

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Renata Sikora

KONCENTRACIJE PROUPALNIH CITOKINA U SERUMU I SULKUSNOJ TEKUĆINI KOD
PACIJENATA S TEMPOROMANDIBULARNIM POREMEĆAJIMA LIJEČENIH
STABILIZACIJSKOM UDLAGOM

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Renata Sikora

KONCENTRACIJE PROUPALNIH CITOKINA U SERUMU I SULKUSNOJ TEKUĆINI KOD
PACIJENATA S TEMPOROMANDIBULARNIM POREMEĆAJIMA LIJEČENIH
STABILIZACIJSKOM UDLAGOM

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Martina Smolić, dr. med.

Rad ima 115 stranica.

Ovaj rad izrađen je u specijalističkoj ordinaciji dentalne protetike pri Domu zdravlja Osječko-baranjske županije i Laboratoriju za translacijsku medicinu Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Zahvala

Veliko hvala mojoj dragoj mentorici prof. dr. sc. Martini Smolić za poticanju na znanstveno-istraživački rad, koja me svojim bogatim znanjem i iskustvom vodila kroz ovaj dio mog akademskog obrazovanja. Hvala na svim savjetima, motivaciji i ohrabrujućim riječima kada je bilo najteže i kada mi je to bilo najpotrebnije.

Hvala izv. prof. dr. sc. Aniti Matić na velikoj pomoći i podršci tijekom laboratorijskog dijela istraživanja. Također, hvala i doc. dr. sc. Kristini Kralik na pomoći i strpljenju pri obradi i interpretaciji podataka.

Hvala mojem asistentu Dejanu Žitnjaku na svakodnevnoj pomoći i podršci tijekom kliničkog dijela istraživanja.

Hvala svim prijateljima, kolegama s posla i poslovnim suradnicima na svoj pruženoj podršci i razumijevanju tijekom provedbe ovog istraživanja.

Veliko hvala mojim roditeljima na podršci i postavljanju važnih i bitnih životnih temelja bez kojih ne bih uspjela u postavljenim ciljevima.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji, a najviše svojem suprugu Borni i našim kćerima Lauri i Sofiji. Hvala vam na vašoj bezuvjetnoj ljubavi i strpljenju.

Ovaj rad posvećujem svojim princezama Lauri i Sofiji. Volim vas do neba i nazad sto puta.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Temporomandibularni poremećaji	1
1.2. Epidemiologija temporomandibularnih poremećaja	1
1.3. Etiologija temporomandibularnih poremećaja	2
1.4. Dijagnostika temporomandibularnih poremećaja	4
1.4.1. Os I DK/TMP	5
1.4.2. Os II DK/TMP.....	6
1.5. Terapija temporomandibularnih poremećaja.....	7
1.5.1. Neinvazivna (konzervativna) terapija TMP-a	8
1.5.2. Minimalno invazivna terapija TMP-a	9
1.5.3. Invazivna (kirurška) terapija TMP-a	10
1.6. Stabilizacijska udlaga.....	11
1.7. Temporomandibularni poremećaji i bol	13
1.8. Uloga molekularnih biomarkera u nastanku boli kod temporomandibularnih poremećaja	15
1.8.1. Temporomandibularni poremećaji i citokini	16
1.8.2. Sulkusna tekućina kao izvor biomarkera	17
2. HIPOTEZA	19
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	20
4. ISPITANICI I METODE	21
4.1. Ustroj studije.....	21
4.2. Etička načela istraživanja.....	21
4.3. Ispitanici.....	21
4.4. Protokol istraživanja	22
4.5. Procjena psihofizičkog stanja.....	23
4.6. Određivanje kliničkog statusa	25
4.7. Izrada stabilizacijske udlage	26
4.8. Uzorkovanje sulkusne tekućine.....	27
4.9. Uzorkovanje venske krvi.....	28
4.10 Luminex metoda za određivanje proupalnih citokina iz seruma i sulkusne tekućine	29
4.11. Statističke metode	30
5. REZULTATI.....	32

5.1. Obilježja ispitanika	32
5.2. Klinička obilježja ispitanika (DK TMP obrazac za pregled) prije terapije udlagom, te jedan i tri mjeseca nakon početka terapije.....	34
5.3. Upitnik o simptomima (DK)	40
5.4. Procjena kronične boli (GCPSV)	45
5.5. Procjena ograničenja funkcije čeljusti (JFLS - 20)	46
5.6. Procjena tjelesnog zdravlja (PHQ - 15)	46
5.7. Procjena depresije (PHQ - 9)	47
5.8. Procjena anksioznosti (GAD – 7)	49
5.9. Oralne navike ispitanika (OBC).....	51
5.10. Procjena percipiranog stresa	52
5.11. Kvaliteta života ovisna o oralnom zdravlju (OHIP – 14).....	52
5.12. Razina proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini u tri vremenske točke	53
5.13. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini u tri vremenske točke s ishodima liječenja	55
5.13.1. Povezanost sa stupnjem kronične boli GCPSV.....	55
5.13.2. Povezanost s procjenom ograničenja funkcije čeljusti (JFLS - 20)	58
5.13.3. Povezanost s procjenom zdravlja – tjelesni simptomi (PHQ-15).....	61
5.13.4. Povezanost s procjenom depresije (PHQ-9).....	65
5.13.5. Povezanost s procjenom anksioznosti (GAD-7)	68
5.13.6. Povezanost s procjenom oralnih navika (OBC)	71
5.13.7. Povezanost s procjenom percipiranog stresa.....	75
5.14.8. Povezanost s procjenom kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju (OHIP).....	76
6. RASPRAVA	79
6.1. Proupalni citokini u serumu i sulkusnoj tekućini	79
6.1.1. Interleukin 6 (IL-6)	79
6.1.2. Interleukin 7 (IL-7)	81
6.1.3. Interleukin 13 (IL-13)	82
6.1.4. Interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 8 (IL-8) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α).....	82
6.2. Proupalni citokini i ishodi liječenja.....	83
6.3. Proupalni citokini i psihofizički status te kvaliteta života.....	84
6.3.1. Depresija, anksioznost i percipirani stres.....	84
6.3.2. Nespecifični tjelesni simptomi (somatizacija)	86
6.3.3. Procjena oralnih navika.....	86

6.3.4. Procjena kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju.....	88
6.4. Ograničenja istraživanja.....	88
7. ZAKLJUČAK	90
8. SAŽETAK.....	91
9. SUMMARY	93
10. LITERATURA	95
11. ŽIVOTOPIS	110
12. PRILOZI	115

Kratice

BEST - engl. Biomarkers, EndpointS, and other Tools

BMAC - koncentrat matičnih stanica koštane srži (engl. bone marrow aspirate concentrate)

CGF - koncentrirani faktor rasta (engl. concentrated growth factor)

CPI - karakteristični intenzitet boli (engl. Characteristic Pain Intensity)

CT - kompjutorizirana tomografija (CT)

DC/TMD - engl. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

DK/TMP - Dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje

DMARD – engl. Disease-modifying antirheumatic drug

EMG - elektromiografija

GAD-7 - opći tjeskobni poremećaj-7 (engl. General Anxiety Disorder-7)

GCPSv2 - ljestvica stupnjevanja kronične boli verzija 2.0 (engl. Graded Chronic Pain Scale(v2))

HA - hijaluronska kiselina (engl. hyaluronic acid)

IASP - Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. International Association for the Study of Pain)

IDK/TMP - Istraživački dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje

IL-1 - interleukin 1

IL-1 β - interleukin 1 beta

IL- 6 – interleukin 6

IL-7 – interleukin 7

IL-8 – interleukin 8

IL-13 – interleukin 13

INFORM - Međunarodna mreža za metodologiju orofacijalne boli i sličnih poremećaja (engl. International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology)

i-PRF - injektibilni trombocitima obogaćen fibrin (engl. injectable platelet-rich fibrin)

JFLS-8 - ljestvica ograničenja funkcije čeljusti-8 (engl. Jaw Functional Limitation Scale-8)

JFLS-20 - ljestvica ograničenja funkcije čeljusti-20 (engl. Jaw Functional Limitation Scale-20)

KBT - kognitivno-bihevioralna terapija

LLLT - terapija laserom niskog intenziteta (engl. low-level laser therapy)

MAP – profiliranje više analita (engl. Multiple Analyte Profiling)

MSCs - mezenhimalne matične stanice (engl. mesenchymal stem cells)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

OBC - popis oralnih navika (engl. Oral Behaviors Checklist)

OHIP-14 - profil utjecaja na oralno zdravlje (engl. Oral health Impact Profile)

OPPERA - Orofacijalna bol: prospektivna procjena i procjena rizika (engl. Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment)

PET/CT - pozitronska emisijska tomografija

PHQ-4 - upitnik o zdravlju pacijenta-4 (engl. Patient Health Questionnaire-4)

PHQ-9 - upitnik o zdravlju pacijenta-9 (engl. Patient Health Questionnaire-9)

PHQ-15 - upitnik o zdravlju pacijenta-15 (engl. Patient Health Questionnaire-15)

PRP - plazma bogata trombocitima (engl. platelet-rich plasma)

PSS-10 - upitnik o percipiranom stresu-10 (engl. Perceived Stress Scale-10)

PU – placebo udlaga

RDC/TMD - Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

SA-PE - streptavidin-fikoeritrin

ST – sulkusna tekućina

SU – stabilizacijska udlaga

TENS - transkutana električna nervna stimulacija

TMP - temporomandibularni poremećaj

TMZ – temporomandibularni zglobovi ili čeljusni zglobovi

TNF- α - faktor tumorske nekroze alfa (engl. Tumor Necrosis Factor alpha)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

Popis tablica

Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	34
Tablica 5.2. Lokalizacija boli, glavobolje, inicijalni odnosi i obrazac otvaranja u tri točke mjerenja.....	36
Tablica 5.3. Raspodjela ispitanika s obzirom na kretnje otvaranja, lateralne kretnje i protruzije u tri točke mjerenja.....	37
Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema zvukovima TMZ tijekom otvaranja/zatvaranja i protruzije i lateralnih kretnji u tri vremenske točke.....	38
Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema bolu mišića i zgloba na palpaciju na desnoj strani u tri vremenske točke.....	39
Tablica 5.6. Raspodjela ispitanika prema bolu mišića i zgloba na palpaciju na lijevoj strani u tri vremenske točke.....	40
Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika prema mišićnoj boli na palpaciju u dodatnim područjima desne i lijeve strane u tri vremenske točke.....	41
Tablica 5.8. Dijagnoze postavljene prije terapije udlagom i mjesec dana od početka terapije.....	42
Tablica 5.9. Razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na percepciju boli u tri vremenske točke.....	43
Tablica 5.10. Razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na percepciju glavobolje i zvukova u zglobu u tri vremenske točke.....	44
Tablica 5.11. Raspodjela ispitanika s obzirom na kočenje čeljusti pri otvaranju u tri vremenske točke.....	45
Tablica 5.12. Raspodjela ispitanika s obzirom na kočenje čeljusti pri zatvaranju u tri vremenske točke.....	46
Tablica 5.13. Razlike u stupnju kronične boli u tri vremenske točke.....	47
Tablica 5.14. Ispitanici prema intenzitetu kronične boli u tri vremenske točke.....	47
Tablica 5.15. Razlike u procjeni ograničenja funkcije čeljusti (JFLS-20).....	48
Tablica 5.16. Tjelesni simptomi u tri točke mjerenja.....	48
Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika prema smetnjama zbog tjelesnih simptoma u tri vremenske točke.....	49
Tablica 5.18. Izraženost depresije u tri točke mjerenja.....	49

Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika prema problemima vezanim uz depresiju u tri vremenske točke.....	50
Tablica 5.20. Ocjena anksioznosti u tri točke mjerenja.....	51
Tablica 5.21. Raspodjela ispitanika prema problemima vezanim uz depresiju u tri vremenske točke.....	51
Tablica 5.22. Oralne navike u tri točke mjerenja.....	52
Tablica 5.23. Raspodjela ispitanika prema problemima vezanim uz depresiju u tri vremenske točke.....	53
Tablica 5.24. Oralne navike u tri točke mjerenja.....	53
Tablica 5.25. Domene kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju u tri točke mjerenja.....	54
Tablica 5.26. Razine proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini u tri vremenske točke.....	55
Tablica 5.27. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini sa stupnjem kronične boli (GCPSV) (Spearmanov koeficijent korelacije).....	56
Tablica 5.28. Vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini prije terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV).....	57
Tablica 5.29. Vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini mjesec dana nakon početka terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV).....	58
Tablica 5.30. Vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini tri mjeseca nakon početka terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV).....	58
Tablica 5.31. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s ocjenom domena ograničenja funkcije čeljusti prije terapije udlagom (JFLS) (Spearmanov koeficijent korelacije).....	59
Tablica 5.32. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s ocjenom domena ograničenja funkcije čeljusti prije terapije udlagom (JFLS) (Spearmanov koeficijent korelacije).....	60
Tablica 5.33. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s ocjenom domena ograničenja funkcije čeljusti tri mjeseca nakon početka terapije (JFLS) (Spearmanov koeficijent korelacije).....	61
Tablica 5.34. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s procjenom zdravlja – tjelesni simptomi (PHQ-15) (Spearmanov koeficijent korelacije).....	62

Tablica 5.35. Vrijednosti proupalnih citokina prije terapije s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma.....	63
Tablica 5.36. Vrijednosti proupalnih citokina mjesec dana nakon uvođenja terapije s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma.....	64
Tablica 5.37. Vrijednosti proupalnih citokina tri mjeseca nakon uvođenja terapije s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma.....	65
Tablica 5.38. Vrijednosti proupalnih citokina ts obzirom na procjenu depresije u tri vremenske točke.....	66
Tablica 5.39. Proupalni citokini s obzirom na izraženost depresije prije terapije.....	66
Tablica 5.40. Proupalni citokini s obzirom na izraženost depresije mjesec dana nakon uvođenja terapije.....	67
Tablica 5.41. Proupalni citokini s obzirom na izraženost depresije tri mjeseca nakon uvođenja terapije.....	68
Tablica 5.42. Povezanost proupalnih citokina s procjenom anksioznosti u tri vremenske točke.....	69
Tablica 5.43. Proupalni citokini s obzirom na izraženost anksioznosti prije terapije.....	69
Tablica 5.44. Proupalni citokini s obzirom na izraženost anksioznosti mjesec dana nakon uvođenja terapije.....	70
Tablica 5.45. Proupalni citokini s obzirom na izraženost anksioznosti tri mjeseca nakon uvođenja terapije.....	71
Tablica 5.46. Povezanost proupalnih citokina s procjenom oralnih navika u tri vremenske točke.....	72
Tablica 5.47. Proupalni citokini s obzirom na procjenu oralnih navika prije terapije.....	73
Tablica 5.48. Proupalni citokini s obzirom na procjenu oralnih navika mjesec dana nakon uvođenja terapije.....	74
Tablica 5.49. Proupalni citokini s obzirom na oralne navike tri mjeseca nakon uvođenja terapije.....	75
Tablica 5.50. Povezanost proupalnih citokina s procjenom percipiranog stresa u tri vremenske točke.....	76
Tablica 5.51. Povezanost proupalnih citokina s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju prije uvođenja terapije udlagom.....	77

Tablica 5.52. Povezanost proupalnih citokina s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju mjesec dana od uvođenja terapije.....	78
Tablica 5.53. Povezanost proupalnih citokina s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju mjesec dana od uvođenja terapije.....	79

Popis slika

Slika 1.1. Biopsihosocijalni model.....	2
Slika 1.2. Gingivni sulkus i sulkusna tekućina.....	18
Slika 4.1. Potpuno prilagodljivi Artex® artikulator (Amann Gierbach, Koblach, Austrija)...	26
Slika 4.2. Stabilizacijska udlaga (SU).....	28
Slika 4.3. Uzorkovanje sulkusne tekućine.....	29
Slika 4.4. Centrifugiranje venske krvi.....	30
Slika 4.5. Uređaj IMMUCOR Luminex® xMAP® (Bio-Techne GmbH, Wiesbaden, Njemačka).....	31
Slika 5.1. Dijagram tijeka istraživanja.....	33
Slika 5.2. Udio ispitanika prema tome je li im zbog problema povezanih s izraženosti depresije bilo teško raditi, brinuti se o kući ili se slagati s drugim ljudima.....	50
Slika 5.3. Udio ispitanika prema tome je li im zbog problema povezanih s izraženosti depresije bilo teško raditi, brinuti se o kući ili se slagati s drugim ljudima.....	52

1. UVOD

1.1. Temporomandibularni poremećaji

Temporomandibularni poremećaji (TMP) su naziv za skup mišićno-koštanih i živčano-mišićnih bolnih stanja koja zahvaćaju žvačne mišiće, čeljusne zglobove (TMZ) i/ili okolna tkiva (1, 2). TMP je najčešća bol u području usta i lica nedentalnog porijekla (2, 3). Glavni simptomi su bol u području glave i usta kao i ograničenje pokreta donje čeljusti (3). Ostale kliničke manifestacije TMP-a su osjetljivost žvačnih mišića i/ili zglobova na palpaciju, prisustvo zvukova (škljocanje, škripanje) u području čeljusnih zglobova, zakočenje i devijacija donje čeljusti prilikom otvaranja i zatvaranja usta, istrošenost tvrdih zubnih tkiva, bolovi u vratu i otološki problemi kao što su osjećaj punoće u uhu, tinitus i vrtoglavica (3 – 5). Neke od karakteristike TMP-a se mogu preklapati s drugim poremećajima kao što su fibromijalgija, primarne glavobolje, sindrom iritabilnog crijeva i bol u donjem dijelu leđa (6 – 8).

Zbog širokog raspona simptoma i višestimbenične etiologije, TMP predstavlja značajan i složen javno-zdravstveni problem (9). Uporna i progresivna manifestacija simptoma pogoršava kvalitetu života i psihološko zdravlje pacijenata. Osim medicinskog problema, TMP predstavlja i veliki ekonomski problem. Procijenjeno je se da se na liječenje TMP-a u cijelom svijetu godišnje utroši otprilike 4 milijarde američkih dolara (10).

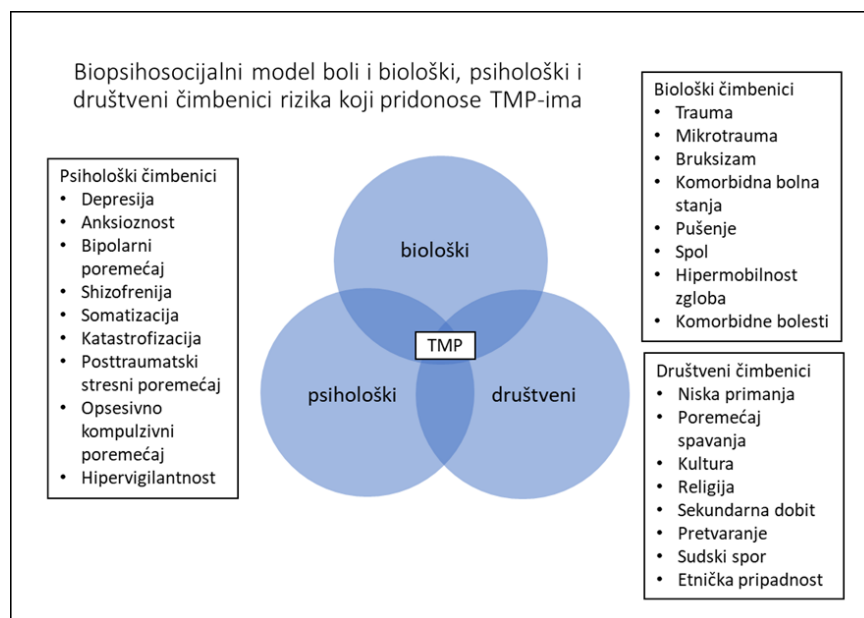
1.2. Epidemiologija temporomandibularnih poremećaja

Prema epidemiološkim studijama, prevalenciji TMP-a je u stalnom porastu te ona u svjetskoj populaciji iznosi 34% (10). Distribucija TMP-a se razlikuje po životnim dobima. Najniža je u dobi do 18 godina s prosjekom od 27% a najviša je u dobnoj skupini od 18 do 60 godina starosti s prosjekom od 41% (10). Prevalencija opada s godinama te u dobi od 60 godina i više ona iznosi 36% (10). Istraživanja su pokazala da spol ima važnu ulogu u razvoju TMP-a s dva puta većim rizikom kod žena u odnosu na muškarce (11–13). Najnovija meta-analiza od Zieliński i sur. pokazala je da je ženska grupa bila veća u prosjeku od 9 % do 56% u odnosu na grupu muškaraca (10). Najveći Ž:M omjer zabilježen u Južnoj Americi (1,56), dok je najniži zabilježen u Europi (1,09) što ukazuje na gotovo jednaku raspodjelu žena i muškaraca (10). S obzirom na individualnu kliničku dijagnozu, najčešća je pomak diska s redukcijom sa stopom prevalencije od 25,9% kod odraslih dok kod djece i adolescenata ona iznosi 7,4% (2). Istraživanja ukazuju da zemljopisni čimbenik ima ulogu u epidemiologiji TMP-a te da postoje razlike u prevalenciji s obzirom na zemljopisni položaj. Značajno veća prevalencija TMP-a

zabilježena je u Južnoj Americi (47%) u usporedbi s Azijom (33%), Sjevernom Amerikom (26%) i Europom (29%) (10).

