija beleži učestalost poremećaja u opštoj populaciji do 13% za miofascijalni bol, do 16% za dislokaciju diskusa i do 9% za inflamatorno-degenerativna oboljenja TMZ (25).

Suprotno našim rezultatima, koji ukazuju na najveću učestalost bola mišićnog porekla, u studiji *Slade* i saradnika iz 2011. godine samo 10% ispitanika sa TMD je imalo isključivo artralgiju i 5% ispitanika isključivo mijalgiju, dok je kod preostalih ispitanika registrovano prisustvo bola i u TMZ i u mastikatornim mišićima (187). *Đorđević* takođe navodi da je od 44 pacijenta ispitivane kliničke populacije sa TMD, 50% imalo kombinovanu mišićno-zglobnu disfunkciju, 34,1% ispoljavalo je simptome zglobne disfunkcije, bez obzira na mogućnost redukcije kondila ili stepen otvaranja usta, a 15,1% simptome i znake mišićne disfunkcije, bez obzira na stepen otvaranja usta (189).

Na razlike u učestalosti i distribuciji ispitanika u odnosu na podgrupe TMD, pored dijagnostičkog kriterijuma, svakako utiču i starostne karakteristike ispitivane populacije. Poznato je da se TMD najčešće dijagnostikuju u populaciji starosti od 20-40 godina, a da se ređe javljaju kod adolescenata i starijih ljudi. Takođe, poremećaji kondilno-diskusnog kompleksa najčešći su u periodu oko 30. godine, a inflamatorno-degenerativna oboljenja kod ispitanika starosti 50 i više godina (195). Prosečna starost ispitivane populacije u našoj studiji bila je oko 45 godina u grupi lečenoj LLLT i oko 38,5 u grupi lečenoj NSAID, što donekle objašnjava nešto manju učestalost inflamatornih oboljenja TMZ u našem uzorku.

Dijagnostika bruksizma u našoj studiji vršena je na osnovu upitnika. Od ukupno 63 ispitanika, 32 (50,1%) ispitanika je prijavilo da stiska zube u budnom stanju ili tokom spavanja, dok je 31 ispitanik (49,1%) negirao prisustvo simptoma i znakova bruksizma. Svakako, treba imati u vidu da ovakav dijagnostički metod nije pouzdan i da je za definitivnu dijagnostiku bruksizma prema *Lobbezzo* i saradnicima, 2013. godine, potrebno sprovesti detaljan klinički pregled u cilju detekcije bruksofaseta kao i polisomnografiju u cilju detekcije učestalosti epizoda bruksizma (196). U našoj studiji nije uočena značajna razlika u uspešnosti terapijskog ishoda između ispitanika koji su prijavili prisustvo bruksizma i onih koji su negirali njegovo prisustvo.

Parafunkcijske aktivnosti i navike, poput stiskanja i škripanja zubima i grickanja usne uobičajane su, ali se smatra da ne dovode do nastanka simptoma i znakova TMD (39). Neki autori navode da se parafunkcijske aktivnosti mogu smatrati inicirajućim ili perpetuirajućim faktorima za nastanak pojedinih podgrupa TMD, pronalazeći povezanost između parafunkcijskih navika i TMD mišićnog i zglobno-mišićnog porekla (40). Međutim, pronađena povezanost u navedenoj studiji je bila slaba, a nekoliko studija dovodi u pitanje uticaj bruksizma na nastanak simptoma TMD. *Pulinger* i saradnici još 1993.godine navode da u njihovoj studiji nije uočena razlika u stepenu atricije zuba kao posledica bruksizma između ispitanika sa i bez simptoma i znakova TMD (42). Još jedna studija navodi da je kod 90% ispitanika sa TMD registrovano prisustvo minimum 2 bruksofasete, ali i da je u grupi ispitanika bez znakova i simptoma TMD kod 77% ispitanika takođe registrovano prisustvo minimum 2 bruksofasete (31).

Prilikom definisanja hroničnog bola, kao kriterijum u našem istraživanju uzet je prag od 6 meseci, u skladu sa preporukama Internacionalne asocijacije za izučavanje bola (*International Association for the Study of Pain – IASP*) (197). Od ukupno 63 ispitanika, 29 ispitanika (46%) prijavilo je bol koji je trajao manje od 6 meseci, dok je 34 ispitanika (54%) prijavilo da se bol pojavio pre više od 6 meseci. U našoj studiji nije uočena značajna razlika u uspešnosti terapijskog ishoda u odnosu na trajanje bola. U studijama koje su ispitivale efekte LLLT kod pacijenata sa TMD retko se navodio parametar koji se odnosi na trajanje bola. Jedna od retkih je studija *Salmos-Brito* i saradnika, 2013. godine, koji su zaključili da se LLLT može smatrati alternativnim ili dodatnim terapijskim modalitetom u redukciji akutnog i hroničnog bola kod TMD, naglašavajući da se kod pacijenata sa akutnim bolom može očekivati uspešniji ishod.

### **6.3 Diskusija metodološkog postupka i izbora terapijskih protokola**

Savremeni koncept terapije temporomandibularnih disfunkcija podrazumeva različite modalitete koji se najčešće primenjuju istovremeno ili sukcesivno. Terapija je jednim delom usmerena na smanjenje bola i inflamacije u TMZ, odnosno mastikatornim mišićima, čime se poboljšava funkcija orofacijalnog sistema i sprečava dalji razvoj poremećaja, a drugim delom na otklanjanje etioloških faktora koji su doveli do nastanka poremećaja (7, 198, 199). Terapijski modaliteti obuhvataju medikamentoznu terapiju, fizikalnu terapiju (LLLT, LED, ultra-zvučna terapija, TENS, fizičke vežbe), okluzalnu terapiju, hiruršku terapiju, kao i bihevioralnu i psihoterapiju (3, 7). Prioritet u terapijskom postupku daje se neinvazivnim procedurama, izbegavajući ireverzibilne metode poput hirurške terapije i okluzalnog usaglašavanja postupkom selektivnog brušenja zuba.

Ovo je prva studija koja je sprovedena unutar domaće populacije, a koja ispituje efekte LLLT na redukciju simptoma i znakova TMD. Istraživanje je bilo usmereno na pronalaženje adekvatnog terapijskog modaliteta u terapiji TMD koji treba da bude efikasan, neinvazivan, dostupan i povoljan, kako u smislu komfora za pacijente tako i u finansijskom smislu. Poseban značaj ogleđao se u pronalaženju optimalnog terapijskog protokola i njegovog uključenja u kliničku praksu, kao i u mogućnosti primene fizikalne terapije laserom male snage kod pacijenata sa bolom kod kojih je kontraindikovana medikamentozna terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.

#### **6.3.1 VAS skala kao instrument merenja intenziteta bola**

Važan aspekt evaluacije terapijskog ishoda u lečenju hroničnog bola jeste klinički značaj promene skora na skalama bola koji se registruje posle primene terapijskog postupka (200). U analiziranju podataka dobijenih tokom kliničkih ispitivanja, utvrđivanje statističke značajnosti i intervala poverenja ocene bola od strane ispitanika kao odgovora na terapiju je ključni korak. Međutim, statistička značajnost je odraz veličine i varijabilnosti efekta, kao i veličine uzorka, tako da statistički značajno poboljšanje može odražavati promenu koja je klinički potpuno beznačajna. U zavisnosti od veličine uzorka, samo nekoliko osoba sa izrazitim poboljšanjem u terapijskoj grupi



mogu dramatično povećati ukupno prosečno poboljšanje unutar grupe, čak i ako su drugi ispitanici u istoj grupi pokazali malo poboljšanje ili čak pogoršanje stanja. Iz tog razloga, preporuka je da se utvrđivanje statističke značajnosti mora dopuniti uzimanjem u obzir i klinički značajne promene u evaluaciji terapijskog ishoda (200, 201). Takve informacije omogućavaju poređenje uticaja različitih tretmana na simptome oboljenja, funkcionisanje, blagostanje i sveobuhvatnu ocenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem. *Dworkin* i saradnici 2008. godine upotrebljavaju termin "klinički značajno" ne samo da bi istakli razliku između klinički značajne promene i onih koje su statistički značajne, već i da bi naglasili da promene treba da budu značajne i važne za pacijente (200). Iako procenu kliničkog značaja mogu, osim pacijenata, mogu vršiti i kliničari i drugi predstavnici društva poput institucija koje finansiraju lečenje, u oceni hroničnog bola najznačajnija je procena samog pacijenta.

U kliničkim ispitivanjima dizajniranim za procenu efikasnosti terapije hroničnih bolova, primarna analiza efikasnosti obično podrazumeva procenu smanjenja intenziteta bola (202). Sve veća pažnja u istraživanjima posvećuje se identifikaciji veličine smanjenja intenziteta bola na skalama, koja bi predstavljala značajnu korist od terapije bolnih stanja.

Nekoliko studija je ispitivalo značaj promena merenim na numeričkim skalama bola (ocene od 0 do 10) kod pacijenata sa hroničnim bolom. U najvećoj od ovih studija, *Farrar* i saradnici, 2001. godine analizirali su podatke 10 kliničkih ispitivanja u kojima je 2.724 pacijenata sa bolnom dijabetičkom neuropatijom, postherpetičnom neuralgijom, bolovima u leđima, fibromijalgijom ili osteoartritisom vršilo procenu efikasnosti terapijskog tretmana na numeričkoj skali (numeric rating scale - NRS) pre i nakon lečenja, i na sedmostepenoj kategornoj skali opšteg utiska promena (rangirano od "veoma veliko poboljšanje" do "veoma veliko pogoršanje") posle lečenja. Smanjenje intenziteta bola nakon terapije za dva poena ili 30% bilo je povezano sa ocenom pacijenata izraženom kao "veliko poboljšanje"(203). Ovi pragovi nisu se razlikovali u zavisnosti od dijagnostičke grupe, trajanja istraživanja, dizajna studije (placebo vs terapija) ili demografskih karakteristika ispitanika. Smanjenje u iznosu od 4 poena na skali ili od 50% bilo je povezano sa ocenom pacijenta izraženom kao "veoma veliko poboljšanje".

Vizuelno analogna skalu (VAS) upotrebljavala se u nekim studijama za ispitivanje kliničke značajnosti promena intenziteta hroničnog bola. Ove studije pružaju dodatnu podršku za generalizaciju nalaza da smanjenje intenziteta bolova pojedinaca od oko 1 cm (ili 1 poen) ili 15% do 20% predstavlja "minimalnu" ili "malu" promenu, (204-207) dok je smanjenje od 2 do 2,7 poena ili 30% do 41% više značilo pacijentima, na primer, eliminisanje potrebe za analgeticima (208). Na osnovu rezultata navedenih istraživanja predložene su referentne vrednosti za procenu veličine promene intenziteta bola i upoređivanje rezultata različitih kliničkih studija ili različitih grupa unutar istog istraživanja. Smanjenje hroničnog intenziteta bola kod pojedinaca od najmanje 10% do 20% smatra se minimalno značajnim kliničkim promenama. Smanjenje intenziteta bola od 30% smatra se odrazom umerene klinički značajne razlike, dok se smanjenje intenziteta bola hroničnog od 50% i više smatra značajnim poboljšanjem odnosno odrazom klinički značajne razlike. Preporuka je da se procenat pacijenata sa takvom ocenom poboljšanja bola prijavljuju u kliničkim ispitivanjima koja ispituju efekte terapije na hronični bol. Svakako, na uspešnost terapijskog ishoda utiču i početne vrednosti bola, psihološke karakteristike ispitanika, uspešnost prethodno primenjenih terapijskih modaliteta. Efektivnost se procenjuje i na osnovu odnosa efekata terapije i visine troškova primene terapije. Takođe, važan faktor je održivost postignutog efekta. Kada je u pitanju hroničan bol, ističe se da je nekada smanjenje intenziteta bola u manjem procentu koje traje godinama značajniji klinički efekat nego smanjenje intenziteta bola u većem procentu koje traje samo nekoliko meseci (200).

Najveći broj studija o efektima LLLT kod pacijenata sa TMD upotrebljavalo je VAS skalu za ocenu intenziteta bola, ali su rezultati izražavani kroz utvrđivanje statističke značajnosti upotrebom srednjih vrednosti ili rangova, u zavisnosti od raspodele podataka.

U našem istraživanju upotrebili smo VAS skalu za ocenu intenziteta bola i uspešnost terapijskog ishoda rangirali smo od „neuspeha“ (<30 % smanjenja intenziteta bola merenog pre i posle terapije), preko „umerenog poboljšanja“ (30-50% smanjenja intenziteta bola) do „znatnog poboljšanja“ (>50% smanjenja intenziteta bola), u skladu sa ustanovljenim preporukama (*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials - IMMPACT*) (200). Uspešnim terapijskim ishodom smatralo se svako poboljšanje preko 30% i svi ispitanici kod kojih je registrovan

uspešan terapijski ishod, praćeni su u periodu od 3 meseca po završetku terapije. Istovremeno, vršeno je i poređenje srednjih vrednosti intenziteta bola između grupa ispitanika, kao i unutar grupa, u svim momentima merenja.

### **6.3.2 Diskusija protokola terapije laserom male snage**

LLLT primenjuje se u terapiji razlićitih muskulo-skeletnih poremećaja, poput osteoartritisa, tendinitisa, epikondilitisa, miofascijalnog bola, akutnog i hronićnog bola u vratu i donjem delu leđa, fibromialgije itd. (209-214). S obzirom na to da je patofiziologija bola u svim skeletnim mišićima i zglobovima slićna, osamdesetih i devedesetih godina 20. veka započelo se sa ispitivanjima efekata LLLT i u terapiji oboljenja maksilofacijalne regije i TMD (215-217). Iako su rezultati dosadašnjih istraživanja nekonzistentni, sve više pažnje u istraživanjima pridaje se pronalaženju adekvatnih karakteristika zraćenja i metoda primene LLLT koji daju pozitivne efekte u redukciji bola i poboljšanju funkcije orofacijalnog sistema.

Plan istraživanja u okviru doktorske disertacije postavljen je u skladu sa preporukama Svetske asocijacije za laseroterapiju (*World Association for Laser Therapy - WALT*), u okviru kojih se navodi da svaka klinićka studija koja ispituje efekte LLLT treba kao kontrolnu grupu da ukljući placebo ili neki od referentnih terapijskih tretmana (186). Formirane su dve grupe ispitanika – jednoj grupi je propisana LLLT, a drugoj terapija NSAID kao referentni terapijski tretman u kontroli bola kod pacijenata sa TMD.

Protokol terapije postavljen je u skladu sa literaturnim podacima. Odabran je laser infracrvenog spektra, s obzirom na to da laserski zraci infracrvenog spektra dublje penetriraju u tkiva od laserskih zraka crvenog spektra (218). U skladu sa propisanim optimalnim dozama koje propisuje *WALT* za regiju temporomandibularnog zgloba, primenjena je energija u iznosu od 4,2J po taćki (219). Dosadašnje studije na animalnim modelima ukazale su da doze koje se kreću u ospegu od 0.4-19J redukuju nivo prostagladina u zglobnim kapsulama (220).

Dinamika poseta u dosadašnjim studijama se razlikuje. *WALT* (219) preporučuje svakodnevnu primenu LLL tokom dve nedelje ili primenu tri puta nedeljno tokom 3-4 nedelje. U našem istraživanju primenili smo protokol koji kombinuje pomenute dinamike. Odućili smo se za primenu poseta tri puta nedeljno, uz pretpostavku da ova

dinamika može obezbediti veću redovnost u dolascima. Prve tri posete zakazivale su se tri dana za redom. Takođe, povećali smo broj poseta na 15, u cilju postizanja efekata koji bi u dužem vremenskom periodu bili stabilniji.

### **6.3.3 Diskusija protokola terapije NSAID**

Da bismo poredili efikasnost terapije LLLT sa terapijom lekovima u redukciji bola kod TMD, u našem istraživanju formirali smo terapijsku grupu ispitanika kojoj je ordiniran lek iz grupe NSAID.

NSAID su lekovi izbora u terapiji akutnog i hroničnog bola kod TMD. Najčešće upotrebljavani lekovi iz ove grupe su naproksen, ibuprofen i diklofenak iz grupe neselektivnih inhibitora COX, i celekoksib iz grupe selektivnih COX-2 inhibitora.

Specifičnost NSAID jeste da analgetičko dejstvo ostvaruju i u nižim dozama, dok je za postizanje antiinflamatornog dejstva, koje je osnov u terapiji muskuloskeletnih poremećaja, potrebno ordinirati više doze u kontinuitetu. Naime, NSAID iskazuju efekat „tavanice“, što znači da se u jednom momentu dostiže maksimalni analgetički efekat i da se daljim povećanjem doze on ne može povećati (105). Doza ibuprofena pri kojoj se ostvaruje efekat „tavanice“ iznosi 400mg (221, 222). Povećanjem doze i kontinuiranim uzimanjem lekova u vremenskom periodu od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, postiže se antiinflamatorni efekat, ali se povećava i mogućnost nastanka neželjenih efekata.

Preporučene antiinflamatorne doze ibuprofena kreću se do 3200mg dnevno (221). Međutim, pojedina istraživanja su ukazala da se „više doze“ ibuprofena (2400mg dnevno) u odnosu na „niže doze“ (1200mg dnevno) nisu pokazale efikasnijim u smanjenju bola i poboljšanju funkcije kod pacijenata sa osteoartritisom, dovodeći u pitanje rutinsku primenu „visokih“ antiinflamatornih doza NSAID, s obzirom na neželjene efekte koje izazivaju (223, 224). U lečenju bolnih TMD preporučene doze su 1200mg dnevno (225). U studiji Đorđevića (189), 2012. godine takođe je potvrđeno pozitivno dejstvo „nižih doza“ ibuprofena (400mg dva puta dnevno na 12 sati) na redukciju bola kod ispitanika sa bolnim TMD.