1.3. Etiologija temporomandibularnih poremećaja

Jedan od najranijih koncepata nastanka TMP-a je bio tkz. Costenov sindrom koji se temeljio na mehaničko-okluzijskom problemu, odnosno smatralo se da je nepravilan zagriz glavni čimbenik nastanka poremećaja funkcije čeljusnog zgloba i boli u području usta i lica (14). Koncept je bio opće prihvaćen u stomatološkoj zajednici te je doveo do razvoja različitih gnatoloških principa oralne rehabilitacije u svrhu liječenja i prevencije nastanka boli i nelagode (14). Mnogi autori i kliničari i danas smatraju malokluziju jednim od glavnih čimbenika nastanka TMP-a iako istraživanja još uvijek nisu uspjela dokazati dosljednu uzročno-posljedičnu vezu između morfoloških varijacija i TMP-a (15). Ranih 2000-tih dolazi do spoznaja da okluzalno-mehaničke i strukturalne etiologije imaju malenu ili čak nepostojeću ulogu u nastanku TMP-a što dovodi do promjene perspektive te se interes znanstvene zajednice usmjerava prema biopsihosocijalnom i višečimbeničnom etiološkom modelu (16). Višečimbenični model obuhvaća unutarnje i vanjske čimbenike koji uzajamno djeluju i doprinose nastanku bolesti, dok je biopsihosocijalni model sačinjen od tri glavne skupine čimbenika: biološka, psihološka i društvena (Slika 1.1.) (14, 17).



Slika 1.1. Biopsihosocijalni model. Prikazuje tri glavne skupine čimbenika rizika temporomandibularnih poremećaja. Preuzeto i prilagođeno prema (17). TMP, temporomandibularni poremećaj.

Znanstveno-istraživački projekt pod nazivom Orofacijalna bol: prospektivna procjena i procjena rizika (OPPERA, od engl. Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment), svojim je rezultatima potvrdio složenu i višečimbeničnu etiologiju TMP-a koja se uklapa u biopsihosocijalni aspekt bolesti (18). OPPERA je jedna od najopsežnijih etioloških prospektivnih znanstvenih studija koja je deset godina istraživala široki niz čimbenika rizika nastanka TMP-a uključujući genetska i fenotipska mjerenja bioloških, psihosocijalnih, kliničkih i zdravstvenih karakteristika (18). Njihovi rezultati su pokazali da su najutjecajni prediktori kliničkog TMP-a jednostavni kontrolni popisi komorbidnih zdravstvenih stanja i bezbolnih orofacijalnih simptoma (18, 19). Također se pokazalo da su potencijalni čimbenici rizika kao što su somatizacija, parafunkcijsko ponašanje, percipirani stres, srčana autonomna disregulacija, ekstrakranijalna osjetljivost na bol i genetski čimbenici, povezani s povećanim izgledima za nastanak TMP-a (18 – 20).

Bair i sur. koristili su sveobuhvatni niz biopsihosocijalnih mjerenja kako bi stvorili klinički model indentifikacije pojedinaca podložnih razvoju bolnih temporomandibularnih poremećaja (21). Utvrđene tri skupine pojedinaca nazivaju se adaptivna skupina, skupina osjetljivih na bol i skupina globalnih simptoma (21). Zdrave kontrolne skupine većinom su pripadale adaptivnoj skupini dok su pojedinci s dijagnozom TMP-a pripadali skupini osjetljivih na bol i skupini globalnih simptoma (21). Slučajevi TMP-a u skupini osjetljivih na bol i skupini globalnih simptoma također su pokazali jači intenzitet boli, funkcionalno ograničenje čeljusti i veći broj komorbidnih bolnih stanja (21). Sudionici skupine globalnih simptoma imali su veći rizik za nastanak TMP-a (omjer rizika = 2,8) u usporedbi sa sudionicima u druge dvije skupine (21).

Istraživanja su pokazala da genetski čimbenici značajno utječu na znakove i simptome TMP-a dok genetski polimorfizmi značajno utječu na nastanak i tijek same bolesti (22). Radi se o genima povezanih s aktivnošću i metabolizmom serotonina, kateholamina, citokina, aktivnošću estrogena, metabolizmom folata, aktivnošću glutaciona i metabolizmom izvanstaničnog matriksa (22, 23). Bolje razumijevanje genske patofiziologije može pripomoći ranom otkrivanju i ciljanom liječenju bolnih temporomandibularnih poremećaja.

Rezultati najnovijeg sustavnog pregleda literature sugeriraju da su najznačajniji čimbenici razvoja TMP-a: ženski spol, loša kvaliteta sna, depresija, oralna parafunkcija, okluzija, anksioznost, somatizacija, migrena/glavobolja, samoprocjena zdravstvenog stanja, gastrointestinalna bolest, bolest štitnjače, osteoartritis, reumatoidna bolest i radni status (24). Uzimajući u obzir da su uzroci TMP-a u velikoj mjeri povezani s psihološkim čimbenicima,

možemo reći da ovi rezultati idu u prilog biopsihosocijalnoj teoriji poremećaja te da više nije prikladno smatrati TMP isključivo lokaliziranim stanjem orofacijalne boli (25, 26).

1.4. Dijagnostika temporomandibularnih poremećaja

U težnji da prikažu višedimenzionalnu prirodu temporomandibularnih poremećaja temeljenu na psihosocijalnom modelu, Dworkin i LeResche su 1992. godine razvili dvoosni dijagnostički sustav za procjenu TMP-a utemeljen na dokazima pod nazivom Istraživački dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje IDK/TMP (eng. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders RDC/TMD) (17). Os I je sadržavala fizičku procjenu uz pomoć pouzdanih dijagnostičkih kriterija dok je os II sadržavala procjenu psihosocijalne disfunkcije povezane s bolnim stanjem uz pomoć instrumenata za određivanje razina jačine boli, distribucije, invaliditeta, depresije, anksioznosti i stresa (27). Izvorni dijagnostički algoritmi osi I pokazali su se pouzdanima, međutim, validacija je bila ispod ciljane osjetljivosti od $\geq 0,70$ i specifičnosti od $\geq 0,95$, dok su se instrumenti osi II pokazali pouzdanim i valjanim (28).

2014. godine dolazi do revizije dijagnostičkog sustava IDK/TMP i standardiziranja kriterija od međunarodnog konzorcija stručnjaka fokusiranih na klinička translacijska istraživanja orofacijalne boli i poremećaja funkcije čeljusnog zgloba (Međunarodne mreže za metodologiju orofacijalne boli i sličnih poremećaja, engl. International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology, INfORM) (27 – 29). IDK/TMP mijenja naziv u Dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP) (engl. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders DC/TMD) te postaje preporučeni dijagnostički protokol koji se temelji na dokazima i prikladan je za kliničku i istraživačku upotrebu (27 – 29). Dijagnostički postupak započinje prikupljanjem anamnestičkih podataka pomoću upitnika iz DK/TMP koje pacijent samostalno ispunjava prije kliničkog pregleda. Potom slijedi pregled prema protokolu procjene, ispunjava se DK TMP obrazac za pregled te se postavlja dijagnoza pomoću stabla odlučivanja o dijagnozi. Ukoliko postoji potreba urade se i dodatni dijagnostički testovi koji uključuju ortopantomogram, ciljane snimke zglobova pri otvorenim i zatvorenim ustima, kompjutorizirana tomografiju i magnetsku rezonanciju. Izvorni oblik svih dokumenata DK/TMP-a je na engleskom jeziku te su oni dostupni na web stranici Konzorcija (<https://inform-iadr.com/>) i mogu se preuzeti i koristiti bez kršenja autorskih (29). Dokumenti su prevedeni na više od trideset različitih jezika, uključujući i hrvatski jezik.

Potrebno je napomenuti da Konzorcij smatra da se protokol procjene i njegovi instrumenti kontinuirano razvijaju, proces validacije još uvijek traje stoga je trenutni oblik dokumenata podložan preispitivanju i izmjenama (30). Već su predloženi smjerovi za buduća istraživanja

koja bi rezultirala preciznijim fenotipovima TMP-a, što bi zauzvrat omogućilo napredak dijagnostičkog sustava temeljenog na kriterijima (27, 31, 32). Jedan od mogućih smjerova budućeg razvoja DK TMP-a bilo bi uvođenje osi III koja bi predstavljala patobiološke procese koji se nalaze u podlozi razvoja fenotipova TMP-a (27, 33). Os III bi sadržavala biomarkere povezane s razvojem orofacijalne boli koji se mogu na temelju metoda prikupljanja podijeliti u tri grupe: izravne fiziološke mjere, biološki uzorci i slikovna dijagnostika (33). Izravne fiziološke mjere koriste nociceptivni ili ne-nociceptivni podražaj kako bi procijenile njegov utjecaj na fiziološki ili bihevioralni odgovor kao mjeru (33). Pomoću bioloških uzoraka kao što su krv, slina i cerebrospinalna tekućina, procjenjuju se molekule (aminokiseline, prostaglandini, leukotrieni itd.) i proteini (citokini, ciklooksigenaza itd.) (33). Slikovna dijagnostika uključuje tehnike temeljene na magnetskoj rezonanciji i rendgenskim snimanjima kao što su kompjutorizirana tomografija (CT) i pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) koje nam pružaju uvid u strukturne promjene (33).

1.4.1. Os I DK/TMP

Os I sadrži instrumente za izravnu procjenu pacijenta što uključuje instrument za probir bolnih TMP-a, upitnik o simptomima, upitnik o demografskim podacima, obrazac za klinički pregled, stabla odlučivanja o dijagnozi i dijagnostičke kriterije.

Instrument TMP- probir boli služi za brzo identificiranje pacijenata s bolnim TMP-ima kao i pacijente kod kojih postoji rizik prilikom stomatološkog zahvata od pogoršanja već prisutne boli (29). Pomoću upitnika o simptomima uzimamo anamnezu s podacima važnim za specifične dijagnoze osi I DK/TMP kao što su prisustvo karakteristične boli, zvukova u području žvačnih zglobova, zakočenje čeljusti i glavobolje. Obrazac za klinički pregled nam služi za navođenje strukturiranog kliničkog pregleda i bilježenje mjerenja uz pomoć priloženih specifikacija namijenjenih znanstvenicima i kliničarima radi postizanja maksimalne pouzdanosti samog pregleda (30). Tijekom kliničkog pregleda, pacijent mora prijaviti "poznatu bol" ili "poznatu glavobolju" kako bi se minimalizirali lažno pozitivni rezultati kod pacijenata bez simptoma boli. Replikacija boli postiže se provokacijskim testovima kao što su palpacija žvačnih mišića i kretnjama donje čeljusti (29). Za dijagnozu mialgije i njezinih podtipova potrebna je palpacija žvakaćih i sljepoočnih mišića, dok je za dijagnozu artralgie potrebna palpacija lateralnih polova žvačnih zglobova. Ponekad je indicirana palpacija ostalih žvačnih mišića, međutim dodatni mišići nisu uključeni u dijagnostičke kriterije jer su nepristupačni i teško ih je palpirati što rezultira slabom pouzdanošću za konačnu dijagnozu. Os I DK TMP sadrži dvije tablice stabala odlučivanja o dijagnozi. Jedno stablo se odnosi na najčešće bolne TMP-e i glavobolju

povezanu s boli dok se drugo stablo odnosi na intra-artikularne poremećaje zgloba, degenerativni poremećaj zgloba i subluksaciju. Dijagnostički kriteriji služe za razlikovanje 12 najčešćih TMP-a uključujući artralgiiju, mialgiiju, lokalnu mialgiiju, miofascijalnu bol, miofascijalnu bol sa širenjem, četiri poremećaja pomaka diska, degenerativnu bolest zglobova, subluksaciju i glavobolju koja se pripisuje TMP-a. Prihvatljivom osjetljivošću i specifičnošću za konačnu dijagnozu bolnih TMP-a smatra se osjetljivost $\geq 0,86$ i specifičnost $\geq 0,98$. Potrebnu osjetljivost i specifičnost dosegle su dijagnoze mialgije, miofascijalna bol sa širenjem, artralgiija, glavobolja koja se pripisuje TMP-a i jedan intra-artikularni poremećaj zgloba a to je pomak diska bez redukcije, s ograničenim otvaranjem (osjetljivost 0,80 i specifičnost 0,97). Subluksacija se temelji na anamnezi i ima prihvatljivu dijagnostičku valjanost za kliničku upotrebu. Dijagnostički kriteriji za dijagnoze koje nisu dosegle ciljanu valjanost za određivanje kliničke dijagnoze, mogu se koristiti u svrhu probira za postavljanje preliminarne dijagnoze (29). Predstavljen je i opsežan sustav klasifikacije koji obuhvaća uz učestala stanja i ona rjeđa stanja kao što su ankiloze, neoplazme, frakture, luksaciju, kongenitalne i razvojne poremećaje, mišićne kontraktуре, hipertrofije, distonije itd.

Treba imati u vidu da dijagnozu i klasifikaciju TMP-a čini kompliciranima činjenica da kod pojedinog pacijenta istovremeno može biti prisutno više dijagnoza TMP-a te da se dijagnoze mogu mijenjati tijekom vremena kako bolest napreduje ili se povlači.

1.4.2. Os II DK/TMP

Novi protokol osi II DK TMP proširen je dodavanjem novih instrumenata za procjenu funkcije donje čeljusti, kao i bihevioralnih i dodatnih psihosocijalnih čimbenika (28). Instrumenti su podijeljeni na skupinu za probir i skupinu kompletnih instrumenata za samoprocjenu.

Skupinu za probir čine pet jednostavnih, kratkih i pouzdanih instrumenata za samoprocjenu a to su crtež boli, ljestvica stupnjevanja kronične boli verzija 2.0 (GCPSv2, od eng. Graded Chronic Pain Scale(v2)), ljestvica ograničenja funkcije čeljusti-8 (JFLS-8, od eng. Jaw Functional Limitation Scale-8), upitnik o zdravlju pacijenta-4 (PHQ-4, od eng. Patient Health Questionnaire-4) i popis oralnih navika (OBC, od eng. Oral Behaviors Checklist). Crtež boli glave, čeljusti i tijela procjenjuje lokalnu, regionalnu i rasprostranjenu bol te nam ujedno pomaže pri donošenju odluke u situacijama kada pacijenta moramo uputiti na dodatne medicinske preglede kod liječnika ili fizioterapeuta. Instrument GCPSv2 procjenjuje intenzitet boli i nesposobnost vezanu uz bol. Kombiniranjem rezultata dviju pod-ljestvica dobivamo izračun stupnja kronične boli pomoću kojeg dalje klasificiramo pacijente u kategorije. Pripadnost pacijenta višim razredima sugerira da pojedinac doživljava značajan utjecaj TMP-a

na život i funkcioniranje te zahtjeva daljnja testiranja. JFLS-8 je instrument koji procjenjuje globalna ograničenja žvakanja, pokretljivosti čeljusti te verbalnog i emocionalnog izražavanja. PHQ-4 je kratak instrument za probir psiholoških poteškoća uzrokovanih anksioznošću i depresijom a povišeni rezultati indiciraju daljnju procjenu psiholoških stanja. Peti instrument za probir je OBC koji procjenjuje učestalost oralnih parafunkcijskih ponašanja što je važno jer opetovane parafunkcijske kretnje mogu opteretiti žvačne strukture te dovesti do pojave bolnog TMP-a i kronične boli.

Skupina kompletnih instrumenata za samoprocjenu osi II DK TMP se koristi kada postoji potreba za sveobuhvatnom procjenom psihosocijalnog funkcioniranja. Uz prethodno već navedene instrumente crtež boli, GCPSv2 i OBC, skupini kompletnih instrumenata pripadaju još i ljestvica ograničenja funkcije čeljusti-20 (JFLS-20, od eng. Jaw Functional Limitation Scale-20), upitnik o zdravlju pacijenta-9 (PHQ-9, od eng. Patient Health Questionnaire-9), opći tjeskobni poremećaj-7 (GAD-7, od eng. General Anxiety Disorder-7) i upitnik o zdravlju pacijenta-15 (PHQ-15, od eng. Patient Health Questionnaire-15). Instrument JFLS-20 je duži oblik JFLS-8 upitnika koji služi za mjerenje fizičkog funkcioniranja specifičnog za bolest, a rezultati se mogu grupirati u tri podskupine: žvakanje, pokretljivost te emocionalno i verbalno izražavanje. Za cjelovitu procjenu emocionalnog funkcioniranja služe nam instrumenti procjene PHQ-9 (za depresiju) i GAD-7 (za anksioznost). Instrument PHQ-15 služi za procjenu nespecifičnih tjelesnih (somatskih) simptoma te se pridružen crtežu boli koristi za opširniju procjenu i težinu komorbidnih stanja.

1.5. Terapija temporomandibularnih poremećaja

Primarni cilj liječenja TMP-a je smanjenje boli u području žvačnih zglobova i žvačnih mišića kao i poboljšanje funkcije donje čeljusti. Zbog svoje složenosti i višekomponentne prirode, ne postoji jedinstven pristup liječenju ovih poremećaja (34). Liječenje TMP-a trebalo bi se temeljiti na primjeni konzervativnih, reverzibilnih i na dokazima utemeljenih oblika liječenja, naročito u ranoj fazi bolesti (35, 36). U slučajevima kada konzervativna terapija ne dovodi do poboljšanja simptoma i izlazi van našeg područja rada, moramo razmišljati o drugim terapijskim postupcima i uputiti pacijenta kod specijalista iz drugih područja. Međutim, nema dogovora o tome koliko se dugo treba pokušavati konzervativnom terapijom prije prelaska na druge opcije u slučajevima kada nema vidljivog poboljšanja. Upravo zbog složene etiologije, višemodelni biopsihosocijalni i interdisciplinarni pristupi mogli bi biti najprikladniji oblici terapije (34, 37, 38).

Pristupi liječenja mogu se podijeliti u tri glavne kategorije: neinvazivna (konzervativna), minimalno invazivna i invazivna (kirurška) (9).

1.5.1. Neinvazivna (konzervativna) terapija TMP-a

Najčešće upotrebljavane neinvazivne terapije su farmakoterapija, fizioterapija, terapija okluzijskom udlagom, kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), akupunktura, transkutana električna nervna stimulacija (TENS), terapija laserom niskog intenziteta (LLLT, od eng. low-level laser therapy) i terapija botulinskim toksinom.