Kako bismo sveli na minimum mogućnost nastanka neželjenih efekata NSAID, u našem istraživanju ordinirane su „niže doze“ ibuprofena (prva tri dana 1200mg,

3x400mg na 8 sati, preostalih 11 dana 800mg, 2x400mg na 12 sati). Takođe, ordiniran je i lek iz grupe inhibitora protonske pumpe, u cilju zaštite gastrointestinalnog trakta.

#### **6.4 Diskusija intenziteta bola u odnosu na primenjene terapijske modalitete**

Terapija laserom male snage je predmet mnogih skorašnjih istraživanja, dok je naša studija prva koja ispituje efekte LLLT na redukciju simptoma i znakova TMD u domaćoj populaciji.

Zaključak većine meta analiza i preglednih radova je da je usled različitosti primenjenih protokola, različitih karakteristika laserskog zračenja i doza koje su primenjivane u studijama, teško porediti rezultate istraživanja i doneti jedinstven zaključak. *Petrucci* i saradnici 2011. u svom preglednom radu sugerišu da su neophodna dalja istraživanja na polju primene LLLT u lečenju TMD, s obzirom na to da do tada nije bilo čvrstih dokaza koji bi potvrdili efikasnost LLLT u lečenju hroničnog bola kod pacijenata sa TMD (226). *Melis* i saradnici, 2012. godine zaključili su da je LLLT efikasnija u lečenju TMD zglobnog nego mišićnog porekla (227). Skorašnja meta analiza *Chen* i saradnika ukazala je da LLLT ima ograničene analgetičke efekte, ali da može doprineti poboljšanju funkcije orofacijalnog sistema (228). Moglo bi se reći da se ne može doneti opšti zaključak o efektima LLLT na simptome i znake TMD, već o efektima primene određenih protokola koji podrazumevaju primenu adekvatno usklađenih karakteristika laserskog zračenja, doze zračenja, broja i dinamike poseta.

U našem istraživanju ispitivali smo efekte poluprovodničkog galijum-aluminijum-arsenid lasera male snage, talasne dužine 780nm, poredeći ih sa efektima terapije NSAID.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na pozitivan efekat primenjenog protokola LLLT u redukciji bolnih simptoma TMD. Utvrđeno je prisustvo statistički značajne razlike u intenzitetu bola merenog pre i posle primenjenih terapijskih modaliteta u obe grupe ispitanika. Takođe, između grupa ispitanika lečenih LLLT odnosno NSAID nije uočena statistički značajna razlika u uspešnosti terapijskog ishoda posmatrano u odnosu na procenat smanjenja intenziteta bola merenog pre i posle terapije, što ukazuje da je primenjeni protokol LLLT efikasan u redukciji bola i da bi mogao biti predložen kao adekvatan terapijski postupak u lečenju bolnih TMD. Naime, u grupi ispitanika

lečenih LLLT 91,4% ispitanika prijavilo je smanjenje intenziteta bola veće od 30%, a u grupi ispitanika lečenih NSAID 82,1% ispitanika. U obe ispitivane grupe, više od 70% ispitanika prijavilo je smanjenje intenziteta bola veće od 50%, koje se smatra znatnim poboljšanjem sa kliničkog aspekta (200). Takođe, nije uočena ni statistički značajna razlika između grupa ispitanika u prosečnim vrednostima intenziteta bola merenog pre i posle terapije.

I *Marini* i saradnici su 2010. godine poredili efekte LLLT sa efektima farmakoterapije NSAID i takođe potvrdili pozitivne analgetičke efekte LLLT (229). Međutim, rezultati njihove studije ukazuju da je kod ispitanika lečenih LLLT registrovana statistički značajno veća redukcija bola nego kod ispitanika lečenih NSAID. Ova razlika mogla bi biti posledica različite dinamike poseta tokom terapije LLLT. Protokol primenjen u našem istraživanju obuhvatao je ukupno 15 poseta raspoređenih u 5 nedelja, tri puta nedeljno, dok su *Marini* i saradnici primenili dinamiku od 10 poseta u periodu od dve nedelje, 5 dana uzastopno tokom jedne nedelje. Naša pretpostavka je da učestalije posete, posredstvom kumulativnog efekta, pojačavaju dejstvo LLLT. Još jedna studija koja je poredila efekte LLLT i farmakoterapije naproksenom kod ispitanika sa miofascijalnim bolom, takođe ukazuje da je LLLT bila efikasna u redukciji intenziteta bola i povećanja opsega bezbolnog otvaranja usta, dok poboljšanje nije uočeno u grupi ispitanika lečenih naproksenom (135).

Nekoliko studija poredilo je efekte LLLT sa drugim terapijskim modalitetima. Skorašnja studija ukazala je da je LLLT jednako efikasna u smanjenju miofascijalnog bola, kao i okluzalni splint (230).

U našem istraživanju, svi ispitanici kod kojih je registrovan značajan terapijski uspeh praćeni su u periodu od tri meseca od momenta završetka terapije, a u cilju evaluacije postojanosti efekata primenjenih terapijskih modaliteta. Rezultati analize ponovljenih merenja u obe grupe ispitanika ukazuju na tendenciju smanjenja intenziteta bola tokom perioda praćenja. Ovakvi rezultati delimično mogu biti posledica uobičajene fluktuacije simptoma TMD, što je posebno karakteristično za bol mišićnog porekla. Longitudinalna studija *Rammelsberg* i saradnika ukazala je da su se, od ukupno 165 ispitanika, kod 31% ispitanika simptomi i znaci miofascijalnog bola zadržali tokom pet godina, kod 33% ispitanika su nestali, dok je kod preostalih 36% ispitanika bio registrovan rekurentni tok oboljenja (79).

Slično našoj studiji, i drugi autori ispitivali su postojanost efekata LLLT. *Ahrari* i saradnici (131) 2014. godine vršili su evaluaciju efekata LLL talasne dužine 810nm kod ispitanika sa miofascijalnim bolom mesec dana po završetku lečenja i zaključili da su efekti koji se ogledaju u smanjenju intenziteta bola i povećanje opsega otvaranja usta ostali postojani u tom periodu. Neke od placebo kontrolisanih studija ukazale su da LLLT nije efikasnija od placeba (136, 137, 231, 232). Interesantno je da su *Moraes Maia* i saradnici registrovali redukciju bola i kod ispitanika lečenih LLLT i kod ispitanika koji su primili placebo, ali redukcija bola održala se u periodu od 30 dana samo u grupi podvrgnutoj LLLT (233). Suprotno tome, skorašnja studija *Magri* i saradnika pokazala je da nije bilo razlike u efektima aktivnog LLL odnosno placeba na smanjenje intenziteta bola merenog VAS skalom i senzornih i afektivnih komponenti bola (137). U obe grupe ispitanika uočeno je smanjenje intenziteta bola merenog na VAS skali, dok nije uočena razlika u senzitivnosti na bol merenog digitalnim algometrom. Rezultati su se održali u obe grupe ispitanika periodu od 30 dana, na osnovu čega autori zaključuju da LLLT nije efikasna u lečenju TMD.

Svakako, u daljim istraživanjima, bilo bi korisno produžiti period praćenja ispitanika, kako bi se u što većoj meri umanjio uticaj uobičajene fluktuacije simptoma TMD na rezultate. Skorašnja studija preživljavanja ukazala je na nisku stopu održanja efekata LLLT tokom 180 dana po završetku terapije (234).

U našem istraživanju, u grupi pacijenata lečenih LLLT rezultati analize ponovljenih merenja ukazuju na prisutnost statistički značajne razlike u intenzitetu bola merenog pre početka lečenja i posle svakog narednog merenja (posle pete/desete posete, neposredno po prestanku lečenja, dve nedelje i tri meseca po završetku terapije). Međutim, razlika u prosečnom intenzitetu bola merenog pre terapije i posle pete posete je u proseku manja od 30%, te se ne može smatrati klinički značajnom, iako je statistički značajna. Tek posle desete posete, kod ispitanika lečenih LLLT registrovana je razlika u intenzitetu bola koja se smatra klinički značajnom ( $\geq 30\%$ ), što posredno može ukazati na optimalan broj poseta u terapijskom protokolu. S obzirom na to da između intenziteta bola merenog posle desete i petnaeste posete nije uočena statistički značajna razlika, u daljim istraživanjima bi bilo interesantno porediti efekte protokola koji sadrže 10 odnosno 15 poseta, uzimajući u obzir kumulativne efekte LLLT, ali i procenat isključenja ispitanika iz studije usled neredovnih poseta tokom terapije LLLT. Tokom

našeg istraživanja, 5 ispitanika (12,5%) od ukupno 40 iz grupe ispitanika lečenih LLLT isključeno je iz studije zbog neredovnog dolaska na terapiju, što delom može biti posledica velikog broja zahtevanih dolazaka propisanih protokolom primenjenom u našem istraživanju. U studijama je retko prijavljivan broj ispitanika koji je isključen iz studije zbog neredovnog dolaska na terapiju. Slično našim rezultatima, u studiji *Ferreira* i saradnika, 2013. godine, od 53 ispitanika uključenih u studiju, 13 ispitanika (25,5%) je isključeno iz studije zbog neredovnih dolazaka ili svojevoljnog napuštanja studije (235).

Dosadašnje studije ispitivale su efekte LLLT na redukciju znakova i simptoma različitih podgrupa (entiteta) TMD. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da nije bilo razlike u efikasnosti primenjenih terapijskih modaliteta u odnosu na podgrupu TMD (mišićna, zglobna, kombinovana mišićno-zglobna disfunkcija). Iako je najveći broj ispitanika imalo mišićnu disfunkciju (42 tj. 66,7% ispitanika), oba terapijska modaliteta pokazala su se efikasna u preko 83% ispitanika u okviru svih podgrupa TMD. *Melis* i saradnici 2012. godine u svom preglednom radu obuhvatili su 14 studija (227). Šest od osam studija koje su ispitivale efikasnost LLLT na TMD zglobnog porekla, ukazalo je da se LLLT pokazala efikasnijom od placeba. Kada su u pitanju studije koje su ispitivale primenu LLLT na TMD mišićnog porekla, u jednoj o tri studije potvrđena je veća efikasnost LLLT u odnosu na placebo. Slično tome, u jednoj od tri studije u kojim je LLLT primenjivana i u regiji zgloba i mastikatornih mišića uočena je veća efikasnost LLLT u odnosu na placebo, ali samo u poboljšanju opsega otvaranja usta, lateralnih kretnji mandibule i smanjenju broja bolnih tačaka odnosno zona. Autori su na osnovu rezultata zaključili su da je LLLT efikasnija u lečenju TMD zglobnog nego mišićnog porekla, dok naši rezultati ukazuju da je protokol primenjen u našem istraživanju efikasan u smanjenju bola i mišićnog i zglobnog porekla.

Talaska dužina je jedan od značajnih parametara laserskog zraka koji se smatra najvažnijom karakteristikom koja utiče na penetraciju i apsorpciju laserskog zračenja u biloškim tkivima (236). Zraci većih talasnih dužina prodiru dublje u tkiva. Penetracija laserskih zraka infracrvenog spektra iznosi oko 3mm (218). Svakako, treba imati u vidu da dublja penetracija u tkiva ne podrazumeva i bolju efikasnost LLLT. Prvi zakon fotohemije ističe da “svetlost mora biti apsorbovana, kako bi proizvela efekat”. Dakle, samom penetracijom zraka u dublja tkiva bez apsorpcije ne može se ostvariti željeni



terapeutski efekat. Dubina tkiva takođe je faktor koji utiče na apsorpciju laserskog zračenja. Dubina zglobnih struktura kolena, prstiju i TMZ-a kreće se između 1,5 i 5mm.

U terapeutske svrhe se najčešće korsite laseri crvenog i infracrvenog spektra. Infracrveno zračenje karakteriše talasna dužina od preko 700nm, a crveno ispod 700nm. Stoga, infracrveni laserski zraci, iako bivaju apsorbovani i od strane površinskih tkiva, prodiru i dublje, te se preporučuju u terapiji lezija u dubljim tkivima. Suprotno tome, u lečenju superficijalnih lezija, preporučuju se laseri talasne dužine u okviru crvenog spektra.

Dosadašnje studije ispitivale su efekte lasera talasnih dužina od 632,8nm do 1064nm, a broj poseta se kretao od jednokratne primene do 20 poseta (228). Rezultati našeg istraživanja u skladu su sa rezultatima nekoliko studija koje su ispitivale efekte lasera talasne dužine 780nm kod pacijenata sa TMD (235, 237-239). Iako su parametri izlazne snage (70mW) i doze zračenja po tretiranoj tački (4,2J) bile iste u našoj studiji i u studiji *Carrasco* i saradnika iz 2009. godine, gustina energije odnosno primenjena doza, razlikovala se, iznoseći 16,8 J/cm<sup>2</sup> i 105 J/cm<sup>2</sup>, respektivno (161). U svojoj sledećoj studiji *Carrasco* i saradnici (240) ispitivali su efekte primene različitih doza zračenja: 25 J/cm<sup>2</sup>, 60 J/cm<sup>2</sup>, and 105 J/cm<sup>2</sup>, i rezultati su ukazali da nije bilo razlike u efektima LLLT u zavisnosti od primenjene doze. Suprotno tome, studija *Venancio* i saradnika negira pozitivne analgetičke efekte LLL talasne dužine u iznosu od 780nm (231). Ovi kontradiktorni rezultati mogli bi biti objašnjeni činjenicom da su *Venancio* i saradnici primenili protocol od samo 6 terapijskih poseta, uz izlaznu snagu od 30mW i 0.3J predate energije po tački, što je značajno manje nego u našem istraživanju i istraživanju *Carrasco* i saradnika. Kao što je već pomenuto, u našoj studiji nije zabeleženo klinički značajno smanjenje intenziteta bola nakon 5 terapijskih poseta.

Pored talasne dužine, važan parametar prilikom primene LLLT jeste i ukupan broj i dinamika poseta. U našoj studiji primenili smo ukupno 15 terapijskih poseta, 3 posete nedeljno tokom 5 nedelja, s tim što su prve tri posete bile zakazivane tri dana uzastopno, kako bi se postigao kumulativni efekat na samom početku terapije, a u skladu sa preporukama *Simunović* i saradnika, 1998. godine (212). Studija *Marini* i saradnika iz 2010. godine obuhvatila je ukupno 10 poseta tokom dve nedelje, po pet dana uzastopno tokom jedne nedelje (229), dok su se u većini drugih studija posete obavljale dva do tri puta nedeljno (231, 232, 237-239). Teško je porediti rezultate

studija na osnovu broja poseta, s obzirom na to da se drugi parametri, poput doze, talasne dužine, snage i protokola u studijama znatno razlikuju. Ipak, može se zaključiti da je, uz sve prednosti LLLT, jedan od važnih nedostataka taj da veći broj poseta može doprineti neredovnosti. Kao što je već pomenuto, u našem istraživanju 5 ispitanika (12,5%) od ukupno 40 iz grupe ispitanika lečenih LLLT isključeno je iz studije zbog neredovnog dolaska na terapiju. Sa druge strane, neophodnost u dolasku na terapiju omogućava terapeutu da prati pacijenta i da modifikuje mesto aplikacije laserskog zraka, s obzirom na to da se i lokacije tački najintenzivnijeg bola mogu tokom vremena menjati. Takođe, omogućen je bolji kontakt između terapeuta i pacijenta, koji svakako može uticati na ishod terapijskog postupka (95).

Iako rezultati naše studije ukazuju na pozitivne efekte primenjenog protokola LLLT, treba biti oprezan u tumačenju iz više razloga. Prvi nedostatak naše studije jeste da je bol procenjivan pomoću VAS skale, tako da rezultati u potpunosti zavise od ličnog odgovora pacijenta. U studiji nije upotrebljen metod za objektivizaciju intenziteta bola, poput merenja osetljivosti pomoću digitalnog algometra. Drugo, studija nije bila slepa, tačnije, ispitanici su znali kom terapijskom modalitetu su podvrgnuti. Takođe, nije uključena placebo grupa, u cilju ispitivanja prisustva placebo efekta terapije. Treće, u studiji su od pacijenata traženi podaci o trenutnom intenzitetu bola prilikom palpacije mišića ili lateralnih polova kondila u momentu merenja. Poznato je da intenzitet muskuloskeletnog bola značajno varira tokom vremena, toliko da u nekim danima bol može u potpunosti biti odsutan, dok je u nekim danima prisutan vrlo intenzivan bol. Ovakve varijacije mogu biti prisutne mesecima, a u skladu sa tim manjaju se i potrebe pacijenata za lečenjem. Jedno od glavnih pitanja koje se uvek postavlja jeste da li je smanjenje intenziteta simptoma TMD posledica uspešnosti terapije ili je u pitanju regresija simptoma povezana sa prirodnom fluktuacijom simptoma. Stoga je jedna od preporuka da se uspešnost terapijskog postupka vrši poređenjem grupa podvrgnutim terapiji i grupe ispitanika koji nisu podvrgavani bilo kakvoj terapiji, ali ovakve studije su vrlo retke (7). Još jedan nedostatak ogleda se različitom vremenskom okviru evaluacije rezultata. Naime, u ovom istraživanju terapija LLLT je trajala 5 nedelja, dok je terapija NSAID trajala dve nedelje, tako da se momenti evaluacije po završetku terapije i u periodu praćenja od tri meseca nisu poklapali. Sve navedeno treba imati u vidu prilikom tumačenja rezultata i u budućim istraživanjima težiti ka otklanjanju istih.