Lijekovi koji se obično koriste u liječenju TMP-a su analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, od eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs), opioidni lijekovi, mišićni relaksansi, antidepresivi, antikonvulzivi i benzodiazepini (39 – 41). Neki autori smatraju NSAID početnom terapijom prilikom ublažavanja bolova u žvačnim zglobovima i mišićima kod pacijenata s TMP-ima (41), dok drugi autori smatraju da izboru lijekova pristupamo s obzirom na podrijetlo boli povezane s TMP-ima (40). Za TMP-e mišićnog podrijetla najboljima su se pokazali botulinski toksin tipa A intramišićno, miorelaksansi i ganisetron, dok su za zglobne poremećaje najučinkovitiji bili NSAID-i, glukokortikosteroidi i hijaluronska kiselina (40). Botulinski toksin učinkovit je u terapiji refraktorne miofacijalne boli povezane s TMP-ima (42), no trenutni znanstveni dokazi nisu dovoljno jaki te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdila ova tvrdnja (43).

Dokazano je da KBT ima pozitivan učinak na ublažavanje boli, nesposobnosti i distresa kod pacijenata s kroničnom boli (44). Također je učinkovita u liječenju boli u području glave i usta kao i u ublažavanju psihološkog distresa povezanog s TMP-ima, no nema jakih dokaza da je uspješnija od alternativnih metoda već je preporuka koristiti ju kao potpurnu terapiju uz tradicionalne, konzervativne pristupe (45).

Terapija okluzijskom udlagom je reverzibilna, neinvazivna i najčešće propisivana terapija poremećaja žvačnog zgloba i žvačnog mišićnog sustava. Okluzijske udlage su protetske naprave koje za cilj imaju postizanje stabilnog položaja zglobne glave u zglobnoj jamici žvačnog zgloba, stabilizaciju okluzije, smanjenje mišićno-živčane aktivnosti i zaštita zuba od prekomjernog trošenja (46). Postoje različite vrste udlaga koje se razlikuju prema indikaciji i funkciji djelovanja. Prema brojnim istraživanjima korištenje udlaga ima značajan učinak na ublažavanje ili čak otklanjanje simptoma (46 – 48). Međutim, dokazi o njezinoj učinkovitosti i dalje su slabi do umjereni te se postavlja pitanje je li učinak okluzijske udlage posljedica placebo učinka (49, 50).

Fizioterapija se pokazala kao siguran i jednostavan pristup koji dovodi do smanjenja bola, povećanje praga boli te aktivnog i pasivnog maksimalnog otvaranja usta u bolesnika s temporomandibularnim poremećajima (51, 52). Također, fizikalna terapija može biti korisna metoda u liječenju pacijenata s dijagnozom pomaka diska bez redukcije (53). Unatoč povoljnim kliničkim rezultatima fizikalne terapije, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se unaprijedila kvaliteta dokaza te istražila održivost pozitivnih rezultata nakon terapije.

LLLT je učinkovita metoda za ublažavanje boli i poboljšanje funkcije čeljusti u bolesnika s TMP-ima, uključujući i miogena i artrogena stanja (54, 55), dok TENS dovodi do smanjene električne aktivnosti u žvačnim mišićima, smanjene debljine žvakaćeg mišića, poboljšane funkcionalnosti u svakodnevnim aktivnostima te ublažavanja boli povezane s TMP-ima (56).

Akupunktura je tradicionalna kineska terapija koja se pokazala učinkovitom u smanjenju intenziteta bola, povećanju maksimalnog otvaranja usta i poboljšanju funkcije donje čeljusti (57). Akupunktura koja se izvodi toplim iglama se pokazale superiornijom u usporedbi s tradicionalnom akupunkturom, ultrazvučnim terapijama, laserskom akupunkturom i lijekovima koji se koriste za liječenje TMP-a (58). Također, obećavajuće rezultate u poboljšanju simptoma TMP-a pokazala je laserska akupunktura kada se koristi u kombinaciji s tradicionalnom akupunkturom i okluzijskom udlagom (59).

Kontinuirano se uvode nove mogućnosti liječenja a jedna od njih je terapija ozonom (O₂O₃). Ozonoterapija je pokazala obećavajuće rezultate u smanjenju boli i poboljšanju maksimalnog otvaranja usta, naročito ako se koristi tijekom artrocenteze (53, 60). Unatoč tome, postoji nedostatak uvjerljivih dokaza o njezinoj superiornosti u usporedbi s drugim terapijama i pretežno se stavlja u kontekst kao dodatna terapije drugim konzervativnim i minimalno invazivnim postupcima liječenja (60, 61).

1.5.2. Minimalno invazivna terapija TMP-a

Kod degenerativnih poremećaja zgloba kada ne dolazi do poboljšanja simptoma nakon konzervativne terapije pristupa se minimalno invazivnoj terapiji koju čine artroskopija, artrocenteza i unutarzglobna primjena lijekova putem injekcije.

Artroskopija je pouzdana, predvidljiva i sigurna minimalno invazivna kirurška metoda koja se koristi u slučajevima kada je potrebna detaljna procjena i ciljana intervencija unutar žvačnog zgloba u svrhu smanjenja boli i poboljšanja funkcije donje čeljusti kao i ukupne kvalitete života pacijenata s TMP-ima (62). Tehnika uključuje ispiranje gornjeg prostora žvačnog zgloba i neke operativne postupke kao što su repozicija diska i artroplastika (62). Iako je uspješnost terapije

dobro poznata, utvrđeno je da je ona uglavnom posljedica ispiranja a ne promjene položaja diska (63). Upravo zbog toga je učinjena modifikacija postupka koji je uključivao ispiranje zgloba no ne i artroskopski pregled te je postupak nazvan artrocenteza (64). U žvačni zglob uvode se dvije igle te se fiziološkom otopinom ispire nakupljena zglobna tekućina zajedno s medijatorima upale što dovodi do smanjenja boli i poboljšanja funkcije donje čeljusti (65). Za dodatnu učinkovitost terapije, u zglobni se prostor putem već prisutne igle mogu aplicirati lijekovi kao što su analgetici, kortikosteroidi, lokalni anestetici, hijaluronska kiselina (HA, engl. hyaluronic acid), plazmu bogatu trombocitima (PRP, eng. platelet-rich plasma), injektibilni trombocitima obogaćen fibrin (i-PRF, eng. injectable platelet-rich fibrin), koncentrat matičnih stanica koštane srži (BMAC, engl. bone marrow aspirate concentrate), koncentrirani faktor rasta (CGF, engl. concentrated growth factor) i mezenhimalne matične stanice (MSCs, engl. mesenchymal stem cells) (52). Najučinkovitijima u ublažavanju simptoma TMP-a pokazali su se HA, PRP, i-PRF i BMAC i to u kratkom, srednjem i dugoročnom razdoblju nakon artrocenteze (66). Obećavajućim se pokazao inovativni pristup korištenja kombinirane terapije PRP i HA u artrocentezi TMZ-a sa značajnim smanjenjem boli, povećanom pokretljivošću donje čeljusti te povećanim zadovoljstvom kod pacijenata (67).

Unutarzglobna primjena lijekova putem injekcije može se izvoditi i kao samostalni postupak. Najčešće primjenjivane tvari su HA, kortikosteroidi, krvni pripravci, analgetici i otopina dekstroze (68). Ha se pokazala učinkovitom u poboljšanju simptoma TMP-a kao što su intenzitet bola, ograničenja funkcije donje čeljusti i postojanja zvukova u području čeljusnog zgloba, no s druge strane, PRP se pokazala boljom od intervencije HA u ublažavanju simptoma TMP-a (69). Uspoređujući uspješnost HA, PRP i PRF u liječenju TMP-a, PRP i PRF su pokazali sličnu kratkoročnu učinkovitost, dok je PRF pokazao bolju dugoročnu učinkovitost (70). Terapija kombinacijom artrocenteze i injekcijske primjene kortikosteroida je pokazala uspješnost, dok samostalna primjena nije pokazala značajno povećanje opsega kretnji donje čeljusti i smanjenje boli (71). Trenutno nema dovoljno uvjerljivih znanstvenih dokaza koji potvrđuju da samostalna unutarzglobna primjena NSAID-a, lokalnih anestetika i otopine dekstroze utječe na poboljšanje simptoma TMP-a te su potrebna daljnja istraživanja (72, 73).

1.5.3. Invazivna (kirurška) terapija TMP-a

Invazivnu terapiju TMP-a čine kirurgija na otvorenom zglobu i artroskopska kirurgija.

Kirurški zahvat na otvorenom zglobu podrazumijeva kirurški rez u preaurikularnom području i direktan pristup žvačnom zglobu. Vrlo rijetko se izvodi od kada postoji artroskopija te je

rezerviran samo za specifične indikacije kao što su ankiloza, neoplazme i krajnji stadiji bolesti (9).

Artroskopska kirurgija zgloba je minimalno invazivni kirurški zahvat koji donosi manje mogućih komplikacija od kirurškog zahvata na otvorenom zglobu (9, 52). Ovisno o dostupnosti opreme i potrebnih vještina, danas se za brojne postupke koji su se izvodili na otvorenom zglobu, koristi artroskopska kirurgija (52). Postupci uključuju repoziciju diska, uklanjanje osteofita, uklanjanje patološkog tkiva i biopsija tkiva žvačnog zgloba (52).

Posljednjih godina puno se radilo na zamjeni žvačnog zgloba s aloplastičnom protezom kod artritičnih stanja u završnim stadijima, ankiloza, posttumorskih resekcija i razvojnih anomalija zgloba što je dovelo do poboljšanja prognoze bolesti (9, 52, 74). Unatoč dobrim postoperacijskim prognozama, preporuka je pažljivo razmotriti kirurške opcije i prednost dati manje invazivnim pristupima liječenja.

1.6. Stabilizacijska udlaga

Stabilizacijska udlaga (SU) je najčešće primjenjivana vrsta udlage indicirana kao terapija kod pacijenata s artrogenom i/ili miogenom bolovima i poremećajima, izraženom noćnom parafunkcijom, nekontroliranim dnevnim parafunkcijama, za stabilizaciju prekomjerno pomičnog zuba u gornjoj čeljusti te kao dijagnostičko sredstvo kod boli u području lica i glave nepoznate etiologije (75 – 77). Izrađuje se od tvrdog akrilata i prekriva sve zube u gornjoj čeljusti kako bi se održala stabilnost zagrizu, odnosno kako bi se spriječilo izrastanje, naginjanje i pomicanje zuba neobuhvaćenih udlagom (75). Posebno dizajniran oblik SU omogućava stabilnost zagrizu i slobodu u centriku te također vođenje očnjakom pri protruzijskom i laterotruzijskim pokretima donje čeljusti (75). Stabilnost zagrizu postiže se ravnomjernim i istovremenim dodiranjem kvržica zuba suprotne čeljusti s dobro ispoliranom površinom udlage, dok se sloboda u centriku postiže smještanjem centralnih (habitualnih) okluzijskih kontakata 0.5-1mm ispred kontakata centrične relacije (75). Okluzija vođena očnjakom postiže se pomoću platoa na udlazi u području očnjaka i sjekutića koji sprječava prerane kontakte pri protruzijskim i laterotruzijskim kretnjama te tako omogućava neometanu kretanju donje čeljusti (75). Tako dizajnirana okluzalna ploha udlage dopušta da glave žvačnih zglobova traže najpovoljniji položaj, dok se vjeruje da debljina udlage od 1-2mm u području kutnjaka dovodi do opuštanja mišićnih struktura (75). Tijekom upotrebe naprave dolazi do opuštanja mišića i mijenjanja položaja centrične relacije stoga se naprave moraju dodatno prilagođavati i korigirati na kontrolnim pregledima (75).

Brojna istraživanja su pokazala pozitivne učinke stabilizacijske udlage kao što su smanjenje intenziteta boli povezane s TMP-ima, smanjenje osjetljivosti mišića, poboljšanje funkcije donje čeljusti, unaprjeđenje kvalitete života te poboljšanje posturalne ravnoteže (48, 76 – 79). Terapija udlagama uspoređivala se i s drugim neinvazivnim terapijskim postupcima uključujući fizioterapiju, upotrebu lijekova, relaksacijskim tehnikama, s drugim vrstama udlaga kao i učinkovitost u kombinaciji s drugim opcijama liječenja simptoma TMP-a. Uspoređujući fizioterapiju s terapijom okluzijskim udlagama, pokazalo se da su obje terapije jednake u ublažavanju boli i poboljšanju pokreta donje čeljusti kod pacijenata s TMP-ima te da fizioterapija nije uspješnija od terapije udlagama (80). U nedavnom sustavnom pregledu i meta-analizi randomiziranih kontroliranih ispitivanja prikazan je poredak različitih terapija za mišićne temporomandibularne poremećaje gdje se terapija udlagom našla u samom vrhu no iza ručne masaže, savjetovanja i unutarmišićne primjene lokalnog anestetika (61). Okluzijska udlaga sama ili u kombinaciji s drugim oblicima terapije, ima pozitivan učinak na smanjenje boli povezane s TMP-ima (47). Najuspješnijom u poboljšanju simptoma se pokazala kombinacija tvrde stabilizacijske udlage i terapijskog savjetovanja (49). Terapija SU najučinkovitija je za pacijente s dijagnozom lokalne mialgije i dnevnim bruksizmom te je također utjecala na smanjenje intenziteta boli i smanjenje učestalosti glavobolja udruženih s TMP-ima (77, 81). Međutim, neka istraživanja sugeriraju da nema jasnih i dovoljno jakih dokaza kojima bi se mogli potvrditi a ni opovrgnuti pozitivni učinci stabilizacijske udlage u liječenju temporomandibularnih poremećaja (82, 83).

Zbog proturječnih rezultata različitih istraživanja, ne može se sa sigurnošću objasniti točan mehanizam djelovanja stabilizacijske udlage na ublažavanje simptoma kod pacijenata s TMP-ima. U literaturi je opisano nekoliko mogućih mehanizma djelovanja kao što su smanjenje parafunkcijskih mišićnih aktivnosti, promjene biomehaničkog opterećenja žvačnog zgloba, promjene položaja zglobne glave u zglobnoj jamici, smanjenjem živčano-mišićne aktivnosti pa čak i sugestivan (placebo) učinak (80, 84, 85). Neki autori smatraju da terapija SU ima sugestivan (placebo) učinak te je tako nedavna mrežna meta-analiza pokazala da nema statistički značajne razlike u smanjenju intenziteta bola između terapije SU i neokludirajuće udlage (aktivni placebo) kod pacijenata s TMP-ima (86). Međutim, pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u prijavljenom zadovoljstvu liječenjem i smanjenju bola u korist SU što je dovelo do zaključka da je učinkovitost terapije SU veća od placebo učinka (86). Takav nalaz se može objasniti složenošću etiologije bolesti koju obično čini više domena od samog

intenziteta bola uključujući još poboljšanja u fizičkom funkcioniranju i psihosocijalne čimbenike (86).

Unatoč povoljnim učincima terapije SU, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ispitala njezina dugoročna učinkovitost i razjasnili točni mehanizmi njezinog djelovanja.

1.7. Temporomandibularni poremećaji i bol

Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. International Association for the Study of Pain, IASP) definiralo je bol kao „neugodno osjetno i osjećajno iskustvo povezano s pravom ili potencijalnom ozljedom tkiva, ili uvjetovano tom štetom ili ozljedom“ (87). Na bol utječu biološki, psihološki i društveni čimbenici te ona uz adaptivnu ulogu, može imati i negativne učinke na funkciju te socijalno i psihičko blagostanje (87).

Poznavanje mehanizama boli važno je zbog postavljanja ispravne dijagnoze i pravilnog odabira oblika liječenja. Woolf i sur. predložili su klasifikaciju boli temeljenu na mehanizmu nastanka (88). Istaknuli su četiri glavne vrste boli a to su: nociceptivna bol, upalna bol, neuropatska bol i funkcionalna bol (88). Nociceptivna bol nastaje nakon stimulacije perifernih nociceptora kemijskim, toplinskim ili mehaničkim podražajima koji ne uzrokuju očito oštećenja tkiva (88). Takva vrsta boli je normalan fiziološki odgovor somatosenzornog živčanog sustava te ona nestaje nakon što se podražaj ukloni (88, 89). Upalna vrsta boli nastaje nakon oštećenja tkiva i pojave upalnog odgovora imunološkog sustava koji dovodi do senzibilizacije primarnih aferentnih živčanih vlakana (89). Bol najčešće prolazi nakon zacjeljivanja oštećenog tkiva. Neuropatska bol je kronično bolno stanje uzrokovano oštećenjem ili bolešću somatosenzornog živčanog sustava (90). Temeljna patofiziologija je periferna i centralna senzibilizacija koja nastaje uslijed maladaptivnih strukturalnih promjena, brojnih međustaničnih interakcija i molekularnih signalizacija (90). Termin funkcionalna bol bio je predložen za bolna stanja ili idiopatske vrste boli bez očitog uzroka, odnosno kada nije uočena aktivacija perifernih nociceptora, prisutnost upale ili neuropatske patologije (88).

Radna skupina IASP kategorizirala je bol na tri glavne vrste: nocicepcijska, neuropatska i nociplastična (91, 92). Nedavno predložena definicija i termin nociplastična bol mogao bi zamijeniti pojam funkcionalne boli (92, 93). Nociplastična bol je definirana kao bol koja proizlazi iz promijenjene nocicepcije unatoč tome što nema jasnih dokaza o oštećenju tkiva ili ozljedi živaca (91, 93). Smatra se da je ona posljedica centralne senzibilizacije ili poremećaja u obradi boli. Glavni kriteriji su prisustvo lokalne boli u trajanju dužem od tri mjeseca, isključenje prisutnosti nocicepcijske ili neuropatske boli, prijavljena preosjetljivost bolnog

područja na somatosenzorne i druge vrste senzornih podražaja (okus, njuh i zvuk) kao i mogućnost izazivanje bolne preosjetljivosti u kliničkim uvjetima (92, 93).

Sadašnji model boli temporomandibularnih poremećaja temelji se na tradicionalnom konceptu složene interakcije između perifernog i središnjeg živčanog sustava, endogenih modulacijskih putova i kortikalne obrade (92). Periferna senzitivizacija nastaje kao rezultat upalnog odgovora nastalog lučenjem medijatora upale u ozlijeđenom tkivu i aktivacije primarnih aferentnih neurona (8). Nakon uklanjanja podražaja dolazi do smirivanja reakcije zbog smanjene aktivnosti aferentnih vlakana. Međutim, ako aferentna aktivnost potraje duži vremenski period ona može biti dovoljno jaka da senzibilizira neurone drugog ili višeg reda u središnjem živčanom sustavu (8, 94). Centralna senzitivizacija nastaje aktivacijom C-vlakana koja proizvode spore i ponavljajuće podražaje te putem aktivacije kalcijevih kanala povećavaju depolarizaciju dorzalnog roga kralježnične moždine (8). Središnja senzitivizacija može prouzrokovati osjećaj boli unatoč odsustvu očite patologije ili perifernih podražaja te dovesti do pojačanog odgovora središnjeg živčanog sustava što pacijente s TMP-ima čini reaktivnijima i osjetljivijima na bol (8, 94). Takva vrsta boli više nema zaštitnu funkciju već može nastati spontano i dovesti do simptoma kao što su alodinija (bol uzrokovana neštetnim podražajem), hiperalgezija (povećana osjetljivost na bolne podražaje) i sekundarna hiperalgezija (pojačan osjet boli izvan mjesta ozljede tkiva) (8, 92). Točni patofiziološki mehanizmi takvih bolnih stanja nisu u potpunosti poznati, no vjeruje se da važnu ulogu u nastanku mogu imati pojačana percepcija boli, promjene u moždanoj aktivnosti, kao i u imunološkim i neuroendokrinim aktivnostima, te genetska predispozicija (8).