## 6.5 Diskusija funkcije orofacijalnog sistema u odnosu na primenjene terapijske modalitete

Poremećaj funkcije orofacijalnog sistema je uobičajeni klinički simptom povezan sa TMD (241). Najčešće se poremećaj funkcije ogleda u ograničenom opsegu otvaranja usta i ekscentričnih kretnji donje vilice praćenih bolom. Funkcionalna i psihosocijalna ograničenja nastaju i kao posledica bolom izmenjenog modela ponašanja usmerenog na izbegavanje ili odlaganje potencijalno štetnih situacija (242). Usvajanje ovakvog modela ponašanja direktno je povezano sa strahom od bola. Iako je kod hroničnih bolnih stanja izuzetno teško izbeći bol, moguće je izbeći situacije koje bi mogle isprovocirati ili uvećati intenzitet bola ili dovesti do ponovne povrede. Kako bi ostali u zoni komfora, pacijenti sa bolnim TMD često ograničavaju pokrete donje vilice u okviru opsega koji ne provocira ili ne pojačava intenzitet bola (7, 241).

Kao parametar procene funkcije orofacijalnog sistema odabrali smo opseg maksimalnog bezbolnog otvaranja usta, čije merenje predstavlja sastavni deo protokola RDC/TMD. Prosečne vrednosti opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta merenog pre terapije u obe grupe ispitanika bile su ispod 40mm, što se smatra ograničenim otvaranjem usta. Poređenje između jedinica posmatranja (*within-subjects*) i poređenje unutar grupa ispitanika ukazuju na statistički značajno povećanje opsega otvaranja usta merenog pre i posle terapije, nezavisno od primenjenog terapijskog modaliteta. U grupi pacijenata lečenih LLLT posle terapije prosečna vrednost je dostigla nivo normalnog opsega otvaranja (40mm i više) i ostala na tom nivou tokom perioda praćenja od tri meseca. U grupi pacijenata lečenih NSAID prosečna vrednost merena posle terapije bila je nešto manja od 40mm, ali su merenja tokom perioda praćenja ukazala na dostizanje nivoa normalnog otvaranja usta i u ovoj grupi ispitanika.

Slično našim rezultatima, *Ahrari* i saradnici su 2014. godine uočili da primena lasera talasne dužine 810nm kod pacijenata sa mišićnom TMD, pored toga što smanjuje intenzitet bola, ujedno povećava i opseg otvaranja usta (131). I rezultati placebo kontrolisane studije *Da Silva* i saradnika takođe ukazuju da LLLT kod pacijenata sa intrakapsularnim TMD povećava opseg otvaranja usta (239). *de Moraes Maia* i saradnici, 2014. godine ispitivali su efekte lasera na mastikatornu efikasnost i redukciju

bola, i zaključili da se kod ispitanika lečenih LLLT žvačna efikasnost značajno povećala, dok u placebo grupi taj efekat nije postignut, iako se intenzitet bola značajno smanjio (233). Suprotno ovom, rezultati studije *Carrasco* i saradnika ukazuju da je LLLT bila efikasnija od placeba u smanjenju intenziteta bola, ali da nije bilo razlike između ispitivanih grupa kada je u pitanju mastikatorna efikasnost (238).

## 6.5 Diskusija ocene kvaliteta života

Tokom poslednjih decenija, sve više pažnje u istraživanjima usmerava se na percepciju zdravlja od strane samih pacijenata. Kvalitet života pacijenata postaje jedan od najvažnijih parametara u proceni potreba pacijenta, kao i predviđanja i procene ishoda terapije TMD (175, 243). Pored mogućnosti nesmetanog obavljanja dnevnih aktivnosti, procena kvaliteta života obuhvata fizički, psihološki i socijalni aspekt funkcionisanja (244).

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju da TMD značajno utiču na svakodnevni život pacijenata. *Dahlström i Carlsson* u svojoj preglednoj studiji iz 2010. godine, obuhvatili su 12 studija koje su ispitivale kvalitet života kod pacijenata sa TMD (176). Sve obuhvaćene studije ukazale su na negativan uticaj TMD na kvalitet života, kao i da su intenzitet bola i ozbiljnost simptoma TMD imali značajan uticaj na kvalitet života.

Tokom sastanka *International RDC/TMD Consortium Network* sazvanog sa ciljem modifikacije RDC/TMD u dijagnostički kriterijum DC/TMD koji treba da nađe svoje mesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi, predloženo je da se u protokol uključi i instrument za procenu kvaliteta života povezanog sa oralnim zdravljem (245).

Instrument koji je predložen je bio OHIP-49, koji su 1994. razvili *Slade i Spenser* (181). U većini studija koje su ispitivale uticaj simptoma i znakova TMD na kvalitet života pacijenata upotrebljavan je upravo ovaj upitnik (176). U skladu sa preporukama *Van der Meulen* i saradnika (183) koji su ispitivali psihometrijske karakteristike skraćenih verzija OHIP upitnika (OHIP-14 i OHIP-5) kod pacijenata sa TMD, u našem istraživanju upotrebili smo OHIP-14 upitnik.

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju značajan uticaj TMD na kvalitet života. Slične vrednosti skorova na skali OHIP-14 upitnika kod ispitanika sa TMD iskazane su i

u studiji *Bayat* i saradnika (246) iz 2017. godine, studiji *Blanco-Aguilera* i saradnika (247) iz 2014. godine i studiji *Alajbeg* i saradnika (248) iz 2014. godine. Nešto niži skorovi u poređenju sa našim rezultatima, ali značajno veći u poređenju sa ispitanicima bez TMD, iskazani su u studiji *Barros* i saradnika (249) iz 2009. godine, i studiji *Almoznino* i saradnika (250) iz 2015. godine. Razlike u skorovima dobijenim u istraživanjima mogu se objasniti različitom težinom kliničke slike TMD, izraženošću psiholoških i socijalnih faktora i prisutnosti komorbiditeta. *Miettinen* i saradnici (251) 2012. godine ukazuju na značajnu povezanost depresije, somatizacije i smanjenja kvaliteta života ispitanika. *Almoznino* i saradnici navode da su prisutnost glavobolje i bola u drugim delovima tela, ograničen opseg otvaranja usta i lateralnih kretnji donje vilice, intenzitet bola i mišićne osetljivosti značajno povezani sa smanjenjem kvaliteta života merenog OHIP-14 upitnikom (250). U skladu sa tim, u našem istraživanju korelaciona analiza ukazuje na statistički visoko značajnu povezanost intenziteta bola i ukupnog skora na skali OHIP-14 u ispitanika sa TMD merenog pre početka terapije. Međutim, apsolutna vrednost koeficijenta korelacije koji iznosi 0,33 ukazuje na značajna odstupanja u doživljaju bola i njegove povezanosti sa ocenom kvaliteta života povezanog sa oralnim zdravljem u ispitivanom uzorku. U našem istraživanju nije ispitivana povezanost psihosocijalnih faktora na kvalitet života ispitanika, što ostaje kao preporuka za dalja istraživanja.

*Türp* i saradnici (197) 2007. godine u svom preglednom radu sprovedenom sa ciljem procene uticaja različitih terapijskih modaliteta na kvalitet života, ukazali su da su se farmakoterapija selektivnim COX-1 inhibitorom celekoksibom i farmakoterapija selektivnim inhibitrom preuzimanja serotonina polazala efikasnim u poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa TMD, dok hirurška terapija nije značajno poboljšala kvalitet života pacijenata. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da se skor na skali ocene kvaliteta života statistički značajno smanjio posle primene terapije, nezavisno od primenjenog terapijskog modaliteta. Dobijena je statistički značajna razlika prilikom poređenja skorova pre i posle terapije između jedinica posmatranja (*within-subjects*), kao i prilikom poređenja prosečnih vrednosti skorova (*mean-difference*). Statistički značajno smanjenje uočeno je i između skorova merenih pre i posle primene terapije na svih 7 subskala OHIP-14 upitnika. Slično našim rezultatima, *Alajbeg* i saradnici uočili su da je terapija stabilizacionim splintom značajno doprinela poboljšanju kvaliteta

života ispitanika sa TMD, takođe merenom na skali OHIP-14 upitnika (248). *Su i saradnici 2014. godine* ispitivali su efekte ubrizgavanja hijaluronske kiseline i oralne primene glukozamin hidrohlorida na kvalitet života ispitanika sa osteoartritisom TMZ (252). I njihova studija ukazala je na pozitivne efekte primenjenog terapijskog modaliteta na smanjenje skora OHIP-14 upitnika. Svi ovi rezultati ukazuju na značaj primene adekvatnih terapijskih modaliteta u cilju smanjenja intenziteta simptoma TMD, posebno bola, i posrednog poboljšanja kvaliteta života pacijenata sa TMD.

U ispitivanom uzorku, u našem istraživanju, najviši skorovi pre početka terapije uočeni su na subskalama koje determinišu aspekt fizičkog bola i psihološke nelagodnosti, a zatim na subskali fizičke ometenosti. Subskala fizičkog bola odnosi se na učestalost pojave bola u usnoj duplji i nelagodnost prilikom uzimanja hrane, subskala psihološke nelagodnosti odnosi se na preokupiranost bolom i stanjem usne duplje, uz osećaj nervoze i napetosti. Skala fizičke ometenosti ukazuje na prisustvo nezadovoljavajuće ishrane i učestalost potrebe za prekidanjem obroka. Rezultate slične našim pronalazimo kod *Blanco-Aguilera i saradnika*, u čijoj studiji ispitanici najveći skor iskazuju na skalama fizičkog bola i psihološke nelagodnosti (247). Nešto drugačije rezultate objavili su *Rener-Sitar i saradnici 2008. godine* u slovenačkoj populaciji, sa najvećim skorom iskazanim na skalama funkcionalnog ograničenja i fizičkog bola, iza kojih slede subskale psihološke nelagodnosti i fizičke ometenosti sa gotovo duplo manjim skorovima (253). Najniži skor u našem istraživanju uočen je na subskali koja izražava funkcionalna ograničenja koja se odnose na problem pri izgovoru pojedinih reči i promene u percepciji ukusa, i ovi rezultati u skladu su sa rezultatima studije *Segù i saradnika 2005. godine* i *Schierz i saradnika 2008. godine* (254, 255). Međutim, *Rener-Sitar i saradnici* i *Segù i saradnici* upotreбили su proširenu verziju upitnika OHIP-49, i stoga nije u potpunosti moguće porediti rezultate istraživanja.

## **6.6 Diskusija rezultata analize salivarnih biomarkera**

Kao što je već pomenuto, literaturni podaci ukazuju na postojanje povezanosti između TMD i različitih psiholoških, psihosocijalnih i bihevioralnih faktora.

S obzirom na postojeće kontradiktorne literaturne podatke o faktorima koji mogu uticati na koncentracije salivarnih biomarkera, u našoj studiji primenili smo preporuke

usmerene na smanjenje uticaja pojedinih faktora koje bi mogle uticati na aktivnost alfa-amilaze i koncentracije kortizola u salivi. Pacijenti su bili instruirani da ne peru zube, ne jedu i ne piju ništa sat vremena pre prikupljanja uzoraka, kao i da isperu usta vodom 10 minuta pre prikupljanja uzorka. Prikupljali su se uzorci jutarnje pljuvačke, najkasnije do 9 časova. Svi pacijenti koji su primali medikamentoznu terapiju koja može da utiče na koncentracije ispitivanih biomarkera, isključeni su iz podgrupe u kojoj su vršene analize biomarkera.

U našem uzorku, ispitanici sa simptomima i znacima TMD pre početka terapije imali su statistički značajno veće koncentracije salivarne  $\alpha$ -amilaze u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe. Koliko je nama poznato, ovo je prva studija koja ispituje koncentracije salivarne  $\alpha$ -amilaze kod pacijenata sa TMD. S obzirom na mali uzorak i visoku varijabilnost u registrovanoj aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze, rezultate treba razmatrati sa oprezom. Ovo se može smatrati pilot studijom, a u daljim istraživanjima treba uzeti u obzir i druge faktore koji ovim istraživanjem nisu obuhvaćeni, a koji mogu značajno uticati na aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze, poput protoka pljuvačke, momenta prikupljanja uzorka pljuvačke u odnosu na period menstrualnog ciklusa kod žena, pušenje, prisustvo sistemskih oboljenja ili lokalnih oboljenja poput parodontopatije i gingivitisa (159).

U našoj studiji nije uočena razlika u koncentracijama kortizola u salivi između ispitanika sa TMD i ispitanika kontrolne grupe. Naši rezultati u skladu su sa rezultatima *Nilsson* i saradnika, 2010. godine, koji su ispitivali vrednosti jutarnjeg kortizola u salivi ispitanika sa dislokacijom diskusa i mišićnim TMD (141). Ni *Quartana* i saradnici 2010. godine ne pronalaze značajnu razliku u jutarnjim koncentracijama kortizola u salivi ispitanika sa miofascijalnim bolom i ispitanika kontrolne grupe (6). Naši rezultati konzistentni su i sa rezultatima *Jo* i saradnika, 2016. godine koji su ispitivali koncentracije kortizola i dehidroepiandrosterona (DHEA) u uzorcima salive prikupljenim tokom jutarnjih časova i u večernjem terminu (256). Ni u toj studiji nisu uočene razlike između ispitanika sa i bez TMD. Studija *Lin* i saradnika 2015. godine ukazuje na povišene vrednosti kortizola u serumu merenog u jutranjim časovima samo kod osoba sa dislokacijom diskusa artikularisa bez redukcije praćenim ograničenim otvaranjem usta, dok kod ispitanika kod kojih je dijagnostikovano bilo koji drugi tip dislokacije diskusa povišene vrednosti nisu uočene (257). Naš uzorak nije obuhvatio

ispitanike sa redukcijom diskusa articularisa bez redukcije, te je teško porediti naše rezultate sa rezultatima *Lin* i saradnika. *Korszun* i saradnici, 2002. godine ispitivali su koncentracije kortizola u serumu osoba ženskog pola sa miofascijalnim bolom (156). U uzorcima prikupljenim na svakih 10 minuta tokom jednog dana uočili su 30-50% više vrednosti kortizola kod ispitanika sa TMD u poređenju sa kontrolnom grupom. *Jones* i saradnici pronalaze heterogene rezultate kod ispitanika sa TMD (4). Povišene koncentracije kortizola registrovane su kod ispitanika određenih psiholoških karakteristika koje ukazuju na slabije razvijene strategije upravljanja stresom. Ovo može objasniti varijacije i kontradiktorne rezultate dosadašnjih istraživanja koje su ispitivale koncentracije kortizola kod ispitanika sa TMD.

Prepostavka u našem istraživanju bila je da bi smanjenje intenziteta bola kod ispitanika sa TMD moglo biti praćeno i smanjenjem koncentracije salivarne  $\alpha$ -amilaze i kortizola. Međutim, rezultati istraživanja ukazuju da nije došlo do značajnog smanjenja koncentracija salivarne  $\alpha$ -amilaze, kao ni kortizola, posle primene terapijskih modaliteta.

Rezultati našeg istraživanja u skladu sa rezultatima *Doepel* i saradnika koji su ispitivali koncentracije kortizola i IgA u salivi pacijenata sa TMD. Ni u njihovom istraživanju nisu uočene razlike u koncentraciji ovih parametara pre i posle terapije, iako je terapijski tretman bio uspešan (157).

## **6.7 Predlog terapije bolnih temporomandibularnih disfunkcija**

Bol muskuloskeletnog porekla koji prati TMD drugi je po učestalosti među bolovima u orofacijalnoj regiji. Najistaknutiji je simptom TMD i jedan je od najčešćih uzroka nelagodnosti u orofacijalnom predelu koji se direktno odražava na kvalitet života pacijenata. Usled multifaktorijalne etiologije TMD, učestalih komobriditeta i sledstvenog preplitanja simptoma, nije jednostavno odrediti tačno poreklo bola. Modulacija prenosa bolnih impulsa, širenje bola iz bliskih anatomskih regija - posebno bola mišićnog porekla, razlike u percepciji i reakciji na bolne stimuluse, preduverenja o bolnom iskustvu, prethodna bolna iskustva i drugi psihološki faktori moraju se uzeti u obzir prilikom dijagnostike, ali i prilikom izbora terapijskog postupka. Usled svih navedenih specifičnosti, svaki pacijent zahteva poseban pristup, zasnovan na anamnestičkim podacima i detaljnom kliničkom pregledu orofacijalne regije, prilagođen



opštem stanju pacijenta, psihosocijalnim karakteristikama pacijenta, karakteristikama bola i ostalih znakova i simptoma TMD. Stoga se u lečenju TMD preporučuje multidisciplinarni pristup. Adekvatan multidisciplinarni pristup lečenju uz odgovarajuću saradnju pacijenta može voditi ka uspešnom terapijskom ishodu ili bar smanjiti izraženost simptoma TMD u cilju poboljšanja kvaliteta života pacijenta.

Literaturni podaci o primeni LLLT u lečenju TMD još uvek su kontardiktorni i zaključke o efikasnosti tog vida fizikalne terapije za sada možemo donositi uglavnom kroz sagledavanje efikasnosti primene pojedinih terapijskih protokola koji podrazumevaju kombinaciju adekvatnih parametara koji direktno utiču na efekte laserskog zraka na biološka tkiva. Dalja istraživanja doprinose iznalaženju optimalnih protokola. Protokol primenjen u našem istraživanju može se preporučiti u terapiji bolnih TMD, s obzirom na to da rezultati ukazuju da je se pokazao efikasim u redukciji bola, poboljšanju funkcije orofacijalnog sistema i kvaliteta života ispitanika. Prednost primene LLLT ogleda se u neinvazivnosti i bezbolnosti postupka, nepostojanju štetnih efekata, dostupnosti i povoljnosti, kako u smislu komfora za pacijente i terapeuta, tako i u finansijskom smislu. LLLT je stoga moguće primeniti gotovo kod svih odraslih pacijenata. Dužina trajanja i učestalost kontakta između terapeuta i pacijenta omogućava modifikovanje terapije u skladu sa promenama karakteristika bola i lokacije bolnih tačaka, a ujedno omogućava lakše ostvarivanje odnosa između terapeuta i pacijenta i sticanje uzajamnog poverenja, koje značajno utiče na uspešnost terapijskog ishoda. Poseban značaj ogleda se u mogućnosti primene LLLT kod pacijenata sa bolnim TMD kod kojih je kontraindikovana medikamentozna terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata, a u skladu sa postavljenim ciljem i zadacima istraživanja, mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Sprovedeno istraživanje je potvrdilo radnu hipotezu da se terapijom laserom male snage može u značajnoj meri smanjiti intenzitet bola kod pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama.
2. Sprovedenim istraživanjem potvrđen je pozitivan efekat terapije nesterodnim antiinflamatornim lekovima u redukciji bolnih simptoma temporomandibularnih disfunkcija.
3. Uočene razlike u intenzitetu bola merenog posle primenjenih terapijskih modaliteta, kao i tokom perioda praćenja od tri meseca, između grupa ispitanika nisu bile statistički značajne. Oba primenjena terapijska modaliteta pokazala su se efikasnim u redukciji bolnih simptoma temporomandibularnih disfunkcija.
4. Rezultati istraživanja ukazuju da se kvalitet života ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama značajno povećao nakon terapije u obe grupe ispitanika. Korelaciona analiza ukazala je na statistički značajnu povezanost između bola i kvaliteta života pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama.
5. Istraživanjem je utvrđeno da kliničke karakteristike temporomandibularnih disfunkcija, kao što su podgrupa temporomandibularnih disfunkcija, trajanje bola i prisustvo bruksizma, nisu uticali na uspešnost terapijskog ishoda, bez obzira na primenjeni terapijski modalitet.
6. Rezultati istraživanja ukazali su da je aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama bila značajno veća nego kod ispitanika bez simptoma i znakova temporomandibularnih disfunkcija.

7. Analizom koncentracije kortizola u salivi nije uočena značajna razlika između ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama i ispitanika bez simptoma i znakova temporomandibularnih disfunkcija.

8. Poređenjem aktivosti salivarne  $\alpha$ -amilaze kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama nije uočena statistički značajna razlika između merenja pre i posle terapije.

9. Analizom koncentracije kortizola u salivi ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama uočene su niže vrednosti posle terapije nego pre terapije, ali bez statističke značajnosti.

10. S obzirom na rezultate ovog istraživanja, primenjeni protokol lečenja laserom male snage se može preporučiti kao terapijski modalitet u svakodnevnoj kliničkoj praksi u kontroli bola kod pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama.

## 8. LITERATURA

1. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain--basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil.* 2010;37(6):391-410.
2. Huang GJ, LeResche L, Crichtlow CW, Martin MD, Drangsholt MT. Risk factors for diagnostic subgroups of painful temporomandibular disorders (TMD). *J Dent Res.* 2002;81(4):284-8.
3. De Leeuw R, Klasser G, editors. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis and management.* 5th ed. Chicago: Quintessence; 2013.
4. Jones DA, Rollman GB, Brooke RI. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain.* 1997;72(1-2):171-82.
5. Velly AM, Look JO, Carlson C, Lenton PA, Kang W, Holcroft CA, et al. The effect of catastrophizing and depression on chronic pain--a prospective cohort study of temporomandibular muscle and joint pain disorders. *Pain.* 2011;152(10):2377-83.
6. Quartana PJ, Buenaver LF, Edwards RR, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Pain catastrophizing and salivary cortisol responses to laboratory pain testing in temporomandibular disorder and healthy participants. *J Pain.* 2010;11(2):186-94.
7. Okeson JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion.* 6th ed. St Louis: Mosby; 2008.
8. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. 1934. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(10 Pt 1):805-19.
9. Ash M, Ramfjord S. *Occlusion* Occlusion 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995.
10. Shore NA. *Occlusal equilibration and temporomandibular joint dysfunction.* Philadelphia: JB Lippincott; 1959.
11. McNeill C, Danzig WM, Farrar WB, Gelb H, Lerman MD, Moffett BC, et al. Position paper of the American Academy of Craniomandibular Disorders. Craniomandibular (TMJ) disorders--the state of the art. *J Prosthet Dent.* 1980;44(4):434-7.
12. Bell W. *Clinical management of temporomandibular disorders.* Chicago: Year Book Medical; 1982.
13. National Institute of Dental and Craniofacial Research. *Facial Pain.* <http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain/>.
14. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(3):291-305.
15. List T, Wahlund K, Wenneberg B, Dworkin SF. TMD in children and adolescents: prevalence of pain, gender differences, and perceived treatment need. *J Orofac Pain.* 1999;13(1):9-20.
16. De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, Van 't Hof MA, Battistuzzi PG, Kalsbeek H, et al. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. *J Dent Res.* 1993;72(11):1509-18.
17. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 1992;6(4):301-55.
18. Magnusson T, Carlsson GE, Egermark I. Changes in clinical signs of craniomandibular disorders from the age of 15 to 25 years. *J Orofac Pain.* 1994;8(2):207-15.

19. Egermark I, Carlsson GE, Magnusson T. A 20-year longitudinal study of subjective symptoms of temporomandibular disorders from childhood to adulthood. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(1):40-8.
20. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, et al. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc.* 1990;120(3):273-81.
21. Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. Treatment received, treatment demand, and treatment need for temporomandibular disorders in 35-year-old subjects. *Cranio.* 2002;20(1):11-7.
22. Schiffman EL, Friction JR, Haley DP, Shapiro BL. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc.* 1990;120(3):295-303.
23. Larheim TA, Westesson P, Sano T. Temporomandibular joint disk displacement: comparison in asymptomatic volunteers and patients. *Radiology.* 2001;218(2):428-32.
24. de Leeuw R, Boering G, Stegenga B, de Bont LG. Temporomandibular joint osteoarthritis: clinical and radiographic characteristics 30 years after nonsurgical treatment: a preliminary report. *Cranio.* 1993;11(1):15-24.
25. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(4):453-62.
26. Yekkalam N, Wänman A. Prevalence of signs and symptoms indicative of temporomandibular disorders and headaches in 35-, 50-, 65- and 75-year-olds living in Västerbotten, Sweden. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(6):458-65.
27. Johansson A, Unell L, Carlsson GE, Söderfeldt B, Halling A. Gender difference in symptoms related to temporomandibular disorders in a population of 50-year-old subjects. *J Orofac Pain.* 2003;17(1):29-35.
28. Pahkala RH, Laine-Alava MT. Do early signs of orofacial dysfunctions and occlusal variables predict development of TMD in adolescence? *J Oral Rehabil.* 2002;29(8):737-43.
29. Hoffmann RG, Kotchen JM, Kotchen TA, Cowley T, Dasgupta M, Cowley AW. Temporomandibular disorders and associated clinical comorbidities. *Clin J Pain.* 2011;27(3):268-74.
30. Lazic V. Etiologija i klasifikacija kranio-mandibularnih disfunkcija. In: Stanišić-Sinobad D, editor. *Zglobna veza mandibule sa kranijumom – normalna funkcija i poremećaji.* Beograd BMG; 2001. p. 91-3.
31. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain.* 2011;12(11 Suppl):T27-45.
32. Huang GJ, Rue TC. Third-molar extraction as a risk factor for temporomandibular disorder. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(11):1547-54.
33. Sahebi S, Moazami F, Afza M, Nabavi Zade MR. Effect of lengthy root canal therapy sessions on temporomandibular joint and masticatory muscles. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2010;4(3):95-7.
34. Wright EF. Referred craniofacial pain patterns in patients with temporomandibular disorder. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(9):1307-15.

35. Bragatto MM, Bevilaqua-Grossi D, Regalo SC, Sousa JD, Chaves TC. Associations among temporomandibular disorders, chronic neck pain and neck pain disability in computer office workers: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2016;43(5):321-32.
36. Grushka M, Ching VW, Epstein JB, Gorsky M. Radiographic and clinical features of temporomandibular dysfunction in patients following indirect trauma: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(6):772-80.
37. Häggman-Henrikson B, Rezvani M, List T. Prevalence of whiplash trauma in TMD patients: a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2014;41(1):59-68.
38. Simons DG, Travell JG. Apropos of all mus-cles. *Myofascial Pain and Dysfunction, The Trigger Point Manual.* 2nd ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999. p. 94-177.
39. Lobbezoo-Scholte AM, De Leeuw JR, Steenks MH, Bosman F, Buchner R, Olthoff LW. Diagnostic subgroups of craniomandibular disorders. Part I: Self-report data and clinical findings. *J Orofac Pain.* 1995;9(1):24-36.
40. Schiffman EL, Friction JR, Haley D. The relationship of occlusion, parafunctional habits and recent life events to mandibular dysfunction in a non-patient population. *J Oral Rehabil.* 1992;19(3):201-23.
41. Glaros AG, Burton E. Parafunctional clenching, pain, and effort in temporomandibular disorders. *J Behav Med.* 2004;27(1):91-100.
42. Pullinger AG, Seligman DA. The degree to which attrition characterizes differentiated patient groups of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1993;7(2):196-208.
43. de Leeuw JR, Steenks MH, Ros WJ, Lobbezoo-Scholte AM, Bosman F, Winnubst JA. Multidimensional evaluation of craniomandibular dysfunction. I: Symptoms and correlates. *J Oral Rehabil.* 1994;21(5):501-14.
44. Junge D, Clark GT. Electromyographic turns analysis of sustained contraction in human masseter muscles at various isometric force levels. *Arch Oral Biol.* 1993;38(7):583-8.
45. Türp JC, Schindler H. The dental occlusion as a suspected cause for TMDs: epidemiological and etiological considerations. *J Oral Rehabil.* 2012;39(7):502-12.
46. Luther F. TMD and occlusion part II. Damned if we don't? Functional occlusal problems: TMD epidemiology in a wider context. *Br Dent J.* 2007;202(1):E3; discussion 38-9.
47. De Boever JA, Carlsson GE, Klineberg IJ. Need for occlusal therapy and prosthodontic treatment in the management of temporomandibular disorders. Part I. Occlusal interferences and occlusal adjustment. *J Oral Rehabil.* 2000;27(5):367-79.
48. Vanderas AP. Relationship between craniomandibular dysfunction and malocclusion in white children with and without unpleasant life events. *J Oral Rehabil.* 1994;21(2):177-83.
49. Manfredini D, Lombardo L, Siciliani G. Temporomandibular disorders and dental occlusion. A systematic review of association studies: end of an era? *J Oral Rehabil.* 2017.
50. Isberg A, Westesson PL. Steepness of articular eminence and movement of the condyle and disk in asymptomatic temporomandibular joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(2):152-7.
51. Wabeke KB, Spruijt RJ, Habets LL. Spatial and morphologic aspects of temporomandibular joints with sounds. *J Oral Rehabil.* 1995;22(1):21-7.

52. Yamada K, Tsuruta A, Hanada K, Hayashi T. Morphology of the articular eminence in temporomandibular joints and condylar bone change. *J Oral Rehabil.* 2004;31(5):438-44.
53. Janda V. Some aspects of extracranial causes of facial pain. *J Prosthet Dent.* 1986;56(4):484-7.
54. Gonzalez HE, Manns A. Forward head posture: its structural and functional influence on the stomatognathic system, a conceptual study. *Cranio.* 1996;14(1):71-80.
55. Yalçınkaya E, Cingi C, Bayar Muluk N, Ulusoy S, Hanci D. Are temporomandibular disorders associated with habitual sleeping body posture or nasal septal deviation? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(1):177-81.
56. Manfredini D, Castroflorio T, Perinetti G, Guarda-Nardini L. Dental occlusion, body posture and temporomandibular disorders: where we are now and where we are heading for. *J Oral Rehabil.* 2012;39(6):463-71.
57. Perinetti G, Contardo L. Posturography as a diagnostic aid in dentistry: a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2009;36(12):922-36.
58. Rocha T, Castro MA, Guarda-Nardini L, Manfredini D. Subjects with temporomandibular joint disc displacement do not feature any peculiar changes in body posture. *J Oral Rehabil.* 2017;44(2):81-8.
59. Hibi H, Ueda M. Body posture during sleep and disc displacement in the temporomandibular joint: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2005;32(2):85-9.
60. Buckingham RB, Braun T, Harinstein DA, Oral K, Bauman D, Bartynski W, et al. Temporomandibular joint dysfunction syndrome: a close association with systemic joint laxity (the hypermobile joint syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(5):514-9.
61. Westling L. Temporomandibular joint dysfunction and systemic joint laxity. *Swed Dent J Suppl.* 1992;81:1-79.
62. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain.* 1997;69(1-2):153-60.
63. Dao TT, Knight K, Ton-That V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report. *J Prosthet Dent.* 1998;79(6):663-70.
64. Glaros AG, Baharloo L, Glass EG. Effect of parafunctional clenching and estrogen on temporomandibular disorder pain. *Cranio.* 1998;16(2):78-83.
65. Fillingim RB, Wallace MR, Herbstman DM, Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis.* 2008;14(8):673-82.
66. MacGregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, Spector TD. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2):160-7.
67. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain.* 2007;128(3):199-208.
68. Milosevic N, Nikolic N, Djordjevic I, Todorovic A, Lazic V, Milasin J. Association of Functional Polymorphisms in Matrix Metalloproteinase-9 and Glutathione S-Transferase T1 Genes with Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(3):279-85.
69. Turk DC. The role of psychological factors in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(9):885-8.

70. Carlson CR. Psychological factors associated with orofacial pains. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):145-60, vii.
71. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* 2016;95(10):1084-92.
72. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain.* 2005;9(6):613-33.
73. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Dubner R, Bair E, et al. Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain.* 2011;12(11 Suppl):T46-60.
74. Pallegama RW, Ranasinghe AW, Weerasinghe VS, Sitheeque MA. Anxiety and personality traits in patients with muscle related temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2005;32(10):701-7.
75. Bair E, Gaynor S, Slade GD, Ohrbach R, Fillingim RB, Greenspan JD, et al. Identification of clusters of individuals relevant to temporomandibular disorders and other chronic pain conditions: the OPPERA study. *Pain.* 2016;157(6):1266-78.
76. Wright AR, Gatchel RJ, Wildenstein L, Riggs R, Buschang P, Ellis E. Biopsychosocial differences between high-risk and low-risk patients with acute TMD-related pain. *J Am Dent Assoc.* 2004;135(4):474-83.
77. Grossi ML, Goldberg MB, Locker D, Tenenbaum HC. Reduced neuropsychologic measures as predictors of treatment outcome in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2001;15(4):329-39.
78. John MT, Miglioretti DL, LeResche L, Von Korff M, Critchlow CW. Widespread pain as a risk factor for dysfunctional temporomandibular disorder pain. *Pain.* 2003;102(3):257-63.
79. Rammelsberg P, LeResche L, Dworkin S, Mancl L. Longitudinal outcome of temporomandibular disorders: a 5-year epidemiologic study of muscle disorders defined by research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2003;17(1):9-20.
80. Uddman R, Grunditz T, Kato J, Sundler F. Distribution and origin of nerve fibers in the rat temporomandibular joint capsule. *Anat Embryol (Berl).* 1998;197(4):273-82.
81. Asaki S, Sekikawa M, Kim YT. Sensory innervation of temporomandibular joint disk. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14(1):3-8.
82. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(4):117-36.
83. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res.* 2008;87(4):296-307.
84. Vernal R, Velásquez E, Gamonal J, Garcia-Sanz JA, Silva A, Sanz M. Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol.* 2008;53(10):910-5.
85. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain.* 1993;54(3):241-89.



86. Murray GM, Peck CC. Orofacial pain and jaw muscle activity: a new model. *J Orofac Pain*. 2007;21(4):263-78; discussion 79-88.
87. Carlson CR, Okeson JP, Falace DA, Nitz AJ, Curran SL, Anderson D. Comparison of psychologic and physiologic functioning between patients with masticatory muscle pain and matched controls. *J Orofac Pain*. 1993;7(1):15-22.
88. Passatore M, Roatta S. Modulation operated by the sympathetic nervous system on jaw reflexes and masticatory movement. *Arch Oral Biol*. 2007;52(4):343-6.
89. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*. 2000;16(3 Suppl):S144-56.
90. Ayesh EE, Jensen TS, Svensson P. Effects of intra-articular ketamine on pain and somatosensory function in temporomandibular joint arthralgia patients. *Pain*. 2008;137(2):286-94.
91. Friction J. Myogenous temporomandibular disorders: diagnostic and management considerations. *Dent Clin North Am*. 2007;51(1):61-83, vi.
92. Loeser J, Butler S, Chapman R, Turk D, editors. *Boni-ca's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
93. Melzack R, Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:157-74.
94. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
95. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-36.
96. Astin JA, Goddard TG, Forys K. Barriers to the integration of mind-body medicine: perceptions of physicians, residents, and medical students. *Explore (NY)*. 2005;1(4):278-83.
97. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:S121-6.
98. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12):1378-82.
99. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network\* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27.
100. Randolph CS, Greene CS, Moretti R, Forbes D, Perry HT. Conservative management of temporomandibular disorders: a posttreatment comparison between patients from a university clinic and from private practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1990;98(1):77-82.
101. Lopes-Martins RA, Albertini R, Lopes-Martins PS, de Carvalho FA, Neto HC, Iversen VV, et al. Steroid receptor antagonist mifepristone inhibits the anti-inflammatory effects of photoradiation. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(2):197-201.
102. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane TV. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):CD004715.
103. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996;52 Suppl 5:13-23.
104. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012;72(7):873-9.