Također može postojati suprotan put nastanka boli kod TMP-a. Bol može potjecati primarno iz središnjeg živčanog sustava zbog štetnog utjecaja emocija i raspoloženja, prisustva početnih degenerativnih promjena ili traume u središnjem živčanom sustavu te zbog neravnoteže u silaznim regulacijskim putovima boli (92). Prenesena bol je fenomen u kojem se bol percipira na mjestu različitom od mjesta bolnog podražaja ili ozljede. To se događa jer se osjetilni živci iz različitih dijelova tijela spajaju na iste putove u leđnoj moždini ili moždanom deblu, što dovodi do pogrešnog tumačenja podrijetla boli od strane mozga (94). U takvim situacijama česta je istovremena pojava boli na više različitih mjesta. Pacijenti mogu osjećati bol u donjem dijelu leđa, u području vratne kralježnice, zdjelice, čeljusnih zglobova, patiti od kronične migrene i glavobolje te osjećati višestruke bolove u mišićima i zglobovima (94).

Osim toga, psihološki čimbenici poput anksioznosti, depresije i stresa mogu znatno utjecati na doživljaj boli kod pacijenata s TMP-ima (8, 94). Točni mehanizmi nisu poznati međutim vjeruje

se da stres može promijeniti prag boli u središnjem živčanom sustavu, povećati intenzitet parafunkcijskih kretnji i napetost u mišićima, dok opetovani bolni podražaji dovode do središnje senzibilizacije i trajnih promjena u središnjem živčanom sustavu (95). Jedan od mogućih mehanizama je i disregulacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda koja uzrokuje pojačanu proizvodnju hormona stresa kao što su kortizol i kateholamin (95).

Kronična orofacijalna bol je složen proces s biopsihosocijalnom podlogom te njezino liječenje zahtjeva ne samo prevenciju daljnjih ozljeda i ublažavanje bolova, već i liječenje psihosocijalnih poremećaja.

1.8. Uloga molekularnih biomarkera u nastanku boli kod temporomandibularnih poremećaja

Novi individualizirani pristup mogao bi se postići uporabom biomarkera karakterističnih za bolna temporomandibularna stanja. Istraživanje biomarkera moglo bi pridonijeti uspješnijem razumijevanju patofizioloških mehanizama koji se nalaze u podlozi bolnih stanja te im tako pomoći u razvoju novih metoda dijagnosticiranja i liječenja. Biomarkerima se može utvrditi ne samo prisutnost pojedine bolesti već i njezin podtip, što bi bilo od velike važnosti s obzirom na često preklapanje više dijagnoza u isto vrijeme kod TMP-a.

Prema BEST-u (engl. Biomarkers, EndpointS, and other Tools) biomarker je "definirana karakteristika koja se mjeri kao pokazatelj normalnih bioloških procesa, patogenih procesa ili odgovora na izloženost ili intervenciju" (96). Klasificirali su biomarkere kao dijagnostičke, nadzorne, farmakodinamičke, prognostičke, sigurnosne i biomarkere rizika (96). Idealan biomarker trebao bi biti široko dostupan, jeftin i pouzdan, s visokom osjetljivošću i specifičnošću za otkrivanje i praćenje bolesti ili predviđanje ishoda liječenja (96). Unatoč iznimnom trudu istraživača u otkrivanju različitih biomarkera povezanih s bolnim TMP-ima, još uvijek ne postoje biomarkeri specifični za TMP-e koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi. Zbog poteškoća u pronalaženju uzročne veze između dvije varijable, trenutačna se istraživanja usredotočuju na kombinacije biomarkera s prihvatljivom specifičnošću i osjetljivošću jer bolje predviđaju ishode od pojedinačnih markera te kako bi dobili profil boli pojedinog pacijenta (97). Biomarkere bolnih TMP-a možemo podijeliti na molekularne, dijagnostičke slike mozga i osjetne biomarkere (kvantitativno testiranje osjeta) (97).

Potraga za molekularnim biomarkerima uglavnom je usmjerena na upalni odgovor kod degenerativnih bolesti, poremećaja diska i mišićnih poremećaja. Rezultati istraživanja impliciraju da je mogući mehanizam nastanka poremećaja oslobađanje upalnih citokina uslijed

mehaničkog preopterećenja, lokalne hipoksije, mikro traume i smanjene sposobnosti prilagodbe hrskavice (97 – 99). Također, uočeno je da ozljeda perifernog tkiva ili disfunkcija živaca uzrokuje pojačano lučenje neuropeptida i neurotransmitera koji mogu dovesti do produljene senzibilizacije perifernih putova (100). Osim toga, neuropeptidi i neurotransmiteri imaju ulogu u nastanku središnje senzitivacije, što znači pojačanje boli abnormalnim pojačanjem uzlaznog perifernog signala ili disregulacijom inhibitornog modulacijskog sustava (101).

Za analizu molekularnih biomarkera koriste se različiti biološki uzorci kao što su biopsije tkiva, uzorci krvi, sline, sinovijalne tekućine i cerebrospinalne tekućine (97, 102). Naime, u području molekularnih biomarkera za bolne TMP-e, većina istraživanja provedena je na analizi sinovijalne tekućine (102). Nedavno je došlo do velikog interesa za uzorkovanje sline kako bi se pronašli potencijalni dijagnostički/prognostički biomarkeri za TMD (103, 104). Slina je bogat izvor raznih tvari kao što su proteini i peptidi i stoga može poslužiti kao jednostavna, neinvazivna i isplativa tehnika za otkrivanje potencijalnih biomarkera boli (103 – 105).

1.8.1. Temporomandibularni poremećaji i citokini

Citokini su mali peptidi koji se oslobađaju tijekom upale i djeluju kao posrednici u složenim mrežama obrambenog sustava uključujući iniciranje i posredovanje upalnih odgovora, aktiviranje imunoloških stanica, reguliranje apoptoze i angiogeneze, te reguliranje boli (97, 106, 107). Znanstvena istraživanja su pokazala povezanost između proupalnih citokina i boli u bolesnika s TMD-om u usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama te da citokini igraju važnu ulogu u nastanku i napredovanju bolesti (97, 102). Citokini uključuju interleukine, faktor tumorske nekroze, interferone, kemokine i limfokine.

Interleukini su glavana obitelj citokina a izlučuju ih makrofazi i T-limfociti kako bi modulirali upalu, aktivirali i održavali imunološke stanice, proizveli imunoglobuline i proteine akutne faze te održali granulome (106, 107). Različite znanstvene studije su pokazale da bolesnici s TMP-ima imaju povišene razine faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukina 1 beta (IL-1 β), interleukin 8 (IL-8) i interleukina 6 (IL-6) u sinovijalnoj tekućini TMZ-a u usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama, što je također povezano s povećanom razinom boli (97, 102, 106, 107).

Obitelj interleukina 1 ima važnu ulogu u homeostazi TMZ-a i hiperalgeziji kroz aktivaciju i stimulaciju medijatora upale (108), dok prekomjerna ekspresija IL-1 β tijekom dugotrajne stresom izazvane hiperalgezije žvakaćih mišića može imati važnu ulogu u patofiziologiji bolnih TMP-a (109). IL-6 jedan od najvažnijih proupalnih citokina koji doprinosi patogenezi

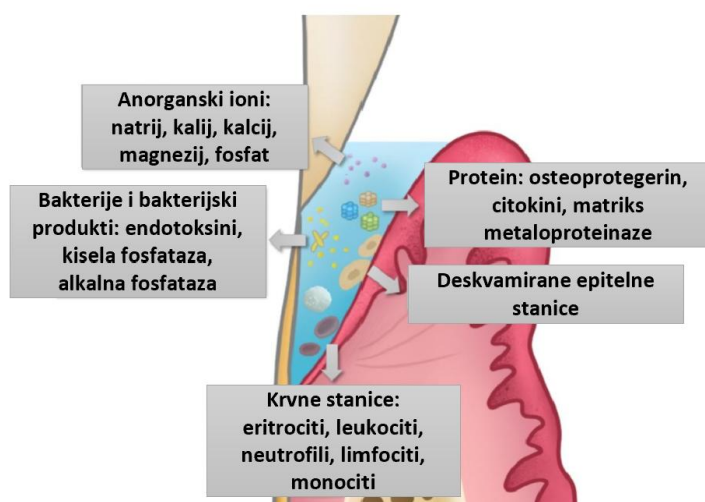
poremećaja diska i degenerativnih promjena u zglobu te ima važnu ulogu u tranziciji akutne u kroničnu bol (110, 111). Povećane razine IL-6 u perifernom i središnjem živčanom sustavu mogu dovesti do hiperalgezije ili alodinije, a upotreba anti-interleukin-6 neutralizirajućih protutijela može ublažiti bolna stanja (112). Kao glavni regulator složene imunološke mreže, TNF- α sudjeluje u patogenezi TMP-a pokrećući proizvodnju brojnih citokina (IL-1 β , IL-6, IL-8, itd.) i regrutirajući različite imunološke stanice (neutrofile, leukocite) te time dodatno potičući upalu (113). TNF- α doprinosi patogenezi sinovitisa uz degeneraciju kosti i hrskavice TMZ-a (114) te je primijećena značajna pozitivna korelacija između razine TNF- α u sinovijalnoj tekućini i prisutnosti boli u TMZ tijekom maksimalnog otvaranja usta (115). Uz to, primijećene su povišene razine IL-6, interleukina 7 (IL-7), IL-8 i interleukina 13 (IL-13) u žvakaćim mišićima pacijenata s dijagnozom mialgije (116). Na primjer, neka istraživanja su pokazala da smanjenje proizvodnje TNF- α ili blokiranje njime potaknutih signalizacijskih puteva imunološkog odgovora, može poslužiti kao potencijalna ciljana terapije TMP (113, 117).

Trenutno ne postoji validirani dijagnostički serološki biomarker za kliničku upotrebu kod bolnih TMP-a te je potrebno istražiti mogu li ovi potencijalni biomarkeri ispuniti zahtjeve pouzdanosti i praktičnosti. Otkriće novih biomarkera i njihovih temeljnih mehanizama mogu nam pružiti vrijedne uvide u razumijevanje obrasca boli i poslužiti za razvoj potencijalnog lijeka za ublažavanje boli.

1.8.2. Sulkusna tekućina kao izvor biomarkera

Sulkusna tekućina (ST) je serumski transudat izlučen iz gingivnog spleta krvnih žila u zdravom gingivnom sulkusu koji je lokaliziran između zuba s jedne i epitelom slobodnog ruba gingive s druge strane (118, 119). Tijekom upale serumski transudat prelazi u upalni gingivni eksudat, tekućinu bogatu serumskim proteinima, različitim tipovima stanica, upalnim medijatorima, elektrolitima, enzimima itd. (Slika 1.2.) (118, 119). Biološke tekućine kao što su slina i ST, postale su popularni izvori proučavanja biomarkera upravo zbog velike raznolikosti molekula koje imaju sposobnost odražavanja ne samo lokalnih već i sistemskih patoloških procesa, lakoće dobivanja uzorka i male ili nikakve invazivnosti pri uzorkovanju (120). Nedavna studija je objavila da profil citokina u uzorku ST pokazuje manje varijacija između zdravih pojedinaca u usporedbi sa slinom, što ST-u čini pouzdanijim izvorom potencijalnih biomarkera u tekućinama usne šupljine (121). Sve veći broj studija pokazuje da je ST već prepoznata kao vrijedan izvor biomarkera za razne oralne i sustavne bolesti te da analiti iz ST-e mogu uspješno odražavati lokalnu i sustavnu upalu. Na primjer, brojne studije su istraživale ST-u kod

parodontitisa, periimplantitisa, kardiovaskularnih bolesti, upalnih bolesti crijeva, dijabetes melitusa, Alzheimerove bolesti, kroničnog hepatitisa C itd. (122 – 128).



Slika 1.2. Gingivni sulkus i sulkusna tekućina. Prikazane su glavne komponente sulkusne tekućine, uključujući anorganske ione, bakterije i bakterijske produkte, proteine i razne vrste stanica. Preuzeto i prilagođeno prema (119).

2. HIPOTEZA

Promjene u koncentracijama proupalnih citokina u sulkusnoj tekućini i serumu povezane su s intenzitetom bola prije i poslije terapije stabilizacijskom udlagom kod pacijenata s bolnim temporomandibularnim poremećajima.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja:

1. Standardnim biokemijskim analizama izmjeriti koncentracije proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini prije terapije SU te jedan mjesec i tri mjeseca nakon početka terapije SU kako bi se ispitalo dovodi li primjena SU do promjena u koncentracijama proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini te postoji li povezanost između istih.
2. Ispitati uzrokuje li primjena SU promjene u kliničkom statusu, intenzitetu bola te u ograničenjima povezanim s bolom, kao i jesu li iste povezane s eventualnim promjenama u koncentracijama citokina u tri vremenske točke.
3. Ispitati dovodi li primjena SU do promjena u stupnju psihofizičkog statusa te kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju u pacijenata s bolnim TMP-ima liječenih SU te postoji li povezanost istih s ishodima liječenja i eventualnim promjenama u koncentracijama citokina.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje je ustrojeno kao prospektivna kohortna studija u tri vremenske točke: prije terapije stabilizacijskom udlagom (T0), jedan mjesec nakon početka terapije (T1) i tri mjeseca nakon početka terapije (T2).

4.2. Etička načela istraživanja

Prije početka istraživanja ishođeno je odobrenje Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Osječko-baranjske županije (Broj: 03-2673-1/22), Etičkog povjerenstva Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek (Klasa: 602-01/22-12/05, Broj: 2158/97-97-10-22-84) i Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek (Klasa: 602-04/23-08/03, Broj: 2158-61-46-23-90 i Klasa: 641-01/24-01/04, Broj: 2158-61-46-24-123). Istraživanje je provedeno u skladu s pravilima Helsinške deklaracije i njezine revizije, Kodeksa medicinske etike i deontologije (NN 55/08) i Pravilnika o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi (NN 121/2007, NN 175/2003). Također, istraživanje je registrirano na Clinicaltrials.gov (ID: NCT06043024) pod naslovom „Characteristics of Cytokine Response in Patients With Temporomandibular Disorders Treated With Occlusal Splint Therapy“.

4.3. Ispitanici

Ispitanici su se prikupljali nasumično prilikom prvog dolaska na pregled u specijalističkoj ordinaciji dentalne protetike pri Domu zdravlja Osječko-baranjske županije u vremenskom razdoblju između 16. kolovoza 2023. i 16. kolovoza 2024. U istraživanje je uključeno 36 ispitanika koji su bili upućeni u ordinaciju zbog prisustva boli u orofacijalnoj regiji nedentalnog podrijetla.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su:

- oba spola
- starosti između 18 – 65
- potpisan informirani pristanak
- bodovi TMP probira boli ≥ 3
- pacijenti s ozubljenim čeljustima (s prirodnim zubima)

- dijagnoze: mialgija, artralgija, glavobolja koja se pripisuje TMP-ima i bolni pomak diska (sa i bez redukcije) prema osi I dijagnostičkih kriterija za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP)

Kriteriji za isključivanje iz istraživanja bili su:

- degenerativna bolest zgloba i subluksacija temporomandibularnog zgloba (TMZ)
- trauma u području glave
- orofacijalna bol koja nije povezana s temporomandibularnim poremećajima
- pacijenti s akutnim infekcijama, pacijenti s kroničnim bolestima te pacijenti s autoimunim bolestima
- pacijenti s mobilnim protetskim nadomjescima
- pacijenti koji su u trenutnoj ortodontskoj terapiji i/ili koriste okluzijske udlage
- pacijenti koji su koristili protuupalne lijekove i miorelaksanse 48h prije prikupljanja podataka, te pacijenti koji koriste lijekove s utjecajem na imunološki sustav (poput antiproliferativnih imunosupresiva, kortikosteroida i ostalih imunosupresiva, antireumatskih lijekova, DMARD-ova (engl. disease-modifying antirheumatic drug), anti-limfocitna monoklonalna protutijela i ostalih imunomodulirajućih lijekova, antidepresiva, antiepileptika)
- parodontitis
- trudnoća/dojenje

Pacijenti koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u istraživanje bili su zamoljeni za sudjelovanje u istome te im se sve objasnilo usmenim putem i u pisanom obliku pomoću obrasca s informacijama za ispitanike. Nakon potpisanog informiranog pristanka ispitanici su bili šifrirani zbog zaštite podataka i identiteta prema Općoj uredbi o zaštiti podataka (GDPR 2016/679). Prikupljeni podaci i identitet ispitanika poznati su samo glavnom istraživaču (doktorandu) i njegovom mentoru te su zadržani u obliku sigurne izvanmrežne pohrane podataka.

4.4. Protokol istraživanja

Tijekom prvog pregleda uzeta je detaljna anamneza, obavljen klinički pregled pacijenta te postavljena jedna ili više dijagnoza pomoću instrumenata za procjenu pacijenata prema osi I Dijagnostičkih kriterija za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP) (29, 30). Prije početka terapije pacijenti su bili informirani i savjetovani o nastanku, simptomima, liječenju i prognozi TMP te su im uzeti anatomske otiske gornje i donje čeljusti. Na dan predaje udlage i početka

terapije, ista je prilagođena u ustima pacijenta te se uzorkovala sulkusna tekućina i venska krv, a pacijenti su bili zamoljeni da ispune upitnike za samoprocjenu.

Pacijenti su bili zamoljeni da ispune upitnike samoprocjene na kontrolnim pregledima jedan mjesec nakon početka terapije i tri mjeseca nakon početka terapije. Također se tijekom navedenih kontrolnih pregleda vršilo uzorkovanje sulkusne tekućine i venske krvi te kontrolirali ishodi liječenja.

Prve i kontrolne preglede, predaje i prilagodbe stabilizacijskih udloga te uzorkovanje sulkusne tekućine, obavljao je glavni istraživač, specijalist stomatološke protetike, u specijalističkoj ordinaciji dentalne protetike pri Domu zdravlja Osječko-baranjske županije.

Centrifugiranje i biokemijska analiza koncentracija citokina iz sulkusne tekućine i seruma vršila se u Laboratoriju za translacijsku medicinu pri Zavodu za translacijsku medicinu Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku.

Ovo istraživanje financirano je potporom Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske namijenjenom višegodišnjem institucionalnom financiranju znanstvene djelatnosti na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek broj potpore: IP7-FDMZ-2020 (PI Martina Smolić).

4.5. Procjena psihofizičkog stanja

Pacijenti su ispunili upitnike za samoprocjenu psihofizičkog stanja prije početka terapije (T0) te prije kontrolnih pregleda (T1 i T2).

Upitnike iz osi II DK/TMP čine: ljestvica stupnjevanja kronične boli (GCPSv2, engl. Graded Chronic Pain Scale(v2)), ljestvica ograničenja funkcije čeljusti (JFLS-20, engl. Jaw Functional Limitation Scale-20), upitnik o zdravlju pacijenta-9 (PHQ-9, engl. Patient Health Questionnaire-9), opći tjeskobni poremećaj-7 (GAD-7, engl. General Anxiety Disorder-7), upitnik o zdravlju pacijenta-15 (PHQ-15, engl. Patient Health Questionnaire-15) i popis oralnih navika (OBC, engl. Oral Behaviors Checklist) (30).

Za određivanje stupnja kronične boli koristio se GCPSv2 upitnik. Sastoji se od 8 čestica, tri za intenzitet boli, četiri za funkciju i jednu za broj bolnih dana. Čestice 2-4 i 6-8 se sastoje od ljestvice koja ima vrijednosti od 0 (bez boli/bez utjecaja) do 10 (najgora moguća bol/nеспособnost provođenja ijedne aktivnosti). Karakteristični intenzitet boli (CPI, engl. Characteristic Pain Intensity) se izračunava kao aritmetička sredina čestica 2-4 te se pomnoži sa 10. Rezultat nespособnosti se računa kao aritmetička sredina čestica 6-8 te se pomnoži sa

10. Bodovi nesposobnosti se dobivaju zbrajanjem bodova dana nesposobnosti i bodova rezultata nesposobnosti. Kombiniranjem rezultata CPI i rezultata nesposobnosti izračunava se stupanj kronične boli koji omogućava klasifikaciju pacijenata u pet kategorija, od 0 (nema boli) do IV (ozbiljna ograničenja) (29, 30, 129).