105. Bal Kucuk B, Tolunay Kaya S, Karagoz Motro P, Oral K. Pharmacotherapeutic agents used in temporomandibular disorders. *Oral Dis.* 2014;20(8):740-3.
106. Gallego-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Gálvez-Múgica MA, García AG, et al. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci.* 2004;49(9):1538-44.
107. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(13):7563-8.
108. Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *BMJ.* 2005;330(7489):440.
109. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs.* 2017;77(12):1295-311.
110. Scheiman JM, Fendrick AM. Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Arthritis Res Ther.* 2005;7 Suppl 4:S23-9.
111. Ta LE, Dionne RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain.* 2004;111(1-2):13-21.
112. Klasser GD, Greene CS, Lavigne GJ. Oral appliances and the management of sleep bruxism in adults: a century of clinical applications and search for mechanisms. *Int J Prosthodont.* 2010;23(5):453-62.
113. Kuzmanovic Pfcier J, Dodic S, Lazic V, Trajkovic G, Milic N, Milicic B. Occlusal stabilization splint for patients with temporomandibular disorders: Meta-analysis of short and long term effects. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171296.
114. Gray RJ, Davies SJ. Occlusal splints and temporomandibular disorders: why, when, how? *Dent Update.* 2001;28(4):194-9.
115. Catherine Z, Breton P, Bouletreau P. Condylar resorption after orthognathic surgery: A systematic review. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2016;117(1):3-10.
116. Hwang SJ, Haers PE, Zimmermann A, Oechslin C, Seifert B, Sailer HF. Surgical risk factors for condylar resorption after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(5):542-52.
117. Schmidt JE, Carlson CR, Usery AR, Quevedo AS. Effects of tongue position on mandibular muscle activity and heart rate function. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(6):881-8.
118. Mester E, Szende B, Gärtner P. [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1968;9(5):621-6.
119. Jelínková H, editor. *Lasers for medical applications - Diagnostics, therapy and surgery* Philadelphia: Woodhead Publishing; 2013.
120. STERN RH, SOGNAES RF. LASER EFFECT ON DENTAL HARD TISSUES. A PRELIMINARY REPORT. *J South Calif State Dent Assoc.* 1965;33(1):17-9.
121. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response.* 2009;7(4):358-83.

122. Sutherland JC. Biological effects of polychromatic light. *Photochem Photobiol.* 2002;76(2):164-70.
123. Karu T. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. *J Photochem Photobiol B.* 1989;3(4):638-40.
124. Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, et al. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem.* 2005;280(6):4761-71.
125. Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev.* 2008;7(1):1-7.
126. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose Response.* 2011;9(4):602-18.
127. Silveira PC, Silva LA, Fraga DB, Freitas TP, Streck EL, Pinho R. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2009;95(2):89-92.
128. de Almeida P, Lopes-Martins R, Tomazoni SS, Silva JA, de Carvalho PeT, Bjordal JM, et al. Low-level laser therapy improves skeletal muscle performance, decreases skeletal muscle damage and modulates mRNA expression of COX-1 and COX-2 in a dose-dependent manner. *Photochem Photobiol.* 2011;87(5):1159-63.
129. de Souza TO, Mesquita DA, Ferrari RA, Dos Santos Pinto D, Correa L, Bussadori SK, et al. Phototherapy with low-level laser affects the remodeling of types I and III collagen in skeletal muscle repair. *Lasers Med Sci.* 2011;26(6):803-14.
130. Mesquita-Ferrari RA, Martins MD, Silva JA, da Silva TD, Piovesan RF, Pavesi VC, et al. Effects of low-level laser therapy on expression of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in skeletal muscle during the repair process. *Lasers Med Sci.* 2011;26(3):335-40.
131. Ahrari F, Madani AS, Ghafouri ZS, Tunér J. The efficacy of low-level laser therapy for the treatment of myogenous temporomandibular joint disorder. *Lasers Med Sci.* 2014;29(2):551-7.
132. Rodrigues JH, Marques MM, Biasotto-Gonzalez DA, Moreira MS, Bussadori SK, Mesquita-Ferrari RA, et al. Evaluation of pain, jaw movements, and psychosocial factors in elderly individuals with temporomandibular disorder under laser phototherapy. *Lasers Med Sci.* 2015;30(3):953-9.
133. Salmos-Brito JA, de Menezes RF, Teixeira CE, Gonzaga RK, Rodrigues BH, Braz R, et al. Evaluation of low-level laser therapy in patients with acute and chronic temporomandibular disorders. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):57-64.
134. Öz S, Gökçen-Röhlig B, Saruhanoglu A, Tuncer EB. Management of myofascial pain: low-level laser therapy versus occlusal splints. *J Craniofac Surg.* 2010;21(6):1722-8.
135. Khalighi HR, Mortazavi H, Mojahedi SM, Azari-Marhabi S, Moradi Abbasabadi F. Low Level Laser Therapy Versus Pharmacotherapy in Improving Myofascial Pain Disorder Syndrome. *J Lasers Med Sci.* 2016;7(1):45-50.
136. da Cunha LA, Firoozmand LM, da Silva AP, Camargo SE, Esteves SA, Oliveira W. Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorder. *Int Dent J.* 2008;58(4):213-7.
137. Magri LV, Carvalho VA, Rodrigues FC, Bataglioni C, Leite-Panissi CR. Effectiveness of low-level laser therapy on pain intensity, pressure pain threshold, and SF-MPQ indexes of women with myofascial pain. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):419-28.
138. Selye H. *The Stress of Life.* New York: McGraw Hill; 1976.
139. Obayashi K. Salivary mental stress proteins. *Clin Chim Acta.* 2013;425:196-201.

140. de Leeuw JR, Steenks MH, Ros WJ, Bosman F, Winnubst JA, Scholte AM. Psychosocial aspects of craniomandibular dysfunction. An assessment of clinical and community findings. *J Oral Rehabil.* 1994;21(2):127-43.
141. Nilsson AM, Dahlström L. Perceived symptoms of psychological distress and salivary cortisol levels in young women with muscular or disk-related temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand.* 2010;68(5):284-8.
142. Da Silva Andrade A, Gamero GH, Pereira LJ, Junqueira Zanin IC, Gavião MB. Salivary cortisol levels in young adults with temporomandibular disorders. *Minerva Stomatol.* 2008;57(3):109-16.
143. Manfredini D, Bandettini di Poggio A, Cantini E, Dell'Osso L, Bosco M. Mood and anxiety psychopathology and temporomandibular disorder: a spectrum approach. *J Oral Rehabil.* 2004;31(10):933-40.
144. Maixner W, Greenspan JD, Dubner R, Bair E, Mulkey F, Miller V, et al. Potential autonomic risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain.* 2011;12(11 Suppl):T75-91.
145. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain.* 2009;10(5):542-52.
146. Pluteanu F, Ristoiu V, Flonta ML, Reid G. Alpha(1)-adrenoceptor-mediated depolarization and beta-mediated hyperpolarization in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Neurosci Lett.* 2002;329(3):277-80.
147. Kido MA, Zhang JQ, Muroya H, Yamaza T, Terada Y, Tanaka T. Topography and distribution of sympathetic nerve fibers in the rat temporomandibular joint: immunocytochemistry and ultrastructure. *Anat Embryol (Berl).* 2001;203(5):357-66.
148. Widenfalk B, Wiberg M. Origin of sympathetic and sensory innervation of the temporo-mandibular joint. A retrograde axonal tracing study in the rat. *Neurosci Lett.* 1990;109(1-2):30-5.
149. Yoshino K, Kawagishi S, Amano N. Morphological characteristics of primary sensory and post-synaptic sympathetic neurones supplying the temporomandibular joint in the cat. *Arch Oral Biol.* 1998;43(9):679-86.
150. Nakamura M, Ferreira SH. A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 1987;135(2):145-53.
151. Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev.* 1999;51(4):593-628.
152. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):135-43.
153. Tchivileva IE, Lim PF, Smith SB, Slade GD, Diatchenko L, McLean SA, et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(4):239-48.
154. Marbach JJ, Levitt M. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in facial pain patients. *J Dent Res.* 1976;55(4):711.
155. Herman JP, Cullinan WE, Ziegler DR, Tasker JG. Role of the paraventricular nucleus microenvironment in stress integration. *Eur J Neurosci.* 2002;16(3):381-5.

156. Korszun A, Young EA, Singer K, Carlson NE, Brown MB, Crofford L. Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. *J Dent Res.* 2002;81(4):279-83.
157. Doepel M, Söderling E, Ekberg EL, Nilner M, Le Bell Y. Salivary cortisol and IgA levels in patients with myofascial pain treated with occlusal appliances in the short term. *J Oral Rehabil.* 2009;36(3):210-6.
158. McEwen BS, Kalia M. The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism.* 2010;59 Suppl 1:S9-15.
159. Rohleder N, Nater UM. Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(4):469-85.
160. Strahler J, Kirschbaum C, Rohleder N. Association of blood pressure and antihypertensive drugs with diurnal alpha-amylase activity. *Int J Psychophysiol.* 2011;81(1):31-7.
161. Granger DA, Hibel LC, Fortunato CK, Kapelewski CH. Medication effects on salivary cortisol: tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1437-48.
162. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(2):163-71.
163. Adam EK, Kumari M. Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1423-36.
164. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* 1997;61(26):2539-49.
165. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):197-212.
166. Garde AH, Hansen AM. Long-term stability of salivary cortisol. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(5):433-6.
167. Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol.* 1996;16(4):433-48.
168. van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(1):137-41.
169. Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Hudgens GA. Hormonal responses to psychological stress in men preparing for skydiving. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2503-9.
170. Bosch JA, de Geus EJ, Veerman EC, Hoogstraten J, Nieuw Amerongen AV. Innate secretory immunity in response to laboratory stressors that evoke distinct patterns of cardiac autonomic activity. *Psychosom Med.* 2003;65(2):245-58.
171. Kivlighan KT, Granger DA. Salivary alpha-amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(6):703-14.
172. Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(4):392-401.
173. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 2007;133(1):3-18.

174. WHO International classification of impairments, disabilities, and handicaps. Geneva: World Health Organization; 1980.
175. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health*. 1988;5(1):3-18.
176. Dahlström L, Carlsson GE. Temporomandibular disorders and oral health-related quality of life. A systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2010;68(2):80-5.
177. Reisine ST, Fertig J, Weber J, Leder S. Impact of dental conditions on patients' quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1989;17(1):7-10.
178. Tjakkes GH, Reinders JJ, Tenverger EM, Stegenga B. TMD pain: the effect on health related quality of life and the influence of pain duration. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:46.
179. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
180. Hassan SJ, Weymuller EA. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1993;15(6):485-96.
181. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994;11(1):3-11.
182. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-90.
183. van der Meulen MJ, John MT, Naeije M, Lobbezoo F. Developing abbreviated OHIP versions for use with TMD patients. *J Oral Rehabil*. 2012;39(1):18-27.
184. John MT, Feuerstahler L, Waller N, Baba K, Larsson P, Celebić A, et al. Confirmatory factor analysis of the Oral Health Impact Profile. *J Oral Rehabil*. 2014;41(9):644-52.
185. John MT, Reissmann DR, Feuerstahler L, Waller N, Baba K, Larsson P, et al. Exploratory factor analysis of the Oral Health Impact Profile. *J Oral Rehabil*. 2014;41(9):635-43.
186. World Association for Laser Therapy (WALT). Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low-level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(6):761-2.
187. Slade GD, Bair E, By K, Mulkey F, Baraian C, Rothwell R, et al. Study methods, recruitment, sociodemographic findings, and demographic representativeness in the OPPERA study. *J Pain*. 2011;12(11 Suppl):T12-26.
188. Friction JR. Recent advances in temporomandibular disorders and orofacial pain. *J Am Dent Assoc*. 1991;122(10):24-32.
189. Đorđević I. Usporedna analiza uspešnosti stabilizacionog splinta i farmakoterapije u osoba sa temporomandibilarnim disfunkcijama [Doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; Stomatološki fakultet; 2012.
190. Manfredini D, Segù M, Bertacci A, Binotti G, Bosco M. Diagnosis of temporomandibular disorders according to RDC/TMD axis I findings, a multicenter Italian study. *Minerva Stomatol*. 2004;53(7-8):429-38.
191. Pow EH, Leung KC, McMillan AS. Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in Hong Kong Chinese. *J Orofac Pain*. 2001;15(3):228-34.
192. Bush FM, Harkins SW, Harrington WG, Price DD. Analysis of gender effects on pain perception and symptom presentation in temporomandibular pain. *Pain*. 1993;53(1):73-80.

193. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997;20(3):371-80; discussion 435-513.
194. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992;267(9):1244-52.
195. Manfredini D, Piccotti F, Ferronato G, Guarda-Nardini L. Age peaks of different RDC/TMD diagnoses in a patient population. *J Dent.* 2010;38(5):392-9.
196. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil.* 2013;40(1):2-4.
197. Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* 2nd ed. Seattle: International Association for the Study of Pain; 1994.
198. Konstantinović VS, Lazić V. Occlusion splint therapy in patients with craniomandibular disorders (CMD). *J Craniofac Surg.* 2006;17(3):572-8.
199. Djordjević I, Lazić V, Todorović A, Cairović A, Veselinović V, Zivković S. [Transcutaneous electrical nerve stimulation therapy in reduction of orofacial pain]. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3-4):150-4.
200. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain.* 2008;9(2):105-21.
201. Kazdin AE. The meanings and measurement of clinical significance. *J Consult Clin Psychol.* 1999;67(3):332-9.
202. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2003;106(3):337-45.
203. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001;94(2):149-58.
204. Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38(6):639-43.
205. Hägg O, Fritzell P, Nordwall A, Group SLSS. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2003;12(1):12-20.
206. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J.* 2001;18(3):205-7.
207. Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med.* 1996;27(4):485-9.
208. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000;88(3):287-94.
209. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9705):1897-908.
210. Fulop AM, Dhimmer S, Deluca JR, Johanson DD, Lenz RV, Patel KB, et al. A meta-analysis of the efficacy of laser phototherapy on pain relief. *Clin J Pain.* 2010;26(8):729-36.

211. Hakgüder A, Birtane M, Gürcan S, Kokino S, Turan FN. Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation. *Lasers Surg Med.* 2003;33(5):339-43.
212. Simunovic Z, Trobonjaca T, Trobonjaca Z. Treatment of medial and lateral epicondylitis--tennis and golfer's elbow--with low level laser therapy: a multicenter double blind, placebo-controlled clinical study on 324 patients. *J Clin Laser Med Surg.* 1998;16(3):145-51.
213. Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Saraç J, Demir E. Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2002;17(1):57-61.
214. Matanović D. Temporomandibularna disfunkcija. Fizikalna medicina i rehabilitacija, udžbenik za lekare na specijalizaciji. Beograd: Librimedicorum; in press.
215. Conti PC. Low level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders (TMD): a double-blind pilot study. *Cranio.* 1997;15(2):144-9.
216. Pinheiro AL, Cavalcanti ET, Pinheiro TI, Alves MJ, Miranda ER, De Quevedo AS, et al. Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg.* 1998;16(4):223-6.
217. Waylonis GW, Wilke S, O'Toole D, Waylonis DA, Waylonis DB. Chronic myofascial pain: management by low-output helium-neon laser therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69(12):1017-20.
218. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother.* 2003;49(2):107-16.
219. WALT. Recommended treatment doses for Low Level Laser Therapy 2010. Available from: [https://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose\\_table\\_780-860nm\\_for\\_Low\\_Level\\_Laser\\_Therapy\\_WALT-2010.pdf](https://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose_table_780-860nm_for_Low_Level_Laser_Therapy_WALT-2010.pdf).
220. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(1):29-34.
221. Troullos ES, Freeman RD, Dionne RA. The scientific basis for analgesic use in dentistry. *Anesth Prog.* 1986;33(3):123-38.
222. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40(1):1-7.
223. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 1991;325(2):87-91.
224. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(5):1073-6.
225. Gray R, Davies S, Quayle A. A clinical guide to temporomandibular disorders. London: BDJ Book; 1997.
226. Petrucci A, Sgolastra F, Gatto R, Mattei A, Monaco A. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Pain.* 2011;25(4):298-307.



227. Melis M, Di Giosia M, Zawawi KH. Low level laser therapy for the treatment of temporomandibular disorders: a systematic review of the literature. *Cranio*. 2012;30(4):304-12.
228. Chen J, Huang Z, Ge M, Gao M. Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of TMDs: a meta-analysis of 14 randomised controlled trials. *J Oral Rehabil*. 2015;42(4):291-9.
229. Marini I, Gatto MR, Bonetti GA. Effects of superpulsed low-level laser therapy on temporomandibular joint pain. *Clin J Pain*. 2010;26(7):611-6.
230. Demirkol N, Sari F, Bulbul M, Demirkol M, Simsek I, Usumez A. Effectiveness of occlusal splints and low-level laser therapy on myofascial pain. *Lasers Med Sci*. 2015;30(3):1007-12.
231. Venancio ReA, Camparis CM, Lizarelli ReF. Low intensity laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a double-blind study. *J Oral Rehabil*. 2005;32(11):800-7.
232. Emshoff R, Bösch R, Pümpel E, Schöning H, Strobl H. Low-level laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: a double-blind and placebo-controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(4):452-6.
233. de Moraes Maia ML, Ribeiro MA, Maia LG, Stuginski-Barbosa J, Costa YM, Porporatti AL, et al. Evaluation of low-level laser therapy effectiveness on the pain and masticatory performance of patients with myofascial pain. *Lasers Med Sci*. 2014;29(1):29-35.
234. Douglas De Oliveira DW, Lages FS, Guimarães RC, Pereira TS, Botelho AM, Glória JC, et al. Do TMJ symptoms improve and last across time after treatment with red (660 nm) and infrared (790 nm) low level laser treatment (LLLT)? A survival analysis. *Cranio*. 2017:1-7.
235. Ferreira LA, de Oliveira RG, Guimarães JP, Carvalho AC, De Paula MV. Laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2013;28(6):1549-58.
236. Enwemeka CS. Intricacies of dose in laser phototherapy for tissue repair and pain relief. *Photomed Laser Surg*. 2009;27(3):387-93.
237. Mazzetto MO, Carrasco TG, Bidinelo EF, de Andrade Pizzo RC, Mazzetto RG. Low intensity laser application in temporomandibular disorders: a phase I double-blind study. *Cranio*. 2007;25(3):186-92.
238. Carrasco TG, Mazzetto MO, Mazzetto RG, Mestriner W. Low intensity laser therapy in temporomandibular disorder: a phase II double-blind study. *Cranio*. 2008;26(4):274-81.
239. da Silva MA, Botelho AL, Turim CV, da Silva AM. Low level laser therapy as an adjunctive technique in the management of temporomandibular disorders. *Cranio*. 2012;30(4):264-71.
240. Carrasco TG, Guerisoli LD, Guerisoli DM, Mazzetto MO. Evaluation of low intensity laser therapy in myofascial pain syndrome. *Cranio*. 2009;27(4):243-7.
241. Ohrbach R. Disability assessment in temporomandibular disorders and masticatory system rehabilitation. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):452-80.
242. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*. 2007;30(1):77-94.
243. Durham J, Ohrbach R. Oral rehabilitation, disability and dentistry. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):490-4.

244. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995;16(1):51-74.
245. Ohrbach R, List T, Goulet JP, Svensson P. Recommendations from the International Consensus Workshop: convergence on an orofacial pain taxonomy. *J Oral Rehabil.* 2010;37(10):807-12.
246. Bayat M, Abbasi AJ, Noorbala AA, Mohebbi SZ, Moharrami M, Yekaninejad MS. Oral health-related quality of life in patients with temporomandibular disorders: A case-control study considering psychological aspects. *Int J Dent Hyg.* 2017.
247. Blanco-Aguilera A, Blanco-Hungría A, Biedma-Velázquez L, Serrano-Del-Rosal R, González-López L, Blanco-Aguilera E, et al. Application of an oral health-related quality of life questionnaire in primary care patients with orofacial pain and temporomandibular disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(2):e127-35.
248. Alajbeg IZ, Gikić M, Valentić-Peruzović M. Changes in pain intensity and oral health-related quality of life in patients with temporomandibular disorders during stabilization splint therapy--a pilot study. *Acta Clin Croat.* 2014;53(1):7-16.
249. Barros VeM, Seraidarian PI, Côrtes MI, de Paula LV. The impact of orofacial pain on the quality of life of patients with temporomandibular disorder. *J Orofac Pain.* 2009;23(1):28-37.
250. Almoznino G, Zini A, Zakuto A, Sharav Y, Haviv Y, Hadad A, et al. Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(3):231-41.
251. Miettinen O, Lahti S, Sipilä K. Psychosocial aspects of temporomandibular disorders and oral health-related quality-of-life. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(4):331-6.
252. Su N, Yang X, Liu Y, Huang Y, Shi Z. Evaluation of arthrocentesis with hyaluronic acid injection plus oral glucosamine hydrochloride for temporomandibular joint osteoarthritis in oral-health-related quality of life. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(6):846-51.
253. Rener-Sitar K, Celebić A, Stipetić J, Marion L, Petricević N, Zaletel-Kragelj L. Oral health related quality of life in Slovenian patients with craniomandibular disorders. *Coll Antropol.* 2008;32(2):513-7.
254. Segù M, Collesano V, Lobbia S, Rezzani C. Cross-cultural validation of a short form of the Oral Health Impact Profile for temporomandibular disorders. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(2):125-30.
255. Schierz O, John MT, Reissmann DR, Mehrstedt M, Szentpétery A. Comparison of perceived oral health in patients with temporomandibular disorders and dental anxiety using oral health-related quality of life profiles. *Qual Life Res.* 2008;17(6):857-66.
256. Jo KB, Lee YJ, Lee IG, Lee SC, Park JY, Ahn RS. Association of pain intensity, pain-related disability, and depression with hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in female patients with chronic temporomandibular disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;69:106-15.
257. Lin SL, Wu SL, Tsai CC, Ko SY, Yang JW. Serum cortisol level and disc displacement disorders of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* 2016;43(1):10-5.

## 9. PRILOZI

### Prilog 1. Protokol RDC/TMD

Dijagnostički kriterijum za istraživanje temporomandibularnih poremećaja - RDC/TMD  
(*The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*)

DATUM.....USTANOVA.....BR.PACIJENTA.....  
.....IME I PREZIME..... POL.....  
GODINA ROĐENJA.....ZANIMANJE.....TEL.....

### AXIS II

SVAKO PITANJE PROČITATI PAŽLJIVO I ZAOKRUŽITI SAMO JEDAN ODGOVOR

1. Kako biste ocenili Vaše opšte stanje zdravlja: odlično, vrlo dobro, dobro, zadovoljavajuće ili loše?

- odlično..... 1
- vrlo dobro..... 2
- dobro..... 3
- zadovoljavajuće..... 4
- loše..... 5

2. Kako biste ocenili stanje Vaše usne duplje: odlično, vrlo dobro, dobro, zadovoljavajuće ili loše?

- odlično..... 1
- vrlo dobro..... 2
- dobro..... 3
- zadovoljavajuće..... 4
- loše..... 5

3. Da li ste u poslednjih 6 meseci osećali bol u predelu lica, vilica, slepoočnica, ispred uha ili u samom uhu?

- Ne..... 0
- Da..... 1

(ako niste osećali bol u poslednjih 6 meseci pređite na pitanje br.14)

4a. Pre koliko godina ste po prvi put osetili takav bol?

..... godina

(ako se bol javio po prvi put u periodu kraćem od godinu dana preskočite prethodno pitanje i odgovorite na sledeće)

4b. Pre koliko meseci ste osetili taj bol po prvi put?

.....meseci

5. Da li je bol stalan, povremen, ili se pojavi samo jedanput?

Stalan.....	1
Povremen.....	2
Samo jednom se pojavio.....	3

**6.** Da li ste zbog toga ikada potražili pomoć lekara?

Ne.....	1
Da, u proteklih 6 meseci.....	2
Da, pre više od 6 meseci.....	3

**7.** Kako biste skalom 0-10 ocenili Vaš trenutni bol, gde vrednost 0 odgovara stanju bez bola, a vrednost 10 stanju neizdrživog bola?

(bez bola)											(neizdrživ bol)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**8.** U poslednjih 6 meseci, kog intenziteta na skali 0-10 je bio Vaš najjači doživljeni bol?

(bez bola)											(neizdrživ bol)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**9.** U proteklih 6 meseci koja je prosečna vrednost intenziteta doživljenog bola na skali 0-10?

(bez bola)											(neizdrživ bol)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**10.** U poslednjih 6 meseci koliko dana ste izostali sa posla ili škole zbog bola u predelu lica?

.....dana

**11.** U proteklih 6 meseci koliko Vam je bol pričinjavao smetnje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, izraženo na skali 0-10?

(bez smetnji)											(nemogućnost obavljanja aktivnosti)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**12.** Koliko su u poslednjih 6 meseci izmenjene Vaše mogućnosti učestvovanja u društvenom i porodičnom životu zbog bola, izraženo skalom 0-10?

(bez promena)											(velike promene)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**13.** Koliko je prisustvo bola uticalo na izmenu Vaše radne sposobnosti u poslednjih 6 meseci (uključujući i kućne poslove), izraženo skalom 0-10?

(bez promena)											(velike promene)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**14a.** Da li Vam se ikada desilo da ne možete otvoriti usta do kraja tj. da li ste imali osećaj da se Vaša vilica „zaključala“ u nekom položaju?

Ne..... 0  
Da..... 1

b. Da li je ograničenje otvaranja usta bilo tako izraženo da vas je onemogućavalo da jedete?

Ne..... 0  
Da..... 1

**15a.** Da li čujete pucketanje prilikom otvaranja ili zatvaranja usta ili kada zevate?

Ne..... 0  
Da..... 1

b. Čujete li škripanje prilikom otvaranja, zatvaranja usta ili zevanja?

Ne..... 0  
Da..... 1

c. Da li Vam je rečeno ili ste primetili da škripite zubima ili stežete vilicu tokom sna?

Ne..... 0  
Da..... 1

d. Da li škripite zubima ili stežete vilicu tokom dana?

Ne..... 0  
Da..... 1

e. Da li osećate bolove ili imate osećaj ukočenosti ujutru nakon buđenja?

Ne..... 0  
Da..... 1

f. Da li imate „zvonjenje“ ili neke šumove u ušima?

Ne..... 0  
Da..... 1

g. Da li ste primetili promenu u zagrižaju?

Ne..... 0  
Da..... 1

**16a.** Da li ste imali reumatoidni artritis, lupus, ili neka druga oboljenja zglobova?

Ne..... 0  
Da..... 1

b. Da li je neko u Vašoj porodici imao slična oboljenja?

Ne..... 0  
Da..... 1

c. Da li ste imali ili imate otok i bolove u predelu viličnih zglobova?

Ne..... 0  
Da..... 1

d. Da li bol koji osećate traje duže od godinu dana?

Ne..... 0  
Da..... 1

**17a.** Da li ste u skorije vreme imali povredu u predelu lica i vilica?

Ne..... 0  
Da..... 1

b. Da li ste imali bol i pre povrede?

Ne..... 0  
Da..... 1

**18.** Da li ste imali glavobolju u proteklih 6 meseci?

Ne..... 0  
Da..... 1

**19.** Koju vrstu aktivnosti postojeći problem ograničava ili onemogućava?

	Ne	Da
a. žvakanje	0	1
b. ispijanje tečnosti	0	1
c. vežbanje	0	1
d. konzumiranje tvrde hrane	0	1
e. konzumiranje mekane hrane	0	1
f. smejanje	0	1
g. seksualne aktivnosti	0	1
g. pranje zuba i umivanje lica	0	1
h. zevanje	0	1
j. gutanje	0	1
k. govor	0	1
l. uobičajen izgled lica	0	1

**20a.** Da li koristite neke lekove?

Ne..... 0  
Da..... 1

b. Od kada ih koristite?.....

c. Koju vrstu?.....

d. Koja doza?.....

e. Da li redovno pijete lekove?

Ne..... 0  
 Da..... 1

**21.** U poslednjih nekoliko meseci, koliko često ste bili uznemireni zbog:

0..... nikako  
 1..... veoma malo  
 2..... umereno  
 3..... izraženo  
 4..... izuzetno

a. glavobolje	0	1	2	3	4
b. gubitka interesovanja za seks ili seksualnog užitka	0	1	2	3	4
c. nesvestice ili vrtoglavice	0	1	2	3	4
d. bola u predelu srca i grudi	0	1	2	3	4
e. osećaja gubitka energije ili zastoja, usporenosti	0	1	2	3	4
f. razmišljanja o smrti ili umiranju	0	1	2	3	4
g. gubitka apetita	0	1	2	3	4
h. plačljivosti	0	1	2	3	4
i. samoopuživanja zbog nekih događaja	0	1	2	3	4
j. bolova u leđima	0	1	2	3	4
k. osećaja usamljenosti	0	1	2	3	4
l. ravnodušnosti (melanholije)	0	1	2	3	4
m. preterane brigeoko nečega	0	1	2	3	4
n. nezainteresovanosti za okolinu	0	1	2	3	4
o. osećaja muke i gađenja u stomaku	0	1	2	3	4
p. bola u mišićima	0	1	2	3	4
q. teškoća da zaspate (dugo vam treba da zaspate)	0	1	2	3	4
r. teškoća pri disanju (teško dolazite do daha)	0	1	2	3	4
s. smene toplo-hladno	0	1	2	3	4
t. ukočenosti ili osećaja "žmaraca" u nekom delu tela	0	1	2	3	4
u. prisustva „knedle“ u grlu	0	1	2	3	4
v. osećaja beznada	0	1	2	3	4
w. osećaja slabosti u nekom delu tela	0	1	2	3	4
x. osećaja težine u rukama i nogama	0	1	2	3	4
y. razmišljanja o završetku Vašeg života (da je došao kraj)	0	1	2	3	4
z. preteranog uzimanja hrane	0	1	2	3	4
aa. buđenja rano ujutro	0	1	2	3	4
bb. nemirnog i isprekidanog sna	0	1	2	3	4
cc. osećaja da je sve „naporno“	0	1	2	3	4
dd. osećaja „uhvaćenosti u klopku“	0	1	2	3	4
ff. osećaja krivice	0	1	2	3	4

## KLINIČKI PREGLED (AXIS I)

### 1. Da li osećate bolove na levoj ili desnoj strani lica ili obostrano?

Ne.....	0
Desno.....	1
Levo.....	2
Obostrano.....	3

### 2. Možete li odrediti mesto bola koji osećate?

#### DESNO

Ne.....	0
Vilični zglob.....	1
Mišići.....	2
V.zglob i mišići.....	3

#### LEVO

Ne.....	0
Vilični zglob.....	1
Mišići.....	2
V.zglob i mišići.....	3

### 3. Otvaranje usta

Pravo.....	0
Defleksija u desno.....	1
Devijacija u desno.....	2
Defleksija u levo.....	3
Devijacija u levo.....	4
Ostalo.....	5

### 4. Vrednosti vertikalnih pokreta naznačiti zube na kojima se meri

- a.aktivno otvaranje bez bola..... mm
- b.maksimalno aktivno otvaranje..... mm
- c.maksimalno pasivno otvaranje..... mm
- d.vertikalni preklop sekutića..... mm

BOL

ZGLOB

Ne	Desno	Levo	Obostrano	Da	Ne
0	1	2	3	1	0
0	1	2	3	1	0



5. Zvuci u zglobu

a.pri otvaranju usta	desno	levo
ne	0	0
pucketanje	1	1
grube krepitacije	2	2
fine krepitacije	3	3
b.pri zatvaranju usta	desno	levo
ne	0	0
pucketanje	1	1
grube krepitacije	2	2
fine krepitacije	3	3
c.recipročan klik eliminisan otvaranjem usta u propulziji	desno	levo
Ne.....	0	0
Da.....	1	1

6.Kretnje donje vilice

- a. Lateralna kretanja u desno..... mm
- b. Lateralna kretanja u levo..... mm
- c. Protruzija..... mm

BOL

ZGLOB

Ne	Desno	Levo	Obostrano	Da	Ne
0	1	2	3	1	0
0	1	2	3	1	0
0	1	2	3	1	0

d. Devijacija medijalne linije.....mm

desno  
1

levo  
2

7. Zvuci u zglobu pri kretnjama donje vilice

Desni zglob

	Ne	Pucketanje	Grube krepitacije	Fine krepitacije
Kretnja udesno	0	1	2	3
Kretnja ulevo	0	1	2	3
Protruzija	0	1	2	3

### Levi zglob

	Ne	Pucketanje	Grube krepitacije	Fine krepitacije
Kretnja udesno	0	1	2	3
Kretnja ulevo	0	1	2	3
Protruzija	0	1	2	3

## PALPACIJA MIŠIĆA I VILIČNIH ZGLOBOVA

- 0- nema bola
- 1- blagi bol
- 2- umereni bol
- 3- jaki bol

### 8. Mišićni bol pri ekstraoralnoj palpaciji

	desno	levo
a.m.temporalis (zadnja vlakna-zadnji deo slepoočnice)	0 1 2 3	0 1 2 3
b. m.temporalis (srednja vlakna-srednji deo slepoočnice)	0 1 2 3	0 1 2 3
c. m.temporalis (prednja vlakna-prednji deo slepoočnice)	0 1 2 3	0 1 2 3
d.m.maseter (gornji pripoj ispod zigomatičnog luka)	0 1 2 3	0 1 2 3
e.m.maseter (telo mišića-sredina obraza)	0 1 2 3	0 1 2 3
f.m.maseter (pripoj na donjoj vilici)	0 1 2 3	0 1 2 3
g.zadnji donjovilični region (vilično-vratni region)	0 1 2 3	0 1 2 3
h.submandibularni region	0 1 2 3	0 1 2 3

### 9. Osetljivost viličnog zgloba na palpaciju

	desno	levo
a. lateralni pol	0 1 2 3	0 1 2 3
b. zadnji pripoj (palpacija kroz spoljni ušni kanal)	0 1 2 3	0 1 2 3

### 10. Intraoralna palpacija mišića

	desno	levo
a. regija m.pterygoideus lateralis (iza gornjih kutnjaka)	0 1 2 3	0 1 2 3
b. tetiva m.temporalis	0 1 2 3	0 1 2 3

IME I PREZIME \_\_\_\_\_

**GRUPA I**

**MIŠIĆNE DISFUNKCIJE**

(zaokružiti samo jednu mogućnost)

- A. Miofascijalni bol
- B. Miofascijalni bol sa ograničenim otvaranjem usta
- C. Dg ne pripada ovoj grupi

**GRUPA II**

**DISLOKACIJA DISKUSA ARTIKULARISA**

(zaokružiti samo jednu mogućnost za svaki zglob)

**Desni zglob**

- A. Dislokacija diskusa sa redukcijom
- B. Dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta
- C. Dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta
- D. Dg se ne odnosi na ovaj zglob

**Levi zglob**

- A. Dislokacija diskusa sa redukcijom
- B. Dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta
- C. Dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta
- D. Dg se ne odnosi na ovaj zglob

**GRUPA III**

**DRUGA STANJA VILIČNOG ZGLOBA**

(zaokružiti samo jednu mogućnost za svaki zglob)

**Desni zglob**

- A. Artralgija
- B. Osteoartritis
- C. Osteoartroza
- D. Dg se ne odnosi na ovaj zglob

**Levi zglob**

- A. Artralgija
- B. Osteoartritis
- C. Osteoartroza
- D. Dg se ne odnosi na ovaj zglob

1. Stepen hroničnog bola(0-4).....
2. Ograničenja mandibularnih funkcija.....  
(Broj pozitivnih odgovora/ukupan broj pitanja)

3. Depresija: Ne                      Umerena                      Izražena

Potpis pacijenta

-----

## Prilog 2. Uputstva za popunjavanje obrasca RDC/TMD

### KLINIČKA STANJA TMD (AXIS I)

#### Opšta uputstva za pregled ispitanika i ispunjavanje obrasca RDC/TMD

1. Ispitanika zamoliti da na postavljena pitanja u celosti odgovori, izuzev ako je ispitanik odbio da učestvuje u daljem istraživanju ili nije bio u stanju da saraduje dalje, čime je bio isključen.
2. Merenja izvršiti u pasivnom stanju mastikatornih mišića, izuzev ako potrebe pregleda nisu zahtevale drugačije uslove.
3. Tokom pregleda ispitanik treba da bude udobno smešten u sedećem položaju u stomatološkoj stolici.
4. Ispitanike zbrinute mobilnim zubnim nadoknadama treba pregledati uz prisustvo zubnih nadoknada u ustima.
5. Svako pitanje je potrebno pažljivo pročitati ispitaniku, a zatim ga zamoliti da da samo jedan odgovor.