Upitnikom JFLS-20 procjenjivalo se ograničenja funkcije čeljusti uzrokovanih TMP-a, odnosno u kojim situacijama pacijent ima ograničenja (žvakanje, pokretljivost donje čeljusti ili komunikacija). Sastoji se od 20 čestica, a svaku česticu čini ljestvica koja ima vrijednost od 0 (bez ograničenja) do 10 (izrazito ograničenje). Upitnik se može podijeliti na tri podljestvice: ograničenje žvakanja (srednja vrijednost čestica od 1 do 6), ograničenje pokretljivosti (srednja vrijednost čestica od 7 do 10) i ograničenje komunikacije (srednja vrijednost čestica od 13 do 20). Rezultat se dobiva ukupnim zbrojem bodova pri čemu veći zbroj ukazuje na teža ograničenja (29, 30, 130).

Upitnik PHQ-9 je služio za procjenu depresivnog raspoloženja a sastoji se od 9 čestica. Svaku česticu čini ljestvica od 0 (nimalo) do 3 (svaki dan) a rezultat se dobije ukupnim zbrojem bodova. Rezultati od 5, 10, 15 i 20 predstavljaju granične vrijednosti za blagu, umjerenu, umjereno tešku odnosno tešku depresiju (29, 30).

Upitnik GAD-7 se sastoji od 7 čestica kojim smo procjenjivali anksiozno raspoloženje i ponašanje. Svaku česticu čini ljestvica od 0 (nimalo) do 3 (svaki dan) a rezultat se dobije ukupnim zbrojem bodova. Rezultati 5, 10 i 15 predstavljaju granične vrijednosti za blago, umjereno odnosno teško anksiozno raspoloženje (29, 30).

Upitnik PHQ-15 se sastoji od 15 čestica koje služe za procjenu nespecifičnih tjelesnih (somatskih) simptoma. Svaku česticu čini ljestvica od 0 (bez smetnji) do 2 (velike smetnje) a rezultat se dobije ukupnim zbrojem bodova. Rezultati 5, 10 i 15 predstavljaju granične vrijednosti za slabe, srednje i teške somatske simptome (29, 30).

Upitnik OBC nam je poslužio za provjeru prisutnosti parafunkcijskih navika. Rezultat se može izračunati kao zbroj pitanja s odgovorom različitim od nule. Ukupni rezultat od 0-16 predstavlja uobičajeno ponašanje, rezultat od 17-24 se pojavljuje dva puta češće kod osoba sa TMP dok rezultat od 25-62 predstavlja faktor rizika za TMP (29, 30).

Pacijenti su također ispunili upitnik o kvaliteti života ovisnoj o oralnom zdravlju pomoću skraćenog upitnika profil utjecaja na oralno zdravlje (OHIP-14, engl. Oral health Impact Profile) i upitnik o percipiranom stresu-10 (PSS-10, engl. Perceived Stress Scale-10).

Upitnik OHIP-14 se sastoji od 14 čestica koje služe za procjenu utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života pojedinca. Čestice se mogu podijeliti u 7 dimenzija: funkcionalno ograničenje, fizička bol, psihološka nemogućnost, fizička nemogućnost, psihološka nelagoda, društvena nemogućnost i hendikep. Odgovore čini ljestvica od 0 (nikada) do 4 (vrlo često) te se rezultat dobije ukupnim zbrojem bodova. Porastom ukupnog rezultata raste i težina problema a kvaliteta života pojedinca opada (131, 132).

Upitnik PSS-10 se sastoji od 10 čestica i služi za mjerenje stupnja u kojem ispitanici svoje svakodnevne situacije smatraju stresnima. Čestice čini ljestvica u rasponu od 0 (nikada) do 4 (vrlo često). Rezultat se dobije ukupnim zbrojem bodova s time da se čestice 4., 5., 7. i 8. boduju obrnuto. Veći ukupni zbroj znači višu razinu percipiranog stresa (133).

Svi upitnici su validirani i prevedeni na hrvatski jezik.

4.6. Određivanje kliničkog statusa

Nakon uzete medicinske i stomatološke anamneze, obavio se klinički pregled te se postavila jedna ili više dijagnoza pomoću instrumenata za procjenu pacijenata prema osi I DK/TMP (27). Os I DK/TMP čine : TMP probir boli, DK TMP upitnik o simptomima, DK TMP demografski podatci i DK TMP obrazac za klinički pregled. Ukupna vrijednost jednaka ili veća od 3 instrumenta TMP probir boli nam ukazuje na vjerojatnu prisutnost TMP, dok nam DK TMP upitnik o simptomima koristi za potpuniju procjenu boli i čimbenika koji ju modificiraju kao i prisutnost zvukova u području TMZ-a i kočenja čeljusti pri otvaranju i zatvaranju usta. Demografski podatci o ispitanicima prikupljeni su pomoću instrumenta DK TMP demografski podatci, dok nam je DK TMP obrazac za klinički pregled služio za strukturirano ispitivanje i pregled pacijenata (27, 30).

Klinički status čine: bezbolno otvaranje usta, maksimalno neasistirano otvaranje, maksimalno asistirano otvaranje, desna laterotruzijska kretnja, lijeva laterotruzijska kretnja, protruzija, zvukovi prilikom otvaranja i zatvaranja, intenzitet boli i ograničenja povezanih sa boli.

Bezbolno otvaranje usta je interincizalna udaljenost između maksilarnog i mandibularnog referentnog zuba prilikom maksimalnog otvaranja usta bez osjećaja boli. Maksimalno neasistirano otvaranje je interincizalna udaljenost između maksilarnog i mandibularnog referentnog zuba prilikom maksimalnog otvaranja usta unatoč osjećaju boli, dok je maksimalno asistirano otvaranje interincizalna udaljenost između maksilarnog i mandibularnog referentnog zuba prilikom maksimalnog otvaranja usta uz dodatnu pomoć terapeuta. Desna i lijeva laterotruzijska kretnja je udaljenost između maksilarne i mandibularne referentne središnje

linije prilikom maksimalnog pomicanja donje čeljusti u desnu odnosno lijevu stranu unatoč osjećaju boli. Protruzijska kretnja je udaljenost od vestibularne površine maksilarnog referentnog zuba do mandibularnog referentnog zuba prilikom maksimalnog pomicanja donje čeljusti prema naprijed unatoč osjećaju boli. Vertikalni pokreti, lateralne i protruzijske kretnje donje čeljusti mjere se pomoću ravnala a vrijednosti su izražene u milimetrima. Prisutnost zvukova prilikom otvaranja i zatvaranja usta procjenjuje se palpacijom čeljusnih zglobova prilikom kretnji donje čeljusti. Intenzitet boli te stupanj ograničenja povezanih s boli ispitivati će se pomoću upitnika GCPSv2 (30).

4.7. Izrada stabilizacijske udlage

Svaki ispitanik je dobio individualno izrađenu stabilizacijsku udlagu (SU) za gornju čeljust.

Uzeti su alginatni otisci (Alginate Plus fast set, Henry Schein, Monzastrasse 2a, D-63225 Langen, Njemačka) gornje i donje čeljusti, a radni modeli izrađeni su od tvrdog gipsa tipa IV (GC Fujirock EP, GC EUROPE N.V., B-3001 Leuven, Belgija) u zubotehničkom laboratoriju. Nakon toga, radni modeli postavljeni su u potpuno prilagodljivi Artex® artikulator (Amann Girrbach, Koblach, Austrija) (Slika 4.1.) uz pomoć obraznog luka (Artex, Amann Girrbach, Koblach, Austrija) i okluzalnih registrata centrične relacije te lijeve i desne laterotruzije i protruzije. Centrični registrat se uzeo pomoću *jiga* ili prednjeg deprogramatora i lateralnih registrata izrađenih od termoplastičnog materijala (Bite Compound®, GC EUROPE N.V., B-3001 Leuven, Belgija), dok su protruzijski registrat te lijevi i desni laterotruzijski registrati izrađeni od aluminijskog voska (Alminax, Kemdent, Purton, Swindon, Wiltshire, SN5 4HT, England).



Slika 4.1. Potpuno prilagodljivi Artex® artikulator (Amann Girrbach, Koblach, Austrija). Svojom konstrukcijom i funkcijom predstavlja temporomandibularne zglobove (izvor: autorica disertacije).

SU je izrađena od prozirnog, samostvrdnjavajućeg akrilata ORTOpoli (Polident d.o.o., Volčja Draga 42, SI-5293 Volčja Draga, Slovenija) debljine oko 1,5 mm na području stražnjih zuba, pokrivajući sve gornje zube i ostvarujući kontakt sa suprotnim zubima tijekom maksimalne interkuspidacije. Osim toga, SU je dizajnirana s incizalnim platoom za prednje vođenje i vođenje očnjakom tijekom protruzijskim i laterotruzijskim pokretima čime se eliminiraju bilo kakve okluzijske smetnje (Slika 4.2.). SU-e izrađene su oblikovanjem u tvrdom vosku i konvencionalnom tehnikom kivetiranja. Sve SU-e izradio je jedan zubni tehničar u istom zubotehničkom laboratoriju. Pacijenti su dobili upute o nošenju okluzijskih udlaga tijekom noći i kako održavati dnevnu higijenu SU.

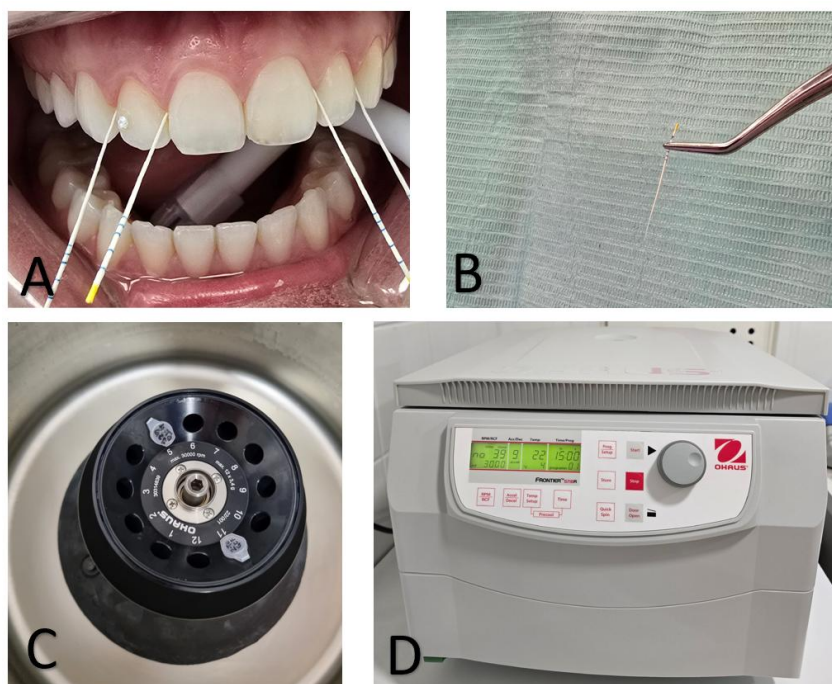


Slika 4.2. Stabilizacijska udlaga (SU). SU izrađena od tvrdog akrilata s incizalnim platoom za prednje vođenje i vođenje očnjakom (izvor: autorica disertacije).

4.8. Uzorkovanje sulkusne tekućine

Uzorci sulkusne tekućine (ST) prikupljeni su na dan predaje SU (T0) te na kontrolnim pregledima (T1 i T2) između 8 i 12 sati ujutro zbog mogućih dnevnih varijacija nekih analita. Postupak prikupljanja proveden je kao što je prethodno opisano (134 – 136). Sudionici su zamoljeni da operu zube najmanje jedan sat prije termina u našoj ordinaciji kako bi se izbjegla kontaminacija uzorka plakom i smanjila potencijalna upala gingive. Preostali plak nježno je uklonjen rotirajućom zubnom četkicom i pričekalo se 5 minuta prije početka uzimanja uzorka. Usna šupljina je izolirana retractorima za obraze i vaterolicama oko područja uzorkovanja. Slina s mjesta uzorkovanja isprana je vodom te je područje nježno posušeno 5 sekundi zrakom iz pusteru. Uzorak ST uzet je sterilnom pincetom i sterilnim papirnatim štapićima standardizirane veličine br. 20. (Cerkamed, ul. Kwiatkowskiego 1, 37-450, Stalowa Wola, Poljska). Četiri papirnata štapića aplicirana su u distalno područje gingivnog sulkusa sjekutića gornje čeljusti sve dok se nije osjetio lagani otpor te su držani 30 sekundi svaki kako bi se

apsorbirala ST. Nakon toga su stavljeni u kodirano i prethodno ohlađenu Eppendorf epruvetu s 250 μ L fiziološke otopine i pohranjeni su na $+4^{\circ}\text{C}$. Istog dana uzorci su centrifugirani u centrifugi s hlađenjem (Frontier™ 5000 Series Multi Pro, Ohaus, Heuwinkelstrasse 3, 8606 Nänikon, Switzerland) na 3000 rcf/15 min i $+4^{\circ}\text{C}$, papirnati štapići su uklonjeni, a supernatant pohranjen u zasebne sterilne epruvete na -80°C do laboratorijske analize. Postupak uzorkovanja ST može se vidjeti na Slici 4.3.



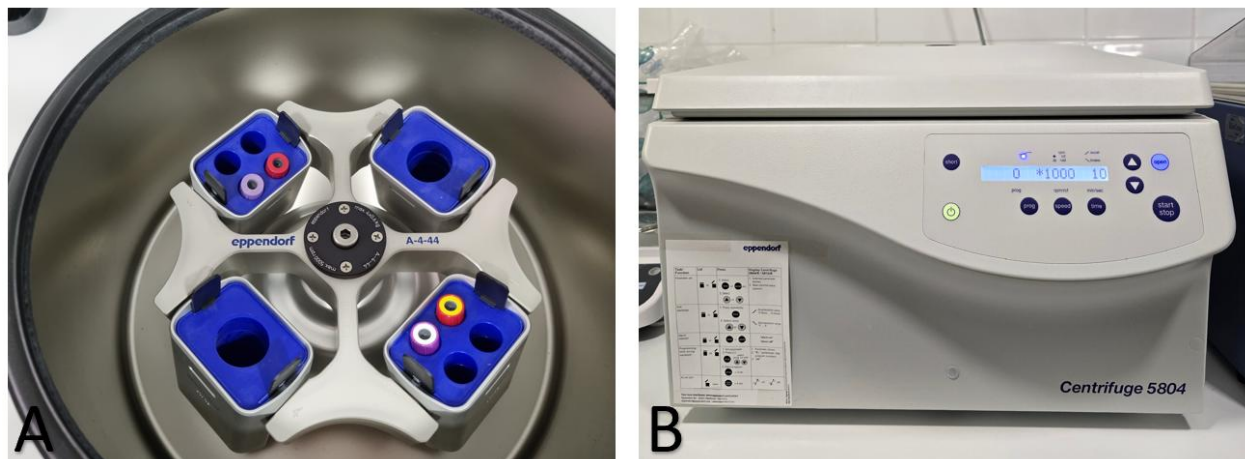
Slika 4.3. Uzorkovanje sulkusne tekućine. (A) Suho radno polje s apliciranim papirnatim štapićima (Cerkamed, Stalowa Wola, Poljska) u područje gingivnog sulkusa. (B) Papirnati štapić natopljen sulkusnom tekućinom. (C) Eppendorf epruvete s papirnatim štapićima u 250 μ L fiziološke otopine postavljene u centrifugu rashlađenu na $+4^{\circ}\text{C}$. (D) Centrifuga s hlađenjem (Frontier™ 5000 Series Multi Pro, Ohaus, Heuwinkelstrasse 3, 8606 Nänikon, Switzerland) (izvor: autorica disertacije).

4.9. Uzorkovanje venske krvi

Vađenje uzoraka krvi ispitanika vršilo se prema standardnim protokolima i pravilima struke. Uzorci su također prikupljeni na dan predaje SU (T0) te na kontrolnim pregledima (T1 i T2) između 8 i 12 sati ujutro venepunkcijom kubitalne vene.

Uzorci venske krvi za analizu prikupljeni su u epruvete s crvenim čepom, obložene silicijem za biokemijsku analizu seruma (BD Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Plymouth, UK) nakon čega su pohranjeni na $+4^{\circ}\text{C}$ do centrifugiranja. Uzorci su potom centrifugirani u

Laboratoriju za translacijsku medicinu Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek na 1000 rcf/10min (Slika 4.4.) a potom su serumi alikvotirani u zasebne sterilne epruvete i pohranjene u hladnjak na -80°C do laboratorijske analize citokina.



Slika 4.4. Centrifugiranje venske krvi. (A) Uzorci venske krvi u epruvetama (BD Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Plymouth, UK) postavljeni u centrifugu kako bi se odvojio od staničnih elemenata u krvi. (B) Uređaj za centrifugiranje (Centrifuge 5804, Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Germany) (izvor: autorica disertacije).

4.10 Luminex metoda za određivanje proupalnih citokina iz seruma i sulkusne tekućine
 Komercijalno pripremljeni i prilagođeni ProcartaPlex Multiplex imunotestovi (PPX-06) tvrtke eBioscience (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Beč, Austrija) korišteni su za kvantitativnu analizu proupalnih citokina (interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 7 (IL-7), interleukin 8 (IL-8), interleukin 13 (IL-13), faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α)).

Princip testa temelji se na zrcima za detekciju i kvantifikaciju proteina u skladu s upotrebom Luminex® xMAP® (profiliranje više analita, engl. Multiple Analyte profiling) (Bio-Techne GmbH, Borsigstrasse 7A, Wiesbaden 65205, Njemačka). Cijeli protokol proveden je prema uputama proizvođača (Affymetrix Inc., Beč, Austrija). Magnetne kuglice su obojane iznutra i obložene sa hvatajućim protutijelima ispitivanih analita te nam omogućuju istovremenu analizu većeg broja analita iz samo jednog uzorka. Svi uzorci seruma za analizu razrijeđeni su s puferom u omjeru 1:2. Uz uzorke, na svakoj pločici postavljen je i set standarda koji je definiran od strane proizvođača u poznatim koncentracija za koje je pripremljeno serijsko razrjeđenje (ukupno 7 standarda različite koncentracije na pločici) te negativna kontrola. Setovi magnetskih kuglica u svakoj jažici inkubirani su zajedno sa uzorcima i standardima preko noći na $+4^{\circ}\text{C}$.

Nakon završene inkubacije, pločica je postavljena na prikladni magnet koji hvata magnetne kuglice kako bi se višak uzorka/standarda isprao. Potom je dodana otopina fluorescentno obilježenim protutijelima specifičnim za ispitivane analite koji se vežu za njih na drugu stranu analita, formirajući sendvič kompleks nakon čega slijedi nova inkubacija. Kao završna komponenta dodan je streptavidin-fikoeritrin (SA-PE) koji se veže na protutijelo te se intenzitet nastalog fluorescentnog signala mjerio na uređaju IMMUCOR, Luminex® xMAP® (Bio-Techne GmbH, Wiesbaden, Njemačka) (Slika 4.5.) koji se nalazi u sklopu Laboratorija za imunološku i alergološku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek, Republika Hrvatska. Razine testiranih analita analizirane su pomoću besplatnog ProcartaPlex Analyst v 1.0. (eBioscience, Affymetrix, Beč, Austrija).



Slika 4.5. Uređaj IMMUCOR Luminex® xMAP® (Bio-Techne GmbH, Wiesbaden, Njemačka) (izvor: autorica disertacije).