#### Uputstvo za izvođenje kliničkog pregleda i popunjavanje obrasca RDC/TMD prema ponuđenim stavkama:

1. **Zaokružiti jedan odgovor od strane ispitanika na pitanje br. 1**
2. **Zaokružiti jedan odgovor od strane ispitanika na pitanje br. 2**
3. **Otvaranje usta**

Ispitanika zamoliti da dovede zube u blagi kontakt. Palac desne ruke postaviti ispod donje usne na sredinu brade, a ispitanika zamoliti da otvori usta koliko može, bez obzira na eventulni bol pri otvaranju usta. Ako je stepen devijacije otvaranja usta nejasan, milimetarski fleksibilni lenjir postaviti vertikalno između mandibularnih i maksilarnih inciziva. Otvaranje usta ponoviti tri puta. Otvaranje usta je može biti:

**pravo**- nema uočljivog skretanja donje vilice u odnosu na sagitalnu medijalnu liniju pri otvaranju usta.

**defleksija u desno ili u levo**- uočljivo skretanje donje vilice na jednu stranu tokom otvaranja usta do trenutka kada su usta maksimalno otvorena

**devijacija u desno ili u levo**- uočljivo skretanje donje vilice na jednu ili drugu stranu tokom otvaranja usta do trenutka maksimalnog otvaranja usta kada se središna linija

zubnih nizova u gornjoj i donjoj vilici poklapa.

**ostalo**- ispitanik diskontinuirano otvara usta.

#### **4. Opseg pokreta donje vilice u vertikali**

**Aktivno otvaranje usta bez bola** – ispitanika zamoliti da otvori usta koliko može, a da pri tome ne oseća bol. Fleksibilnim lenjirom izmeriti udaljenost između sečivnih ivica gornjih i donjih sekutića. Merenje ponoviti tri puta, a potom u protokolu zabeležiti sekutiće na kojima je merenje vršeno.

**Maksimalno aktivno otvaranje usta** – ispitanika zamoliti da maksimalno otvori usta, iako oseća bol pri tom pokretu. Fleksibilnim lenjirom izmeriti udaljenost između sečivnih ivica sekutića u gornjoj i donjoj vilici. Merenje ponoviti tri puta, a zatim zabeležiti u protokolu na kojim je sekutićima merenje vršeno. BOL: ispitanika upozoriti da pri maksimalnom otvaranju usta može osetiti bol. Prilikom otvaranja usta registrovati pojavu bola, lokaciju bola (levo, desno, obostrano), kao i da li je bol prisutan u predelu viličnog zgloba. Podatke uneti u tabelu pridodatu ovom pitanju.

**Maksimalno pasivno otvaranje usta** - ispitanika zamoliti da maksimalno otvori usta, iako oseća bol pri tom pokretu. Palac desne ruke osloniti na gornje sekutiće ispitanika, a kažiprst iste ruke na donje sekutiće ispitanika.

Polako, uz primenu umerenog pritiska povećavati opseg maksimalnog otvaranja usta. Fleksibilnim lenjirom izmeriti udaljenost između sečivnih ivica sekutića u gornjoj i donjoj vilici. Merenje ponoviti tri puta, a zatim zabeležiti u protokolu na kojim je sekutićima merenje vršeno. BOL: ispitanika upozoriti da pri maksimalnom otvaranju usta može osetiti bol.

Zatim registrovati pojavu bola i lokaciju bola (levo, desno, obostrano), kao i da li je bol prisutan u predelu viličnog zgloba, pri maksimalnom pasivnom otvaranju usta. Podatke uneti u tabelu pridodatu ovom pitanju.

**Vertikalni preklap sekutića** - ispitanika zamoliti da dovede donju vilicu u položaj maksimalne interkuspacije (da zagriže na zadnje zube). Na labijalnoj površini donjih sekutića olovkom nacrtati projekciju sečivne ivice gornjih sekutića, a naknadno izmeriti rastojanje između sečivne ivice donjih sekutića i obeležene linije fleksibilnim lenjirom. Rezultat merenja zapisati u protokol. Vrednostima dobijenim nakon merenja u okviru pitanja 4a do 4c dodati iznos vertikalnog preklopa sekutića, da bi se dobila stvarna vrednost opsega otvaranja usta.

## **5. Prisustvo zvučnih efekata u TM zglobu prilikom otvaranja i zatvaranja usta**

Jagodice levog i desnog kažiprsta terapeuta prisloniti u predelu levog i desnog TM zgloba ispitanika. Ispitanika zamoliti da polako maksimalno otvari usta, bez obzira na moguće prisustvo bola pri ovom pokretu, a da zatim polako zagriže na zadnje zube. Svako ispitivanje ponoviti tri puta. Kao rezultat ispitivanja mogu se dobiti sledeći nalazi:

0 = zvučni efekti nisu prisutni

1 = klik, zvuk kratkog i ograničenog trajanja sa jasnim početkom i završetkom; klik je potvrđen kao rezultat ispitivanja samo ako se uoči dva puta od tri ponavljenja otvaranja usta.

2 = grube krepitacije su zvukovi koji traju duže vreme pri pokretu otvaranja usta. Zvukovi nisu prigušeni i posledica su kliženja kosti preko druge kosti. Opisuju se kao struganje.

3 = fine krepitacije su zvukovi u vidu škripanja koji traju duže vreme pri otvaranju ili zatvaranju usta ali su prigušeniji od grubih krepitacija. Opisuju se kao zvuk trenja po hrapavoj površini.

Zvuk pri otvaranju usta je bio potvrđen ako je registrovan u dva od moguća tri ponavljenja pokreta otvaranja usta iz položaja maksimalne interkuspacije do položaja maksimalno otvorenih usta. Zvuk pri zatvaranju usta je bio potvrđen ako je registrovan u dva od moguća tri ponavljenja pokreta zatvaranja iz položaja maksimalno otvorenih usta do položaja maksimalne interkuspacije. Recipročni klik, ukoliko je postojao, javljao se i pri otvaranju i pri zatvaranju usta i gubio se prilikom otvaranja usta iz protruzionog položaja donje vilice.

## **6. Ostali pokreti donje vilice**

### **a. Pokret donje vilice u desnu stranu**

Ispitanika zamoliti da polako otvara usta, a zatim da donju vilicu pomeri udesno i nazad koliko može, bez obzira da li je pri tom pokretu osetio nelagodnost

Fleksibilnim lenjirom izmeriti udaljenost sredina gornjeg i donjeg zubnog niza u tom položaju donje vilice. Ispitivanje ponoviti tri puta i rezultat zabeležiti.

BOL. Ako je pri ovom pokretu ispitanik oseti bol, neophodno je zabeležiti gde je bol lociran i da li je prisutan u području TM zgloba. Podatke uneti u odgovarajuću tabelu koja je pridodata ovom pitanju.

#### **b. Pokret donje vilice u levu stranu**

Ispitanika zamoliti da lagano otvara usta a zatim da donju vilicu pomeri ulevo i nazad koliko može, bez obzira da li pri tom pokretu oseća nelagodnost. Fleksibilnim lenjirom zatim izmeriti udaljenost sredina gornjeg i donjeg zubnog niza u tom položaju. Ispitivanje ponoviti tri puta i rezultat zabeležiti.

BOL. Ako pri ovom pokretu ispitanik oseti bol, neophodno je zabeležiti gde je bol lociran i da li je prisutan u području TM zgloba. Podatke uneti u odgovarajuću tabelu koja je pridodata ovom pitanju.

#### **c. Pokret donje vilice napred**

Ispitanika zamoliti da polako otvara usta, a zatim da donju vilicu pomeri napred, bez obzira da li je pri tom pokretu oseća nelagodnost. Ukoliko je prisutan dubok preklop prednjih zuba, ispitanika zamoliti da otvori usta u većem opsegu kako bi se izbegle moguće smetnje pri protruziji od strane sekutića gornje vilice. Fleksibilnim lenjirom izmeriti udaljenost incizalnih ivica gornjih i donjih sekutića. Ispitivanje ponoviti tri puta i rezultat zabeležiti.

BOL. Ako pri ovom pokretu ispitanik oseti bol, neophodno je zabeležiti gde je lociran i da li je prisutan u području TM zgloba. Podatke uneti u odgovarajuću tabelu koja je pridodata ovom pitanju.

#### **d. Devijacija sredine zubnih nizova**

Ako se sredine zubnih nizova gornje i donje vilice ne poklapaju po vertikali u položaju maksimalne interkuspacije, zabeležiti se na koju stranu je došlo do skretanja i fleksibilnim lenjirom izmeriti iznos nepodudarnosti.

Ako je nepodudarnost manja od 1mm kao rezultat upisati 0. Ako je



nepodudarnost sredina gornjeg i donjeg dentalnog luka veća od 1mm, zabeleženu vrednost se dodati ili oduzeti izmerenoj vrednosti u pitanju 6a i 6b. Izmerena vrednost u pitanju 6d oduzeti se od zabeleženog iznosa pokreta donje vilice ipsilateralno, i dodala vrednosti zabeleženoj pri pokretu donje vilice kontralateralno.

#### **7. Prisustvo zvučnih efekata pri lateralnim pokretima i protruziji donje vilice**

Ispitanika zamoliti da donjom vilicom izvodi pokrete levo-nazad, desno-nazad, napred-nazad, pri čemu jagodice levog i desnog kažiprsta treba osloniti na kožu, preaurikularno. Zatim registrovati prisustvo zvučnih efekata u toku pokreta donje vilice. Svaki pokret ponoviti tri puta i rezultati uneti u odgovarajuću tabelu.

#### **8. Pregled mišića (ekstraoralna palpacija)**

Ispitivanje se izvodi pritiskom jagodicama kažiprsta i srednjeg prsta terapeuta. Mišići se palpiraju prstima jedne ruke terapeuta, dok se drugom rukom terapeuta daje potpora i održavala stabilnost glave ispitanika. Donja vilica je u položaju fiziološkog mirovanja. Ispitanika zamoliti da napravi razliku između palpatorno provociranog bola i pritiska. Ukoliko je bol prisutan, zamoliti ispitanika da ga klasifikuje kao blagi, umereni ili jaki bol. Postupak palpacije izvodi se na sledeći način:

- a. *M. temporalis* (zadnja vlakna) – ispitanika zamoliti da stegne zube a potom da se opusti u cilju identifikacije vlakana. Palpacija vrši pomeranjem prstiju od pozadi iza uha ka prednjoj granici uha.
- b. *M. temporalis* (srednja vlakna) – palpirana je regija oko 2cm iza lateralne ivice obrve.
- c. *M. temporalis* (prednja vlakna) – palpirati regiju iznad zigomatičnog luka. Ispitanik prethodno stegne zube, i potom se opusti u cilju identifikacije prednjih vlakana.
- d. *M. maseter (origo)* – ispitanika zamoliti da stegne zube, zatim se opusti. Palpacija gornjeg pripoja maseteričnog mišića se izvodi 1cm ispred TM zgloba, neposredno ispod zigomatičnog luka, idući napred ka prednjoj ivici mišića.
- e. *M. maseter* (telo mišića) – palpirati regiju od prednje ivice mišića ispod

zigomatične kosti u kaudodistalnom smeru, prema uglu donje vilice.

- f. *M. maseter (insertio)* – palpirati područje oko 1cm iznad i ispred ugla donje vilice.
- g. Zadnji mandibularni region (*m.stylohyoideus/m.digastricus venter posterior*)
  - ispitanika zamoliti da blago zabaci glavu unazad. Palpirati područje između zadnje ivice mandibule i prednje ivice *m. sternocleidomastoideus*-a, medijalno i distalno od ugla donje vilice. Prste usmeriti medijalno i kranijalno.
- h. Submandibularna regija (*m.pterygoideus medialis, mm.suprahyoidi, m.digastricus venter anterior*) – palpirati područje 2cm ispred ugla mandibule. Prsti terapeuta treba da budu usmereni medijalno i kranijalno. U slučaju provociranog bola može se odrediti da li bol potiče od mišića ili inflamiranih regionalnih limfnih čvorova.

## 9. Palpacija TM zglobova

### Postupak palpacije viličnih zglobova se izvodi na sledeći način:

- a. Lateralni pol – kažiprst jedne ruke terapeuta postavlja se ispred tragusa ušne školjke u predelu TM zgloba. Ispitanika zamoliti da polako otvara usta dok terapeut ne oseti na jagodici kažiprsta pokret lateralnog pola kondila donje vilice. Zatim terapeut vrši blagi pritisak kažiprstom ispred tragusa, dok drugom rukom pridržavao glavu ispitanika.
- b. Zadnji pripoj zglobne kapsule – palpacija se vrši kroz spoljne ušne kanale. Jagodice malih prstiju terapeuta treba da budu uvučene u oba ušna kanala i okrenute anteriorno. Ispitanik polako otvara usta da bi terapeut osetio pokret u TM zglobovima. Terapeut zatim vrši pritisak anteriorno, naizmenično levo pa desno, dok su zubi u maksimalnom kontaktu.

## 10. Pregled mišića (intraoralna palpacija)

### Postupak intraoralne palpacije sprovodi se na sledeći način:

- a. *M.pterygoideus lateralis* – ispitanika zamoliti da otvori usta i pomeri donju vilicu na stranu koja je određena za palpaciju. Kažiprst desne ruke terapeuta plasira na alveolarni greben, paratubarno i polako pomera kranio-medijalno iza gornjih kutnjaka.

- b. *M.temporalis* (tetiva) – nakon palpiranja spoljnog krilastog mišića kažiprst terapeuta se rotira u ustima upolje. Ispitanika zamoliti da maksimalno otvori usta. Terapeut zatim palpira prednju ivicu koronoidnog nastavka.

Nakon prikupljanja anamnestičkih podataka i detaljnog kliničkog pregleda, svakog ispitanika svrstati u jednu od tri **dijagnostičke grupe**:

### **GRUPA I: Mišićne disfunkcije (Axis I)**

Mišićne disfunkcije uključuju bolne i bezbolne poremećaje funkcije mastikatornih i ostalih mišića orofacijalnog sistema (Tabela 1). Protokol RDC/TMD isključuje retka stanja kao što su mišićni spazam, miositis i kontrakture mišića.

**Miofascijalni bol** – bol je mišićnog porekla. Bol je anamnestički prijavljen i klinički palpatorno registrovan. U cilju potvrđivanja dijagnoze u ispitanika je potrebno uočiti:

- prijavljeni bol u predelu lica, vilica, slepoočnica, preaurikularnoj regiji ili u samom uhu u miru kao i tokom funkcija orofacijalnog sistema (pitanje 3 iz upitnika).
- bol kao odgovor na palpaciju 3 ili više lokacija od palpiranih 20 mesta pri čemu se leva i desna strana posmatraju odvojeno.

**Miofascijalni bol sa ograničenim otvaranjem usta** – karakteriše se ograničenjem pokreta donje vilice i napetošću mišića uz prisustvo bola. Da bi potvrdili dijagnozu u ispitanika, potrebno uočiti:

- prisustvo miofascijalnog bola kako je prethodno definisano (a).
- aktivno otvaranje usta manje od 40mm (stavke 4a, 4d iz pregleda).
- maksimalno pasivno otvaranje usta za 5mm ili veći iznos od aktivnog otvaranja usta (stavke 4a, 4c, 4d iz pregleda).