4.11. Statističke metode

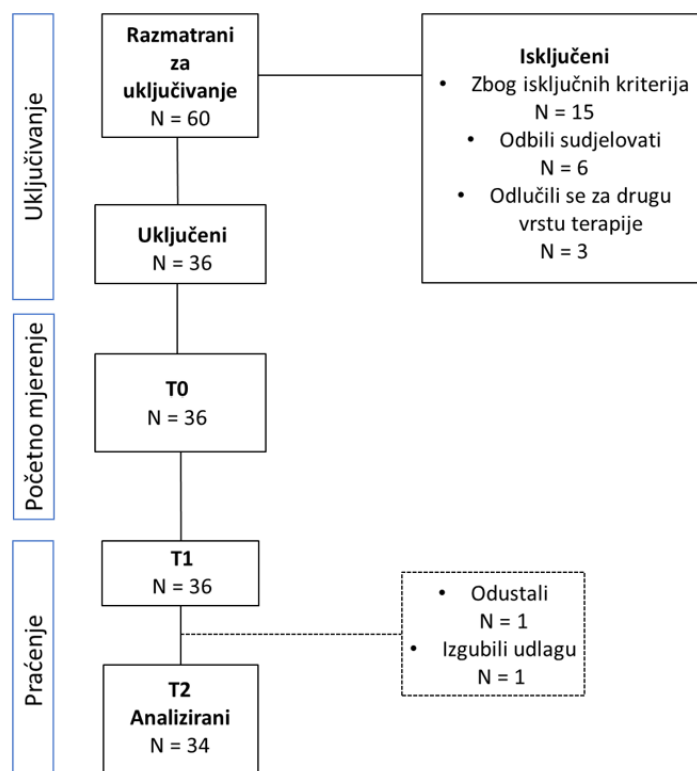
Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom (uz pripadni 95% interval pouzdanosti razlike). Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između mjerenja testirane su analizom

varijance za ponavljana mjerenja (post hoc Bonferroni), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Friedmanovim testom (post hoc Conover). Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Regresijskom analizom ispitalo se koji čimbenici utječu na vjerojatnost jačeg intenziteta boli, disfunkcije i lošijeg psihosocijalnog statusa pacijenata s bolnim temporomandibularnim poremećajima. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha=0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički programi MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (Released 2015. IBM. Armonk, NY: IBM Corp.) (137, 138).

5. REZULTATI

5.1. Obilježja ispitanika

Šezdeset ispitanika je razmatrano za uključivanje u istraživanje, od kojih su dvadeset i četiri ispitanika bila isključena iz različitih razloga, kao što je prikazano na dijagramu tijeka istraživanja (Slika 5.1.). Istraživanje je provedeno na 36 ispitanika, od kojih je 5 (14 %) muškaraca i 31 (86 %) je žena. Medijan dobi ispitanika je 35 godina, u rasponu od 19 do najviše 64 godine. U braku je 16 (44 %) ispitanika. S obzirom na razinu obrazovanja po 12 (33 %) ispitanika je završilo srednju školu, ili imaju završen fakultet. S obzirom na nacionalnost, 30 (94 %) ispitanika je hrvatske a dvoje (6 %) srpske nacionalnosti. Osnovna obilježja ispitanika mogu se vidjeti u Tablici 5.1.



Slika 5.1. Dijagram tijeka istraživanja. Grafički je prikazan tijek istraživanja: uključivanje, praćenje i analiza podataka (izvor: izradila autorica disertacije).

Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika.

Spol [n (%)]	
Muškarci	5 (14)
Žene	31 (86)
Dob (godine)	35 (28 – 50)
[Medijan (interkvartilni raspon)]	
Bračni status	
U braku	16 (44)
Živim kao u braku	2 (6)
Udovac/ udovica	1 (3)
Rastavljen/a	1 (3)
Nikad se nisam ženio/ udavala	15 (42)
Razina obrazovanja	
Srednja škola	12 (33)
Započeo studij, ali nisam diplomirao	7 (20)
Završen fakultet, VSS	12 (33)
Magisterij, doktorat	5 (14)
Nacionalnost	
hrvatska	34 (94)
srpska	2 (6)

5.2. Klinička obilježja ispitanika (DK TMP obrazac za pregled) prije terapije udlagom, te jedan i tri mjeseca nakon početka terapije

Prilikom pregleda, uočava se da je kod lokalizacije boli i lokalizacije glavobolje više ispitanika bez boli tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na prije terapije udlagom. Incizalne odnose i obrazac otvaranja zabilježen je samo prilikom pregleda prije terapije udlagom (Tablica 5.2)

Tablica 5.2. Lokalizacija boli, glavobolje, inicizalni odnosi i obrazac otvaranja u tri točke mjerenja.

	Broj (%) ispitanika		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Lokalizacija boli			
Bol desne strane			
bez boli	1 (3)	17 (47)	27 (75)
temporalis	10 (27)	1 (3)	0
drugi mišići	2 (5)	0	0
nežvačni	0	1 (3)	0
maseter	14 (38)	0	3 (8)
TMZ	25 (68)	8 (22)	4 (11)
Bol lijeve strane			
bez boli	1 (3)	16 (44)	22 (61)
temporalis	10 (27)	3 (8)	2 (6)
drugi mišići	2 (5)	1 (3)	0
nežvačni	1 (3)	1 (3)	1 (3)
maseter	13 (35)	2 (6)	4 (11)
TMZ	19 (51)	11 (31)	6 (17)
Lokalizacija glavobolje			
Desna strana			
bez glavobolje	3 (8)	19 (53)	27 (75)
temporalno područje	10 (27)	3 (8)	3 (8)
ostalo	1 (3)	3 (8)	3 (8)
Lijeva strana			
bez glavobolje	3 (8)	20 (56)	27 (75)
temporalno područje	8 (22)	6 (17)	3 (8)
ostalo	4 (11)	2 (6)	3 (8)
Incizalni odnosi			
Referentni zub			
11	36 (100)	-	-
21	0	-	-
drugo	0	-	-
Pregriz ako je negativan (mm)	2,5 (1,3 – 5)	-	-
Prieklop ako je negativan (mm)	4 (2 – 5)	-	-
Pomak sredine	3 (2 – 3)	-	-
Desno	7 (16)	-	-
Lijevo	8 (22)	-	-
N/P	21 (58)	-	-
Pomak sredine (mm)		-	-
Obrazac otvaranja			
Po ravnoj liniji	8 (22)	-	-
Ispravljena devijacija	11 (31)	-	-
Neispravljena devijacija			
Desno	2 (6)	-	-
Lijevo	15 (42)	-	-

S obzirom na kretnje otvaranja, značajno je veće bezbolno otvaranje 3 mjeseca nakon početka terapije (Friedmanov test, $P < 0,001$), dok je maksimalno neasistirano i asistirano značajno najmanje zabilježeno prije terapije udlagom u odnosu na druga dva mjerenja (Friedmanov test, $P < 0,001$). Desna lateralna kretnja značajno se razlikuje u sva tri mjerenja (Friedmanov test, $P < 0,001$), u slučaju lijeve lateralne kretnje značajno je manja prije terapije udlagom u odnosu na 1 mjesec nakon početka terapije (Friedmanov test, $P = 0,003$), dok je protruzija značajno manja prije terapije udlagom u odnosu na ostala dva mjerenja (Friedmanov test, $P = 0,02$) (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Raspodjela ispitanika s obzirom na kretnje otvaranja, lateralne kretnje i protruzije u tri točke mjerenja.

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Kretnje otvaranja				
Bezbolno otvaranje	38 (35 – 40,5)	41 (39 – 45,5)	44 (41 – 48,5)	<0,001[†]
Neasistirano (max)	42 (39 – 46)	44,5 (42 – 48,5)	46 (43 - 50)	<0,001[†]
Asistirano (max)	45 (41,5 – 50)	45 (42,75 – 51)	46 (43,75 – 51,25)	<0,001[†]
Lateralne kretnje i protruzija				
Desna lateralna	10 (7 – 12)	11 (9 – 12)	11 (10 – 12)	<0,001[†]
Lijeva lateralna	13 (11 – 15)	14 (12 - 15)	13 (11 – 15)	0,003[‡]
Protruzija	6 (5 – 8)	6 (5 – 8)	8 (6 – 9)	0,02[§]

*Friedmanov test (post hoc Conover)

[†]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između sva tri mjerenja

[‡]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike (prije terapije) vs. (1 mjesec nakon početka terapije)

[§]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike (prije terapije) vs. (ostala dva mjerenja)

Raspodjela ispitanika prema zabilježenim zvukovima TMZ tijekom otvaranja/ zatvaranja, te tijekom protruzije i lateralnih kretnji u tri vremenske točke prikazana je u Tablici 5.4.

Nitko od ispitanika nema zabilježeno zakočenje zgloba niti u jednom mjerenju. Bol mišića i zgloba na palpaciju desne i lijeve strane, prilikom kliničkog pregleda u tri vremenske točke prikazana je u Tablici 5.5 i Tablici 5.6.

Raspodjela ispitanika prema mišićnoj boli na palpaciju u dodatnim područjima desne i lijeve strane u tri vremenske točke prikazana je Tablicom 5.7.

Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema zvukovima TMZ tijekom otvaranja/zatvaranja i protruzije i lateralnih kretnji u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Zvukovi TMZ tijekom otvaranja i zatvaranja			
Desna strana			
Škljocaj otvaranja	0	1 (3)	1 (3)
Škljocaj zatvaranja	2 (6)	2 (6)	1 (3)
Škljocaj pacijent	1 (3)	0	0
Bol sa škljocajem	4 (11)	7 (19)	6 (17)
Poznata bol	0	0	0
Lijeva strana			
Škljocaj otvaranja	1 (3)	3 (8)	4 (11)
Škljocaj zatvaranja	2 (6)	3 (8)	4 (11)
Škljocaj pacijent	0	1 (3)	0
Bol sa škljocajem	5 (16)	9 (25)	11 (31)
Poznata bol	0	0	0
Zvukovi TMZ tijekom protruzije i lateralnih kretnji			
Desna strana			
Škljocaj ispitivač	2 (6)	1 (3)	0
Škljocaj pacijent	0	0	0
Bol sa škljocajem	4 (11)	7 (19)	6 (17)
Poznata bol	0	0	0
Lijeva strana			
Škljocaj ispitivač	1 (3)	1 (3)	0
Škljocaj pacijent	1 (3)	0	0
Bol sa škljocajem	4 (11)	8 (22)	5 (14)
Poznata bol	0	0	0

Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema bolu mišića i zgloba na palpaciju na desnoj strani u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Bol mišića i zgloba na palpaciju			
Desna strana			
Temporalna stražnja			
Bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	1 (3)	0
Temporalna srednja			
Bol	0	0	0
Poznata glavobolja	1 (3)	0	0
Prenesena bol	3 (8)	1 (3)	0
Temporalna prednja			
Bol	0	0	0
Poznata glavobolja	1 (3)	0	0
Prenesena bol	3 (8)	2 (6)	2 (6)
Maseter polazište			
Bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	5 (14)	0	3 (8)
Maseter srednji dio			
Bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	2 (6)	0	0
Maseter hvatište			
Bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	3 (8)	0	1 (3)
TMZ lateralni pol			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	5 (14)	3 (8)	3 (8)
TMZ oko lateralnog pola			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	4 (11)	0

Tablica 5.6. Raspodjela ispitanika prema bolu mišića i zgloba na palpaciju na lijevoj strani u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Bol mišića i zgloba na palpaciju			
Lijeve strane			
Temporalna stražnja			
Poznata bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	1 (3)	0
Temporalna srednja			
Poznata bol	0	0	0
Poznata glavobolja	1 (3)	0	0
Prenesena bol	3 (8)	1 (3)	0
Temporalna prednja			
Poznata bol	0	0	0
Poznata glavobolja	2 (6)	1 (3)	0
Prenesena bol	5 (14)	3 (8)	3 (8)
Maseter polazište			
Poznata bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	6 (17)	2 (6)	5 (14)
Maseter srednji dio			
Poznata bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	3 (8)	1 (3)	1 (3)
Maseter hvatište			
Poznata bol	0	0	0
Poznata glavobolja	0	0	0
Prenesena bol	4 (11)	1 (3)	1 (3)
TMZ lateralni pol			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	10 (28)	2 (6)	6 (17)
TMZ oko lateralnog pola			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	4 (11)	9 (25)	1 (3)

Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika prema mišićnoj boli na palpaciju u dodatnim područjima desne i lijeve strane u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Mišićna bol na palpaciju u dodatnim područjima			
Desna strana			
Stražnja mandibularna regija			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	4 (11)	0	2 (6)
Submandibularna regija			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	0	0
Područje lateralnog pterigolda			
Bol	0	1 (3)	0
Prenesena bol	2 (6)	1 (3)	0
Tetiva temporalisa			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	0	0
Lijeva strana			
Stražnja mandibularna regija			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	6 (17)	6 (17)	1 (3)
Submandibularna regija			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	1 (3)	0
Područje lateralnog pterigolda			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	5 (14)	3 (8)	0
Tetiva temporalisa			
Bol	0	0	0
Prenesena bol	1 (3)	0	0

Prije terapije udlagom najučestalija dijagnoza je mialgija kod 23 (64 %) bolesnika, artralgija desno ili lijevo kod 22 (61 %) bolesnika. Pomak desnog ili lijevog diska s redukcijom, kod uočavanja poremećaja desnog ili lijevog zgloba bilježe se kod 8 (22 %) ispitanika. Mjesec dana od početka terapije, četiri (11 %) ispitanika ima glavobolju koja se pripisuje TMP-u, dva (6 %) ispitanika imaju artralgiiju lijevo a jedan (3 %) ispitanika ima dijagnozu pomaka diska s redukcijom lijevog zgloba (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Dijagnoze postavljene prije terapije udlagom i mjesec dana od početka terapije.

	Broj (%) ispitanika	
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije
Dijagnoza		
Bolni poremećaji		
Mialgija	23 (64)	0
Prenesena miofacijalna bol	1 (3)	0
Artralgija desno	22 (61)	0
Artralgija lijevo	22 (61)	2 (6)
Glavobolja koja se pripisuje TMP-u	10 (28)	4 (11)
Lokalna mijalgija	16 (44)	0
Miofacijalna bol sa širenjem	3 (8)	0
Prenesena miofacijalna bol	3 (8)	0
Poremećaji desnog zgloba		
Pomak diska s redukcijom	8 (22)	0
S redukcijom s povremenim kočenjem	3 (8)	0
Bez redukcije, s ograničenim otvaranjem	1 (3)	0
Poremećaji lijevog zgloba		
Pomak diska s redukcijom	8 (22)	1 (3)
S redukcijom s povremenim kočenjem	3 (8)	0
Bez redukcije, s ograničenim otvaranjem	1 (3)	0

5.3. Upitnik o simptomima (DK)

Za procjenu simptoma ispitanici su popunili upitnik o simptomima (DK).

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema tome jesu li imali bolove u čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha na jednoj ili obje strane lica u tri točke mjerenja (prije terapije 100 % a tri mjeseca od početka terapije 88 %), te prema tome je li im otvaranje usta ili pomicanje čeljusti naprijed ili u stranu, te druge aktivnosti kao što su pričanje, ljubljenje ili zijevanje promijenile bilo koju bolnost (poboljšanje ili pogoršanje).

Značajno se povećao broj ispitanika 3 mjeseca nakon početka terapije koji su bez bola u čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha na jednoj ili obje strane lica (prije terapije nitko nije bio bez bolova, a 3 mjeseca nakon terapije 16 (44 %) ispitanika) (Test marginalne homogenosti, $P = 0,001$).

Tri mjeseca nakon početka terapije, u odnosu na prije terapije, značajno manje ispitanika navodi da žvakanje tvrde ili žilave hrane (McNemar – Bowkerov test, $P = 0,04$) te navike poput držanja zubi

spojenima, stiskanja/ škripanja zubima ili žvakanja žvakače gume (McNemar – Bowkerov test, $P = 0,005$) mijenja bilo koju bolnost (pogoršanje ili poboljšanje) (Tablica 5.9).

Tablica 5.9. Razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na percepciju boli u tri vremenske točke.

Bol	Broj (%) ispitanika			P*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Imali su bolove u čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha na jednoj ili obje strane lica	36 (100)	36 (100)	31 (86)	0,13
Prije koliko godina ili mjeseci su počeli bolovi [Medijan (IQR)]	1 (0,4 – 3)	-	-	-
Što najbolje opisuje bol u čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha na jednoj ili obje strane lica				
Bez bola	0	9 (25)	16 (44)	0,001[†]
Bol dođe i prođe	28 (78)	22 (61)	14 (39)	
Bol uvijek prisutna	8 (22)	5 (14)	4 (11)	
Je li koja od sljedećih aktivnosti promijenila bilo koju bolnost (bol se pogoršala ili poboljšala u čeljusti, sljepoočnici, u uhu, ispred uha na jednoj ili obje strane u posljednjih 30 dana)?				
Žvakanje tvrde ili žilave hrane	25 (69)	22 (61)	12 (33)	0,04
Otvaranje usta ili pomicanje čeljusti naprijed ili u stranu	22 (61)	18 (50)	11 (31)	0,11
Navike poput držanja zubi spojenima, stiskanja/ škripanja zubima ili žvakanja žvakače gume	28 (78)	17 (47)	11 (31)	0,005
Druge aktivnosti kao što su pričanje, ljubljenje ili zijevanje	19 (53)	10 (28)	6 (17)	0,08

*McNemar – Bowkerov test: [†]Test marginalne homogenosti (usporedba prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

Značajno se smanjio broj ispitanika 3 mjeseca nakon početka terapije, u odnosu na prije terapije udlagom, koji su imali glavobolje (16 % vs. 53 %) (McNemar – Bowkerov test, $P = 0,04$), te se smanjio i broj ispitanika koji su primijetili zvukove u zglobu kada pomiču čeljust ili kada je koriste (50 % vs. 84 %) (McNemar – Bowkerov test, $P = 0,04$), dok u ostalim pitanjima nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika (Tablica 5.10).

Tablica 5.10. Razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na percepciju glavobolje i zvukova u zglobu u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			P*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Glavobolja				
Imali su glavobolje koje su uključivale i područja sljepoočnica	17 (53)	8 (25)	5 (16)	0,04
Prije koliko godina ili mjeseci su počele glavobolje u području sljepoočnica [Medijan (IQR)]	1 (0,3 – 2)	-	-	-
Je li koja od sljedećih aktivnosti promijenila bilo koju glavobolju u području sljepoočnice na jednoj ili obje strane (pogoršala ili poboljšala)				
Žvakanje tvrde ili žilave hrane	10 (28)	5 (14)	3 (8)	0,44
Otvaranje usta ili pomicanje čeljusti naprijed ili u stranu	12 (33)	7 (19)	3 (8)	0,29
Navike poput držanja zubi spojenima, stiskanja/ škripanja zubima ili žvakanja žvakače gume	16 (44)	9 (25)	3 (8)	0,09
Druge aktivnosti kao što su pričanje, ljubljenje ili zijevanje	7 (19)	6 (17)	3 (8)	0,70
Zvukovi u zglobu				
Primijetili su zvukove u zglobu kada pomiču čeljust ili kada je koriste	29 (81)	22 (61)	19 (53)	0,04
Lokalizacija				
Desno	9 / 31	7 / 22	9 / 19	
Lijevo	13 / 31	7 / 22	7 / 19	
Desno i lijevo	0	5 / 22	0	
Ne zna	9 / 31	3 / 22	3 / 19	

*McNemar – Bowkerov test

S obzirom na kočenje čeljusti pri otvaranju, postoji smanjenje broja ispitanika tri mjeseca nakon početka terapije, u odnosu na prije terapije no bez statistički značajne razlike (Tablica 5.11).