Tabela 1. Mišićne disfunkcije - diferencijalna dijagnoza na osnovu RDC/TMD

<b>Grupa I MIŠIĆNE DISFUNKCIJE</b>	<b>MIOFASCIJALNI BOL</b>	<b>MIOFASCIJALNI BOL SA OGRANIČENIM OTVARANJEM USTA</b>
ANAMNESTIČKI <i>PRIJAVLJEN BOL</i>	#	#
KLINIČKI PREGLED <b>PALPATORNA OSETLJIVOST</b>	#	#
<b>BOL - AKTIVNO OTVARANJE USTA</b>		< 40mm
<b>BOL - PASIVNO OTVARANJE USTA</b>		> 5 mm +

## **GRUPA II: Dislokacija diskusa articularisa (Axis I) (Tabela 2)**

**Dislokacija diskusa sa redukcijom** – disk je dislociran iz svoje normalne pozicije između kondila donje vilice i *eminencije articularis* najčešće anteriorno i medijalno, ali se pri otvaranju usta postavlja na normalnu poziciju između zglobnih površina što je praćeno karakterističnim zvučnim efektom u vidu klika. Za potvrdu dijagnoze u ispitanika potrebno uočiti:

- recipročni klik u TM zglobu pri otvaranju i zatvaranju usta i njegovo nestajanje, ako se otvaranje i zatvaranje usta odvija iz protruzionog položaja mandibule, ponovljiv 2 puta od izvedena 3 pokušaja pokreta (stavka 5 iz pregleda)
- recipročni klik u TM zglobu pri otvaranju i zatvaranju usta ponovljiv 2 puta od moguća 3, kao i prisustvo klika pri protruziji i/ili nekoj od laterotruzionih pokreta mandibule ponovljiv 2 puta od moguća 3 izvođenja pokreta (stavke 5a, 5b, 7 iz pregleda).

**Dislokacija diskusa bez redukcije sa ograničenim otvaranjem usta** – stanje pri kome je *diskus articularis* dislociran iz svoje normalne pozicije napred i unutra ili upolje, i ne postavlja se u normalan položaj između zglobnih površina pri otvaranju usta. Poremećaj je praćen ograničenim otvaranjem usta. Za potvrdu dijagnoze potrebno je:

- anamnestički dobiti podatak o primećenom ograničenom otvaranju usta

(pitanja 14a, 14b iz upitnika)

- uočiti maksimalno aktivno otvaranje usta manje od 35mm (stavke 4b, 4d iz upitnika)
- uočiti maksimalno pasivno otvaranje usta je za 4mm ili manje većeg opsega u odnosu na maksimalno aktivno otvaranje usta (stavke 4b, 4c, 4d iz pregleda)
- uočiti da je pokret donje vilice na kontralateralnu stranu manji od 7mm (stavke 6a ili 6b, 6d iz pregleda)
- uočiti defleksiju sredine donje vilice na ipsilateralni oboleli TM zglob (stavka 3 iz pregleda)
- uočiti odsustvo zvučnih efekata u viličnom zglobu ili prisustvo zvukova koji nisu karakteristični za dislokaciju diskusa sa redukcijom (stavke 5, 7 iz pregleda).

**Dislokacija diskusa bez redukcije bez ograničenog otvaranja usta** - stanje pri kome je diskus dislociran iz svoje normalne pozicije anteriorno i medijalno ili lateralno, i ne postavlja se u normalan položaj između zglobnih površina pri otvaranju usta. Poremećaj nije praćen ograničenjem opsega otvaranja usta. Za potvrdu dijagnoze potrebno je:

- anamnestički dobiti podatak o povremenom ograničenju opsega otvaranja usta (14a, 14b iz upitnika).
- uočiti maksimalno aktivno otvaranje usta veće od 35mm (stavke 4b, 4d iz upitnika).
- uočiti maksimalno pasivno otvaranje usta je za 5mm ili više većeg opsega u odnosu na maksimalno aktivno otvaranje usta (stavke 4b, 4c, 4d iz pregleda).
- uočiti da je pokret donje vilice na kontralateralnu stranu veći je od 7mm (stavke 6a ili 6b, 6d iz pregleda).
- uočiti defleksiju sredine donje vilice na ipsilateralni oboleli TM zglob (stavka 3 iz pregleda).
- uočiti prisustvo zvučnih efekata u viličnom zglobu koji nisu karakteristični za dislokaciju diskusa sa redukcijom (stavke 5, 7 iz pregleda).

Tabela 2. Dislokacija diskusa articularisa – diferencijalna dijagnoza na osnovu RDC/TMD

GRUPA II ZGLOBNE DISFUNKCIJE (DISLOKACIJA DISKUSA ART.)	SA REDUKCIJOM	BEZ REDUKCIJE, SA OGRANIČENIM OTVARANJEM USTA	BEZ REDUKCIJE, BEZ OGRANIČENOG OTVARANJA USTA
RECIPROČNI KLIK PONOVLJIV DVA PUTA	#		
RECIPROČNI KLIK I KLIK PRI EKSCENTRIČNIM POKRETIMA	#		
ODSUSTVO ZVUČNIH EFEKATA ILI NEKARAKTERISTIČNI ZVUCI		#	#
ANAMNEZA OGRANIČENO OTVARANJE USTA		# PRIMEĆENO	# POVREMENO
MAKSIMALNO AKTIVNO OTVARANJE USTA		< 35mm	> 35mm
MAKSIMALNO PASIVNO OTVARANJE USTA		< 4 mm +	> 5 mm +
LATEROTRUZIJA NA ZDRAVU STRANU		< 7mm	>7 mm
DEFLEKSIJA NA OBOLELU STRANU		#	#

**GRUPA III: Ostali poremećaji temporomandibularnih zglobova (Axis I) (Tabela 3)**

**Artralgiya** – ispoljava se bolom i osetljivošću u predelu kapsule viličnog zgloba. Za potvrdu dijagnoze potrebno je uočiti:

- prisustvo bola kao odgovora na palpaciju lateralnih polova jednog ili oba TM zgloba kao i zadnjeg pripoja zglobne kapsule (stavka 9 iz pregleda).
- prisustvo anamnestički prijavljenog bola u predelu TM zgloba, bola u TM zglobu pri maksimalnom aktivnom otvaranju usta i maksimalnom pasivnom otvaranju, kao i pri lateralnim pokretima donje vilice (stavke 2, 4b, 4c, 4d, 6a, 6b).
- odsustvo grubih kreptacija (stavke 5 i 7 iz pregleda).

**Osteoartritis TM zglobova** – zapaljenjsko stanje tvrdih i mekih tkiva TM zgloba je posledica degenerativnih promena. Za dijagnozu je neophodno uočiti:

- bol kao odgovor na palpaciju lateralnih polova jednog ili oba TM zgloba kao i zadnjeg pripoja zglobne kapsule (stavka 9 iz pregleda).
- anamnestički prijavljen bol u predelu TM zgloba, bol u TM zglobu pri maksimalnom aktivnom otvaranju usta i maksimalnom pasivnom

otvaranju, kao i pri lateralnim pokretima donje vilice (stavke 2, 4b, 4c, 4d, 6a, 6b).

- prisustvo jednog ili oba znaka dole navedena:
  - a. grubih kreptacija u viličnomzglobu (stavke 5, 7 iz pregleda).
  - b. na tomografskom radiogramu prisustvo erozije zdrave kosti, skleroze dela ili celog kondila i artikularne eminencije, zaravnjenja zglobnih struktura i prisustvo osteofita.

**Osteoartrza TM zglobova** – stanje degeneracije koje se ispoljava promenom oblika i strukture tvrdih tkiva TM zgloba. Za dijagnozu neophodno je uočiti:

- odsustvo svih znakova artralgiije, odsustvo bola u predelu TM zgloba kao i bola koji je palpatorno provociran, odsustvo bola u TM zglobu pri maksimalnom aktivnom otvaranju usta i maksimalnom pasivnom otvaranju, kao i pri lateralnim kretnjama donje vilice (stavke 2, 4b, 4c, 4d, 6a, 6b).
- prisustvo jednog ili oba znaka dole navedena:
  - c. grubih kreptacija u viličnom zglobu (stavke 5, 7 iz pregleda).
  - d. na tomografskom radiogramu eroziju zdrave kosti, sklerozu dela ili celog kondila i artikularne eminencije, zaravnjenje zglobnih struktura i prisustvo osteofita.

Tabela 3. Ostali poremećaji TM zglobova – diferencijalna dijagnoza na osnovu RDC/TMD

<b>GRUPA III OSTALI POREMEĆAJI TM zglobova</b>	<b>ARTRALGIJA</b>	<b>OSTEOARTRITIS</b>	<b>OSTEOARTROZA</b>
ANAMNESTIČKI PRIJAVLJEN <b>BOL</b>	#	#	
KLINIČKI PREGLED <b>PALPATORNA OSETLJIVOST</b>	#	#	
<b>BOL</b> - AKTIVNO OTVARANJE USTA	#	#	
<b>BOL</b> - PASIVNO OTVARANJE USTA	#	#	
<b>BOL</b> - LATEROTRUZIJA	#	#	
GRUBE KREPITACIJE I TOMOGRAFIJA	ODSUSTVO	PRISUSTVO (skleroza,osteofiti,erozija)	PRISUSTVO (skleroza,osteofiti,erozija)

Svakom ispitaniku može biti pridružena samo po jedna dijagnoza iz svake grupe, tako da je ispitanik može biti bez postavljene dijagnoze (da nema mišićnih ili zglobnih disfunkcija) ili može imati najviše 5 dijagnoza: jedna mišićna (I), i po

jedna iz druge i treće grupe disfunkcija za oba zgloba (II i III).

#### **BOL I PSIHOLOŠKI STATUS ISPITANIKA (Lista ispitivanja AXIS II)**

U listi ispitivanja *Axis II* koja se odnosi na bol i psihosocijalni status ispitanika, podaci se dobijaju na osnovu odgovora ispitanika na pitanja ponuđena u RDC/TMD protokolu. Lista *Axis II* sadrži:

1. Kratak upitnik od 7 pitanja za vrednovanje intenziteta bola (0-4).
2. SCL-90 (Symptoms checklist 90) za izražavanje stepena depresije (normalno stanje, umerena depresija, izražena depresija).
3. Ponuđenu listu od 10 funkcija orofacijalnog sistema koje se najčešće otežano odvijaju (potrebno je utvrditi broj pozitivnih odgovora u odnosu na broj ponuđenih funkcija).

Intenzitet bola se izražava vrednostima od 0 do 100 koje se izračunavaju tako što se dobijena srednja vrednost iz odgovora na pitanja 7, 8 i 9 pomnoži sa 10. Kao odgovor na ova pitanja ispitanik je bio zamoljen da odabere vrednost na ponuđenoj numeričkoj skali od 0 do 10:

**srednja vrednost** (trenutnog bola, najjačeg doživljenog bola u proteklih 6 meseci,  
prosečnog bola u proteklih 6 meseci) x **10**

Izmenjenost socijalnog kontakta i radne sposobnosti se izražava vrednostima od 0 do 100 i bila je rezultat odgovora na pitanja 11, 12, 13. Ispitanik bira vrednost na ponuđenoj numeričkoj skali od 0 do 10.

**srednja vrednost** (dnevne aktivnosti, društvene aktivnosti, radne aktivnosti) x **10**

0-29	0 bodova
30-49	1 bod
50-69	2 boda
70 i više	3 boda

Takođe se boduje i odgovor na pitanje broj 10, koje se odnosi na vremenski interval (broj dana) odsustva ispitanika iz škole ili sa posla.

0 – 6 dana	0 bodova
7 – 14 dana	1 bod
15 – 30 dana	2 boda
31 i više dana	3 boda

Nakon završenog vrednovanja i sabiranja rezultata izraženih u bodovima, hroničan bol je se izražava u 4 stepena:

**Stepen 0** – bol zbog disfunkcije nije bio prisutan u poslednjih 6 meseci.



**Stepen I** – nizak intenzitet bola (intenzitet bola manji od 50), malo izmenjeni socijalni kontakti i radna sposobnost (manje od 3 boda).

**Stepen II** – visok intenzitet bola (veći od 50), malo izmenjeni socijalni kontakti i radna sposobnost (manje od 3 boda).

**Stepen III** – veoma izmenjeni socijalni kontakti sa umerenom radnom nesposobnošću (3 do 4 boda) bez obzira na intenzitet bola.

**Stepen IV** – veoma izmenjeni socijalni kontakti sa izrazitom radnom nesposobnošću (5 do 6 bodova) bez obzira na intenzitet bola.

#### STEPEN DEPRESIJE (AXISII)

Za izračunavanje stepena depresije koriste se odgovori na pitanje 21 u upitniku pod b,e,f,g,h,i,m,n,q,v,y,z,aa,bb,cc,dd,ee, i ff , koji se izražavaju numeričkim ekvivalentom, a zatim se sumiraju. Ukupan zbir se deli brojem traženih odgovora (20). Ako je dobijena vrednost bila manja od **0.535** depresija nije prisutna. U intervalu od 0.535 do 1.105 depresija je umerena. Vrednost veća od **1.105** ukazuje na izraženu depresiju.

#### FUNKCIJE OROFACIJALNOG SISTEMA KOJE SE NAJČEŠĆE OTEŽANO ODVIJAJU USLED PRISUSTVA BOLNOG TMD SINDROMA (AXIS II)

U pitanju pod brojem 19 predložene su funkcije orofacijalnog sistema, koje se mogu otežano odvijati usled prisustva bolne TMD. Broj pozitivnih odgovora stavlja se u relaciju prema broju ponuđenih funkcija (10).

**Prilog 3.**

**Upitnik procene uticaja oralnog zdravlja na kvalitet života pacijenata  
Oral Health Impact Profile – OHIP-14**

Ime i prezime \_\_\_\_\_ br. pacijenta \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Dg: \_\_\_\_\_

**U poslednjih mesec dana, koliko su često bili prisutni sledeći problemi:**

uopšte ne ..... 0  
retko..... 1  
povremeno..... 2  
često..... 3  
veoma često..... 4

**1. Da li ste imali problema pri izgovoru pojedinih reči zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**2. Da li ste osetili da Vam se čulo ukusa promenilo zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**3. Da li ste osetili ikada jako bolno probadanje u ustima?**

0 1 2 3 4

**4. Da li Vam je neugodno da jedete određenu hranu zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**5. Da li ste bili preokupirani stanjem vaših usta, žvačnih mišića i viličnih zglobova?**

0 1 2 3 4

**6. Da li ste osećali nervozu i napetost zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**7. Da li je vaša ishrana bila nezadovoljavajuća zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**8. Da li ste bili prinuđeni da prekidate obroke zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**9. Da li Vam je teško da se opustite zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**10. Da li ste nekada osećali pomalo osramoćeni zbog problema sa ustima, žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**11. Da li Vas nekad iritiraju drugi ljudi ili okolina zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**12. Da li Vam problemi sa ustima, bol u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima ometaju dnevno uobičajeno obavljanje posla?**

0 1 2 3 4

**13. Da li ste osetili da Vam je život generalno manje zadovoljavajući zbog problema sa ustima, bola žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

**14. Da li ste bili potpuno onemogućeni da funkcionišete zbog problema sa ustima, bola u žvačnim mišićima ili viličnim zglobovima?**

0 1 2 3 4

## **Biografija**

Dr stom. Ana M. Miletić rođena je u Vršcu 1983. godine, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju, prirodno-matematički smer, sa odličnim uspehom. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2002/03. godine i diplomirala 2010. godine sa prosečnom ocenom 8,21 (osam 21/100). Obavezan pripravnički radni staž obavila na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu u periodu od juna 2010. do juna 2011. godine. Stručni ispit položila je jula 2011. godine. Doktorske akademske studije upisala je školske 2011/12. godine, modul Klinička istraživanja zasnovana na bazičnim naukama. Uža oblast interesovanja: Klinička gnatologija - temporomandibularne disfunkcije i bruksizam. Položila je sve ispite predviđene nastavnim planom i programom doktorskih sudija, sa prosečnom ocenom 10. Učestvovala je na domaćim i međunarodnim naučnim skupovima, autor je i koautor naučnih radova od kojih je jedan objavljen u naučnom časopisu indeksiranom u bazi SCI (M23). Govori engleski jezik. Član je redakcije Međunarodnog naučnog časopisa "Smisao".

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Ана Милетић

број индекса 2011/4011

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Аналгетички ефекти терапије ласером мале снаге код пацијената  
са темпоромандибуларним дисфункцијама

- 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, 29. 3. 2018.

\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ана Милетић

Број индекса 2011/4011

Студијски програм Докторске студије

Наслов рада Аналгетички ефекти терапије ласером мале снаге код  
пацијената са темпоромандибуларним дисфункцијама

Ментор Проф. др Војкан Лазић, проф. др Драгана Матановић

Потписани/а Ана Милетић

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, 29. 3. 2018.

\_\_\_\_\_

### Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

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

Аналгетички ефекти терапије ласером мале снаге код пацијената  
са темпоромандибуларним дисфункцијама

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

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

**Потпис докторанда**

У Београду, 29. 3. 2018.

\_\_\_\_\_

1. Ауторство - Дозвољавање умножавања, 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 умножавања, 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 умножавања, 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 умножавања, 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 умножавања, 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 умножавања, 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.