Tablica 5.11. Raspodjela ispitanika s obzirom na kočenje čeljusti pri otvaranju u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			P
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Kočenje čeljusti pri otvaranju				
Dogodilo im se da se prilikom otvaranja usta čeljust zakoči, zastane ili zapne, čak i na trenutak, tako da nisu u mogućnosti potpuno otvoriti usta.	16 (44)	12 (33)	7 (19)	0,25
Lokalizacija (ne mogu potpuno otvoriti usta)				
Desno	6 / 15	1 / 12	2 / 7	
Lijevo	2 / 15	2 / 12	0	
Desno i lijevo	1 / 15	1 / 12	0	
Ne znam	6 / 15	8 / 12	3 / 7	
Dogodilo im se da se prilikom otvaranja usta čeljust zakoči, zastane ili zapne, tako da ih je to ometalo u jelu	10 (28)	8 (22)	4 (13)	0,51
Lokalizacija (ometanje u jelu)				
Desno	2 / 10	1 / 8	1 / 3	
Lijevo	2 / 10	2 / 8	1 / 3	
Desno i lijevo	1 / 10	1 / 8	2 / 3	
Ne znam	5 / 10	4 / 8	0	
Dogodilo im se da se prilikom otvaranja usta čeljust zakoči, zastane ili zapne, čak i na trenutak, tako da nisu u mogućnosti potpuno otvoriti usta, a onda se otkočila da ste mogli otvoriti usta u potpunosti	5 (14)	3 (8)	1 (3)	0,71
Lokalizacija (ne mogu/ mogu potpuno otvoriti usta)				
Desno	0	1 / 3	1 / 1	
Lijevo	1 / 5	1 / 3	0	
Desno i lijevo	2 / 5	0	0	
Ne znam	2 / 5	1 / 3	0	
Trenutno im je čeljust zakočena ili ograničenih kretnji tako da se ne može otvoriti do kraja	2 (6)	2 (6)	1 (3)	>0,99
Lokalizacija (ne mogu/ mogu potpuno otvoriti usta)				
Desno	0	1 / 2	0	
Lijevo	2 / 2	1 / 2	0	
Desno i lijevo	0	0	0	
Ne znam	0	0	1 / 1	

*McNemar – Bowkerov test (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema kočenju čeljusti pri zatvaranju u odnosu na promatrana mjerenja (Tablica 5.12).

Tablica 5.12. Raspodjela ispitanika s obzirom na kočenje čeljusti pri zatvaranju u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Kočenje čeljusti pri zatvaranju				
U posljednjih 30 dana, ako bi jako otvorili usta, čeljust bi im zapela, zastala ili zakočila čak i na trenutak tako da nisu mogli zatvoriti usta iz tog položaja	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0,79
Lokalizacija (ne mogu potpuno zatvoriti usta)				
Desno	0	1 / 1	2 / 2	
Lijevo	1 / 4	0	0	
Desno i lijevo	1 / 4	0	0	
Ne znam	2 / 4	0	0	
U posljednjih 30 dana, ako bi im čeljust zapela, zastala ili zakočila u položaju otvorenih usta, jeste li morali napraviti nešto da bi usta zatvorili, uključujući odmaranje, micanje čeljusti, guranje čeljusti ili neki manevar s čeljusti	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0,79
Lokalizacija (ne mogu potpuno zatvoriti usta)				
Desno	0	1 / 1	2 / 2	
Lijevo	1 / 4	0	0	
Desno i lijevo	1 / 4	0	0	
Ne znam	2 / 4	0	0	

*McNemar – Bowkerov test (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

5.4. Procjena kronične boli (GCPSV)

Kroničnu bol se procijenilo upitnikom GCPSV u sve tri vremenske točke. Uočava se da je značajno izraženija bol prije terapije udlagom u odnosu na mjesec i na tri mjeseca nakon početka terapije (Friedmanov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.13).

Tablica 5.13. Razlike u stupnju kronične boli u tri vremenske točke.

	Medijan (raspon od minimuma do maksimuma)			P^*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Stupanj kronične boli	1 (0 – 4)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	<0,001[†]

*Friedmanov test (post hoc Conover)

† na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između prije th vs. ostala mjerenja

S obzirom na vrijednosti GCPSV upitnika uočavamo da je prije terapije udlagom 13 (36 %) ispitanika imalo umjereno ili jako ograničenje zbog boli, da bi došlo tri mjeseca nakon početka terapije do značajno većeg broja ispitanika bez boli te s niskim intenzitetom boli bez ograničenja (Test marginalne homogenosti, $P < 0,001$) (Tablica 5.14).

Tablica 5.14. Ispitanici prema intenzitetu kronične boli u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			P^*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Bez boli	0	2 (3)	12 (33)	<0,001
I – Nizak intenzitet boli bez ograničenja	10 (28)	27 (75)	18 (50)	
II – Bol visokog intenziteta bez ograničenja	13 (36)	4 (11)	1 (3)	
III – Umjereno ograničenje zbog boli	13 (36)	3 (8)	2 (6)	
IV – Jako ograničavajuće zbog boli	0	0	0	

*Test marginalne homogenosti (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

5.5. Procjena ograničenja funkcije čeljusti (JFLS - 20)

Ograničenja funkcije čeljusti ocijenjeno je upitnikom s 20 pitanja na koja su odgovori na Likertovoj ljestvici od 0 (bez ograničenja) do 10 (izrazito ograničenje). Tih dvadeset pitanja tvori tri domene: ograničenje žvakanja, ograničenje pokretljivosti i ograničenje verbalnog i emocionalnog izražavanja.

Značajno su manja ograničenja žvakanja, pokretljivosti i ograničenja verbalnog i emocionalnog izražavanja tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na ostala mjerenja. Ukupna ljestvica se značajno razlikuje po svim mjerenjima (Friedmanov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.15).

Tablica 5.15. Razlike u procjeni ograničenja funkcije čeljusti (JFLS-20).

	Medijan (interkvartilni raspon)			P^*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Ograničenje žvakanja	3 (2 – 4,75)	3,1 (1,5 – 4,5)	1,1 (0,4 – 1,9)	<0,001[†]
Ograničenje pokretljivosti	1,6 (0,7 – 2,5)	1,2 (0,4 – 3)	0,2 (0 – 1,4)	<0,001[†]
Ograničenje verbalnog i emocionalnog izražavanja	0,7 (0 – 2,1)	0,5 (0 – 2,4)	0 (0 – 0,65)	<0,001[†]
Ukupno	2,5 (1,5 – 3,5)	0,9 (0,6 – 2,2)	0,5 (0,1 – 1,4)	<0,001[‡]

*Friedmanov test (post hoc Conover)

[†] na razini $P < 0,05$ značajne su (3 mjeseca) vs. (prije terapije, 1 mjeseca nakon terapije)

[‡] na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između svih mjerenja

5.6. Procjena tjelesnog zdravlja (PHQ - 15)

Tjelesni simptomi su procijenjeni preko 15 pitanja, čiji zbroj ocjena može biti od 0 (bez smetnji) do 30 (izrazite smetnje). Prije terapije udlagom značajno su izrazitiji tjelesni simptomi koji ih ometaju u odnosu na druga dva mjerenja (Friedmanov test, $P = 0,008$) (Tablica 5.16).

Tablica 5.16. Tjelesni simptomi u tri točke mjerenja.

	Medijan (raspon od minimuma do maksimuma)			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom 0 - 6	1 mjesec nakon početka terapije 0 - 3	3 mjeseca nakon početka terapije 0 - 3	
Ocjena tjelesnog zdravlja	8 (6 – 10,5)	6 (3 – 8,5)	6 (4 – 9,2)	0,008[†]

*Friedmanov test (post hoc Conover)

[†] na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između prije th vs. ostala mjerenja

S obzirom na ukupne vrijednosti, bez i sa slabo izraženim smetnjama je prije terapije udlagom 20 (56 %) ispitanika, mjesec dana i tri mjeseca nakon početka terapije njih 25 (75 %), te nije uočena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika s obzirom na izraženost smetnji zbog tjelesnih simptoma (Tablica 5.17).

Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika prema smetnjama zbog tjelesnih simptoma u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Bez smetnji	5 (14)	14 (39)	12 (36)	0,08
Slabo izražene smetnje (5 – 9)	15 (42)	14 (39)	13 (39)	
Umjereno izražene smetnje (10 – 14)	9 (25)	8 (21)	6 (18)	
Jako izražene smetnje (15 - 30)	7 (19)	0	1 (6)	

*McNemar – Bowkerov test (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

5.7. Procjena depresije (PHQ - 9)

Izraženost depresije procijenila se PHQ-9 upitnikom preko 9 pitanja, s odgovorima na Likertovoj ljestvici od 0 (nimalo) do 3 (skoro svaki dan), a ukupni zbroj se kretao od 0 do 30, gdje veći broj označava izraženije probleme.

Značajno se smanjila izraženost depresije tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na prije terapije udlagom (Friedmanov test, $P = 0,04$) (Tablica 5.18).

Tablica 5.18. Izraženost depresije u tri točke mjerenja.

	Medijan (raspon od minimuma do maksimuma)			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Ocjena izraženosti depresije	5 (2 – 9)	3 (2 – 7,5)	3 (1 – 5,25)	0,04[†]

*Friedmanov test (post hoc Conover)

[†] na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između prije th vs. 3 mjeseca nakon početka terapije

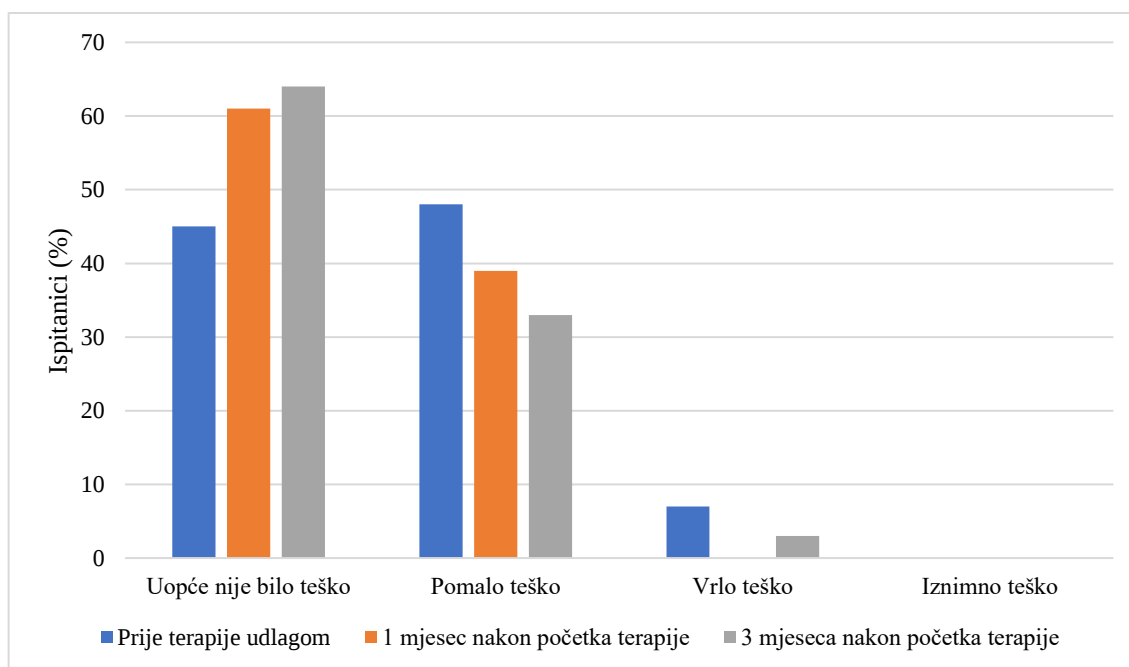
S obzirom na dobivene vrijednosti uočava se prije terapije nema problema ili je sa slabim problemima 24 (79 %) ispitanika, da bi se taj broj značajno povećao na 29 (88 %) ispitanika tri mjeseca nakon početka terapije (Test marginalne homogenosti, $P < 0,001$) (Tablica 5.19).

Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika prema problemima vezanim uz depresiju u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Bez problema	13 (46)	22 (61)	22 (67)	<0,001
Slabi problemi (5 – 9)	11 (33)	7 (19)	7 (21)	
Umjereni problemi (10 – 14)	5 (15)	3 (10)	5 (14)	
Umjereni do jaki problemi (15 – 19)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	
Jaki problemi (20 – 27)	1 (3)	0	0	

*Test marginalne homogenosti (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

Udio ispitanika prema tome je li im zbog problema povezanim s izraženosti depresije bilo teško raditi, brinuti se o kući ili se slagati s drugim ljudima prikazan je Slikom 5.2.



Slika 5.2. Udio ispitanika prema tome je li im zbog problema povezanih s izraženosti depresije bilo teško raditi, brinuti se o kući ili se slagati s drugim ljudima.

5.8. Procjena anksioznosti (GAD – 7)

Anksioznost je procijenjena GAD-7 upitnikom, sa sedam pitanja s odgovorima na Likertovoj ljestvici od 0 (nimalo) do 3 (skoro svaki dan), a rezultat je zbroj svih odgovora koji se kreće od 0 do 21, a veći broj znači veću izraženost anksioznosti.

Značajno je veća izraženost anksioznosti prije terapije, u odnosu na sva ostala mjerenja (Friedmanov test, $P = 0,003$) (Tablica 5.20).

Tablica 5.20. Ocjena anksioznosti u tri točke mjerenja.

	Medijan (raspon od minimuma do maksimuma)			P^*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Ocjena anksioznosti	5 (3 – 9,25)	4 (1 – 6)	4 (2 – 6,5)	0,003

*Friedmanov test (post hoc Conover)

† na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između prije th vs. ostala mjerenja

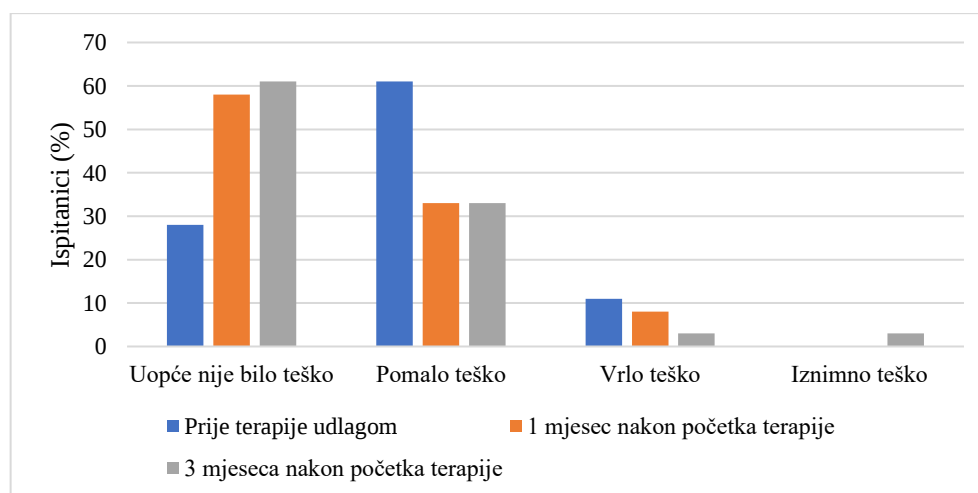
S obzirom na dobivene vrijednosti uočava se da nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema izraženosti anksioznosti. Prije terapije bez ili sa slabom anksioznosti je 23 (82 %) ispitanika, da bi tri mjeseca nakon početka terapije bez anksioznosti njih 24 (86 %) (Tablica 5.21).

Tablica 5.21. Raspodjela ispitanika prema problemima vezanim uz depresiju u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Bez	17 (47)	21 (58)	18 (55)	0,34
Slaba anksioznost (5 – 9)	11 (30)	8 (22)	8 (24)	
Umjerena anksioznost (10 – 14)	5 (15)	4 (11)	5 (15)	
Teška anksioznost (15 +)	3 (8)	3 (8)	2 (6)	

*McNemar – Bowkerov test (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

Udio ispitanika prema tome je li im zbog problema povezanih s izraženosti depresije bilo teško raditi, brinuti se o kući ili se slagati s drugim ljudima prikazan je Slikom 5.3.



Slika 5.3. Udio ispitanika prema tome je li im zbog problema povezanih s izraženosti depresije bilo teško raditi, brinuti se o kući ili se slagati s drugim ljudima.

5.9. Oralne navike ispitanika (OBC)

Oralne navike ispitanika procijenjene su upitnikom kojim se procjenjuje tijekom posljednjih mjesec dana učestalost pojedinih aktivnosti za vrijeme spavanja i vremena kada su budni. Odgovori su u obliku Likertove ljestvice od 0 (nikad) do 4 (4 – 7 noći tjedno), a konačan rezultat je zbroj gdje veći broj ukazuje na lošije oralne navike. Značajno su lošije oralne navike prije terapije u odnosu na sva ostala mjerenja (Friedmanov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.22).

Tablica 5.22. Oralne navike u tri točke mjerenja.

	Medijan (raspon od minimuma do maksimuma)			P^*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Procjena oralnih navika	31 (23,75 – 40,25)	25 (19,5 – 31,0)	24 (18,0 – 32,5)	<0,001

*Friedmanov test (post hoc Conover)

† na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između prije th vs. ostala mjerenja

Uočava se da je došlo do smanjenja broja ispitanika koji imaju 17 puta veći rizik za TMP, što je ujedno i klinički značaj, tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na prije terapije udlagom, no razlika iako postoji nije statistički značajna (Tablica 5.23).

Tablica 5.23. Raspodjela ispitanika prema problemima vezanim uz depresiju u tri vremenske točke.

	Broj (%) ispitanika			P^*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Normalno ponašanje	4 (11)	8 (22)	7 (21)	0,15
2x veći rizik za TMD	10 (28)	9 (25)	10 (30)	
17x veći rizik za TMD (klinički značaj)	22 (61)	19 (53)	16 (49)	

*McNemar – Bowkerov test (prije terapije vs. 3 mjeseca nakon početka terapije)

5.10. Procjena percipiranog stresa

Učestalost percipiranog stresa procijenila se preko 10 tvrdnji, odgovorima na Likertovoj skali od 0 (nikad) do 4 (vrlo često). Mogući raspon ocjene je od 0 do 40, a veći broj znači višu razinu percipiranog stresa.

Na ovom uzorku ispitanika, nema značajnih razlika u razini percipiranog stresa u tri točke mjerenja. Prije terapije, raspon percipiranog stresa kretao se od 16 do najviše 28, nakon mjesec dana od 13 do najviše 29, da bi tri mjeseca nakon početka terapije razina percipiranog stresa bila u rasponu od 13 do najviše 27 (Tablica 5.24).

Tablica 5.24. Oralne navike u tri točke mjerenja.

	Medijan (raspon od minimuma do maksimuma)			<i>P</i> *
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Ocjena percipiranog stresa	23 (21 – 25)	22,5 (19 – 24)	20 (17 – 23)	0,10

*Friedmanov test

5.11. Kvaliteta života ovisna o oralnom zdravlju (OHIP – 14)

Kvaliteta života ovisna o oralnom zdravlju procijenjena je upitnikom od 14 tvrdnji na koje su odgovori dani Likertovom skalom od 0 (nikada) do 4 (vrlo često), odnosno veći broj ukazuje na veće probleme vezane uz zube, proteze, čeljusne zglobove ili usnu šupljinu. Upitnik tvori sedam domena: funkcijsko ograničavanje, bol, psihološka nemogućnost, fizička ograničenja, psihološka nelagoda, društvena ograničenja i hendikep. Značajno je poboljšanje (odnosno manje su izraženi problemi) u svim domenama tri mjeseca nakon početka terapije (Friedmanov test, $P = 0,04$, $P < 0,001$) (Tablica 5.25).

Tablica 5.25. Domene kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju u tri točke mjerenja.

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Funkcijsko ograničavanje	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,04[†]
Bol	4 (2 - 5)	2 (0,75 - 5)	1 (0 - 4)	<0,001[‡]
Psihološka nemogućnost	3 (2 - 4,25)	2 (1 - 4)	0 (0 - 4)	<0,001[‡]
Fizička ograničenja	2 (1 - 3)	0 (0 - 3)	0 (0 - 2)	<0,001[§]
Psihološka nelagoda	2 (1 - 4)	1 (0 - 3)	0 (0 - 3)	<0,001[§]
Društvena ograničenja	2 (0,75 - 4)	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	<0,001[§]
Hendikep	2 (1 - 3,25)	1 (0 - 1,25)	0 (0 - 1)	<0,001[‡]
OHIP ukupno	16 (11,5 - 25,25)	9 (3 - 19,25)	5 (0,75 - 14)	<0,001[‡]

*Friedmanov test (post hoc Conover)

[†] na razini P < 0,05 značajne su razlike između 3 mjeseca nakon terapije vs. prije terapije[‡] na razini P < 0,05 značajne su razlike između svih mjerenja[§] na razini P < 0,05 značajne su razlike između prije terapije vs. ostala mjerenja**5.12. Razina proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini u tri vremenske točke**

Ispitala se koncentracija proupalnih citokina IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13 i TNF α u serumu i sulkusnoj tekućini. Značajno su niže vrijednosti IL-6 u serumu tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na sva prije terapije i mjesec dana nakon početka terapije (Friedmanov test, P = 0,001). U sulkusnoj tekućini tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na prije terapije i mjesec dana nakon početka terapije značajno su niži IL-7 (Friedmanov test, P = 0,008) i IL-13 (Friedmanov test, P = 0,003) (Tablica 5.26).

Tablica 5.26. Razine proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini u tri vremenske točke.

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije	
Serum				
IL-1 β	0,27 (0,15 - 0,37)	0,24 (0,22 - 0,31)	0,22 (0,22 - 0,33)	0,73
IL-6	2,37 (2,37 - 3,57)	2,37 (1,76 - 3,49)	3,77 (2,58 - 5,07)	0,001
IL-7	1,27 (0,94 - 2,11)	1,18 (0,84 - 1,99)	1,37 (0,91 - 1,79)	0,75
IL-8	0,61 (0,4 - 1,07)	0,54 (0,35 - 0,92)	0,53 (0,41 - 0,79)	0,68
IL-13	1,18 (0,87 - 1,54)	1,18 (0,87 - 1,9)	0,87 (0,87 - 1,31)	0,14
TNF α	0,99 (0,83 - 1,7)	1,27 (0,83 - 1,7)	0,92 (0,4 - 0,95)	0,18
Sulkus				
IL-1 β	316,16 (148,74 - 731,22)	319,17 (163,12 - 809,34)	237,01 (108 - 492,61)	0,07
IL-6	9,06 (7,4 - 12,14)	10,06 (7,46 - 13,16)	9,4 (8,46 - 14,22)	0,74
IL-7	0,89 (0,62 - 1,07)	0,93 (0,7 - 1,23)	0,7 (0,59 - 0,89)	0,008
IL-8	719,89 (317,19 - 1022,64)	724,73 (303,27 - 1324,17)	480,24 (230,16 - 1020,44)	0,40
IL-13	2,19 (1,42 - 3,36)	1,9 (1,75 - 3,36)	1,75 (1,31 - 2,19)	0,003
TNF α	3,34 (2,66 - 4,74)	4,31 (2,57 - 5,77)	3,85 (2,66 - 4,98)	0,82

*Friedmanov test (post hoc Conover)

† na razini P < 0,05 značajne su razlike između 3 mjeseca nakon terapije vs. ostala mjerenja

5.13. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini u tri vremenske točke s ishodima liječenja

5.13.1. Povezanost sa stupnjem kronične boli GCPSV

Mjesec dana od početka terapije u serumu više su vrijednosti IL-1 β (Rho = -0,391) uz niže vrijednosti GCPSV-a. Tri mjeseca nakon početka terapija IL-13 u sulkusnoj tekućini je viši, ukoliko su niže vrijednosti GCPSV-a (Rho = -0,333) (Tablica 5.27).

Tablica 5.27. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini sa stupnjem kronične boli (GCPSV) (Spearmanov koeficijent korelacije).

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) jačine kronične boli prema GCPSV		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Serum			
IL-1 β	0,090 (0,60)	-0,391 (0,02)	-0,093 (0,60)
IL-6	0,015 (0,93)	0,162 (0,34)	0,206 (0,25)
IL-7	0,232 (0,17)	-0,209 (0,22)	-0,177 (0,33)
IL-8	-0,121 (0,48)	0,051 (0,77)	-0,055 (0,76)
IL-13	0,044 (0,80)	-0,143 (0,40)	-0,267 (0,13)
TNF α	-0,070 (0,68)	0,047 (0,79)	0,150 (0,41)
Sulkusna tekućina			
IL-1 β	-0,05 (0,77)	0,107 (0,53)	0,005 (0,98)
IL-6	-0,094 (0,59)	-0,088 (0,61)	-0,069 (0,70)
IL-7	0,069 (0,69)	-0,018 (0,92)	-0,189 (0,28)
IL-8	0,075 (0,66)	0,085 (0,62)	-0,202 (0,25)
IL-13	0,072 (0,68)	-0,028 (0,87)	-0,333 (0,04)
TNF α	0,229 (0,18)	-0,120 (0,49)	-0,133 (0,45)

Ispitalo se i postoje li značajne razlike u vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s obzirom na jačinu kronične boli.

Nema značajnih razlika u vrijednostima proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini prije terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV) (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini prije terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV).

Prije terapije udlagom	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na jačinu kronične boli			P*
	Nizak intenzitet	Visok intenzitet bez ograničenja	Umjereno/ jako ograničenje	
Serum				
IL-1 β	0,24 (0,13 - 0,31)	0,26 (0,13 - 0,4)	0,33 (0,22 - 0,39)	0,29
IL-6	2,59 (1,69 - 4,11)	2,37 (2,06 - 3,24)	2,58 (2,37 - 3,49)	0,69
IL-7	1,27 (0,99 - 1,97)	1,24 (0,72 - 1,86)	1,3 (1,04 - 2,8)	0,69
IL-8	1,03 (0,42 - 1,25)	0,63 (0,42 - 0,71)	0,56 (0,34 - 0,94)	0,48
IL-13	1,18 (0,71 - 1,63)	1,18 (1,18 - 2,26)	0,87 (0,64 - 1,36)	0,16
TNF α	0,94 (0,83 - 1,38)	1,27 (0,83 - 1,92)	0,92 (0,37 - 1,7)	0,52
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	310,7 (168,52 - 464,9)	479,1 (283,87 - 919,9)	167,7 (116,86 - 732,45)	0,12
IL-6	9,47 (7,72 - 10,71)	9,06 (7,25 - 15,56)	9,06 (7,25 - 12,45)	0,91
IL-7	0,84 (0,65 - 1,11)	0,93 (0,72 - 1,1)	0,79 (0,6 - 1,03)	0,36
IL-8	770,7 (310,25 - 963)	515,5 (243,78 - 1061,7)	804,2 (311,57 - 1359,9)	0,54
IL-13	2,63 (1,31 - 3,54)	2,63 (1,83 - 4,81)	1,75 (1,09 - 2,99)	0,28
TNF α	3,33 (2,64 - 4,42)	4,4 (2,61 - 5,72)	3,01 (2,37 - 5,18)	0,45

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

Nema značajne razlike u proupalnim citokinima u serumu i sulkusnoj tekućini, jedan i tri mjeseca nakon početka terapije u odnosu na jačinu kronične boli (GCPSV) (Tablica 5.29, Tablica 5.30).

Tablica 5.29. Vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini mjesec dana nakon početka terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV).

1 mjesec nakon početka terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na jačinu kronične boli			P*
	Nizak intenzitet	Visok intenzitet bez ograničenja	Umjereno/ jako ograničenje	
Serum				
IL-1β	0,29 (0,17 - 0,26)	0,26 (0,22 - 0,33)	0,24 (0,22 - 0,3)	0,16
IL-6	2,37 (1,78 - 1,78)	2,37 (1,76 - 4,11)	2,58 (2,42 - 3,07)	0,89
IL-7	1,54 (0,88 - 1,42)	1,18 (0,81 - 2,06)	1,4 (0,85 - 1,97)	0,92
IL-8	1,07 (0,21 - 1,4)	0,49 (0,35 - 0,72)	0,76 (0,46 - 1,44)	0,58
IL-13	1,54 (0,88 - 1,43)	1,18 (0,87 - 1,9)	1,02 (0,87 - 1,18)	0,59
TNF α	1,49 (0,95 - 1,28)	1,27 (0,83 - 1,7)	1,31 (0,7 - 1,7)	0,86
Sulkusna tekućina				
IL-1β	648,16 (264,86 - 707,4)	315,01 (160,56 - 781,2)	583,75 (51,42 - 2090,7)	0,76
IL-6	10,71 (6,79 - 9,27)	10,71 (7,1 - 14,02)	10,27 (7,8 - 18,35)	0,57
IL-7	1,18 (0,61 - 1,15)	0,93 (0,7 - 1,24)	0,93 (0,61 - 1,61)	0,38
IL-8	535,9 (249,79 - 554,09)	895,9 (431,35 - 1517,4)	860,5 (4,76 - 1059,41)	0,31
IL-13	3,72 (1,97 - 3,61)	1,75 (1,75 - 3,36)	2,63 (1,31 - 3,72)	0,51
TNF α	6,92 (5,19 - 5,19)	4,31 (2,57 - 5,61)	4,09 (1,33 - 6,59)	0,19

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

Tablica 5.30. Vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini tri mjeseca nakon početka terapije udlagom s obzirom na jačinu kronične boli (GCPSV).

3 mjeseca nakon početka terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na jačinu kronične boli			P*
	Nizak intenzitet	Visok intenzitet bez ograničenja	Umjereno/ jako ograničenje	
Serum				
IL-1 β	0,22 (0,22 - 0,33)	0,22 (0,22 - 0,3)	0,22 (n = 1)	0,72
IL-6	4,1 (1,96 - 5,16)	3,57 (2,58 - 4,71)	1,76 (n = 1)	0,49
IL-7	1,04 (0,85 - 1,44)	1,78 (1,02 - 1,97)	0,73 (n = 1)	0,09
IL-8	0,49 (0,32 - 0,6)	0,64 (0,44 - 0,88)	0,77 (n = 1)	0,24
IL-13	0,87 (0,7 - 1,09)	0,87 (0,64 - 1,31)	0,87 (n = 1)	0,99
TNF α	0,92 (0,4 - 1,14)	0,92 (0,4 - 1,27)	0,92 (n = 1)	0,95
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	235,35 (141,08 - 477,71)	245,03 (108 - 556,1)	547,12 (n = 1)	0,21
IL-6	10,71 (8,88 - 14,64)	9,23 (8,46 - 16,5)	7,96 (n = 1)	0,55
IL-7	0,72 (0,6 - 0,86)	0,67 (0,51 - 0,91)	0,93 (n = 1)	0,61
IL-8	424,73 (220,86 - 911,11)	510,68 (230,16 - 1187,66)	1531,33 (n = 1)	0,53
IL-13	1,75 (1,25 - 2,36)	1,75 (1,31 - 2,19)	1,75 (n = 1)	0,58
TNF α	4,31 (2,85 - 4,92)	3,44 (2,66 - 4,54)	5,61 (n = 1)	0,20

*Mann Whitney U test (usporedba nizak intenzitet vs. visok intenzitet bez ograničenja)

5.13.2. Povezanost s procjenom ograničenja funkcije čeljusti (JFLS - 20)

Prije terapije udlagom, nema značajnih povezanosti ograničenja funkcije čeljusti prema JFLS i vrijednosti proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini (Tablica 5.31).

Tablica 5.31. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s ocjenom domena ograničenja funkcije čeljusti prije terapije udlagom (JFLS) (Spearmanov koeficijent korelacije).

Prije terapije udlagom	Spearmanov koeficijent korelacije ograničenja funkcije čeljusti prema JFLS			
	Ograničenje žvakanja	Ograničenje pokretljivosti	Ograničenje verbalnog i emocionalnog izražavanja	Ukupno JFLS
Serum				
IL-1 β	-0,035 (0,84)	-0,079 (0,65)	-0,191 (0,27)	-0,080 (0,64)
IL-6	-0,067 (0,70)	0,183 (0,29)	0,091 (0,60)	0,105 (0,54)
IL-7	-0,21 (0,22)	-0,138 (0,42)	-0,192 (0,26)	-0,209 (0,22)
IL-8	-0,307 (0,07)	-0,038 (0,83)	-0,047 (0,78)	-0,162 (0,35)
IL-13	0,069 (0,69)	0,062 (0,72)	0,008 (0,96)	0,078 (0,65)
TNF α	-0,315 (0,06)	-0,204 (0,23)	-0,094 (0,59)	-0,250 (0,14)
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	-0,012 (0,95)	-0,088 (0,61)	-0,072 (0,68)	-0,101 (0,56)
IL-6	-0,125 (0,47)	-0,184 (0,28)	-0,076 (0,66)	-0,164 (0,34)
IL-7	-0,054 (0,76)	-0,186 (0,28)	-0,219 (0,20)	-0,158 (0,36)
IL-8	-0,017 (0,92)	0,008 (0,96)	0,159 (0,35)	-0,009 (0,96)
IL-13	-0,013 (0,94)	-0,005 (0,98)	-0,047 (0,79)	-0,006 (0,97)
TNF α	-0,081 (0,64)	-0,051 (0,77)	-0,214 (0,21)	-0,120 (0,49)

Mjesec dana nakon početka terapije, u serumu IL-13 je u značajnoj i negativnoj vezi s ograničenjem verbalnog i emocionalnog izražavanja ($Rho = -0,350$). U sulkusnoj tekućini, značajno je povezan IL-8 s ograničenjem pokretljivosti ($Rho = 0,382$) (Tablica 5.32).

Tablica 5.32. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s ocjenom domena ograničenja funkcije čeljusti prije terapije udlagom (JFLS) (Spearmanov koeficijent korelacije).

1 mjesec nakon početka terapije	Spearmanov koeficijent korelacije ograničenja funkcije čeljusti prema JFLS			
	Ograničenje žvakanja	Ograničenje pokretljivosti	Ograničenje verbalnog i emocionalnog izražavanja	Ukupno JFLS
Serum				
IL-1 β	-0,271 (0,11)	-0,218 (0,20)	-0,210 (0,22)	-0,249 (0,14)
IL-6	0,130 (0,45)	0,084 (0,62)	0,178 (0,30)	0,170 (0,32)
IL-7	-0,151 (0,38)	-0,065 (0,71)	-0,127 (0,46)	-0,107 (0,53)
IL-8	0,023 (0,89)	0,145 (0,40)	-0,075 (0,66)	0,099 (0,56)
IL-13	-0,314 (0,06)	-0,236 (0,17)	-0,350 (0,04)	-0,322 (0,06)
TNF α	-0,013 (0,94)	0,120 (0,49)	-0,045 (0,79)	0,078 (0,65)
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	0,199 (0,24)	0,294 (0,08)	0,165 (0,34)	0,253 (0,14)
IL-6	0,113 (0,51)	0,095 (0,58)	-0,020 (0,91)	0,080 (0,64)
IL-7	0,011 (0,95)	0,041 (0,81)	-0,058 (0,74)	0,008 (0,96)
IL-8	0,136 (0,43)	0,382 (0,02)	0,245 (0,15)	0,268 (0,11)
IL-13	-0,017 (0,92)	-0,072 (0,68)	-0,246 (0,15)	-0,040 (0,82)
TNF α	-0,043 (0,80)	0,168 (0,33)	-0,020 (0,91)	0,071 (0,68)

Tri mjeseca nakon početka terapije, nema značajne povezanosti ograničenja funkcije čeljusti s proupalnim citokinima (Tablica 5.33).

Tablica 5.33. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s ocjenom domena ograničenja funkcije čeljusti tri mjeseca nakon početka terapije (JFLS) (Spearmanov koeficijent korelacije).

3 mjeseca nakon početka terapije	Spearmanov koeficijent korelacije ograničenja funkcije čeljusti prema JFLS			
	Ograničenje žvakanja	Ograničenje pokretljivosti	Ograničenje verbalnog i emocionalnog izražavanja	Ukupno JFLS
Serum				
IL-1 β	0,076 (0,68)	0,052 (0,78)	0,035 (0,85)	0,16 (0,38)
IL-6	0,299 (0,10)	0,247 (0,17)	0,292 (0,10)	0,183 (0,32)
IL-7	0,011 (0,95)	0,062 (0,74)	-0,037 (0,84)	0,089 (0,63)
IL-8	0,251 (0,17)	0,266 (0,14)	0,285 (0,11)	0,271 (0,13)
IL-13	-0,261 (0,15)	-0,310 (0,08)	-0,152 (0,41)	-0,271 (0,13)
TNF α	0,030 (0,87)	0,181 (0,32)	0,051 (0,78)	0,023 (0,90)
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	0,150 (0,41)	0,153 (0,40)	0,112 (0,53)	0,126 (0,49)
IL-6	0,092 (0,61)	-0,009 (0,96)	0,101 (0,58)	0,028 (0,88)
IL-7	-0,195 (0,28)	-0,003 (0,99)	-0,176 (0,33)	-0,087 (0,63)
IL-8	-0,076 (0,67)	0,082 (0,65)	-0,042 (0,82)	0,058 (0,75)
IL-13	-0,085 (0,64)	-0,042 (0,82)	-0,145 (0,42)	-0,102 (0,57)
TNF α	-0,036 (0,84)	0,034 (0,85)	-0,053 (0,77)	-0,103 (0,57)

5.13.3. Povezanost s procjenom zdravlja – tjelesni simptomi (PHQ-15)

Nema značajnih povezanosti proupalnih citokina s procjenom zdravlja – tjelesni simptomi (PHQ-15) (Tablica 5.34).

Tablica 5.34. Povezanost proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini s procjenom zdravlja – tjelesni simptomi (PHQ-15) (Spearmanov koeficijent korelacije).

	Spearmanov koeficijent korelacije procjene zdravlja – tjelesni simptomi prema PHQ-15		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Serum			
IL-1 β	0,205 (0,23)	0,040 (0,82)	-0,048 (0,80)
IL-6	-0,073 (0,67)	0,160 (0,35)	0,305 (0,09)
IL-7	-0,057 (0,74)	-0,019 (0,91)	-0,032 (0,86)
IL-8	-0,209 (0,22)	0,174 (0,31)	0,115 (0,53)
IL-13	-0,242 (0,15)	-0,102 (0,55)	-0,177 (0,33)
TNF α	0,024 (0,89)	0,090 (0,60)	-0,01 (0,96)
Sulkusna tekućina			
IL-1 β	-0,079 (0,65)	0,198 (0,25)	0,270 (0,13)
IL-6	-0,227 (0,18)	0,179 (0,30)	0,133 (0,46)
IL-7	-0,015 (0,93)	-0,099 (0,57)	-0,178 (0,32)
IL-8	-0,056 (0,74)	0,026 (0,88)	-0,067 (0,71)
IL-13	-0,200 (0,24)	-0,014 (0,94)	-0,231 (0,19)
TNF α	0,024 (0,89)	0,093 (0,59)	0,007 (0,97)

Prije provedene terapije udlagom, u serumu, vrijednosti IL-1 β (Kruskal Wallisov test, $P = 0,04$) su značajno više kod ispitanika koji su prema izraženosti tjelesnih simptoma bez smetnji u odnosu na one sa slabo ili sa jako izraženim smetnjama, a vrijednosti IL-13 su značajno niže kod ispitanika s jako izraženim smetnjama u odnosu na ostale ispitanike (Kruskal Wallisov test, $P = 0,03$).

U sulkusnoj tekućini, vrijednosti IL-6 su značajno niže kod ispitanika sa slabo ili umjereno izraženim simptomima u odnosu na jako izražene simptome, dok su vrijednosti IL-6 značajno više kod bolesnika bez smetnji u odnosu na ispitanike s umjerenim smetnjama (Kruskal Wallis test, $P = 0,02$) (Tablica 5.35).

Tablica 5.35. Vrijednosti proupalnih citokina prije terapije s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma.

Prije terapije udlagom	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na PHQ-15				P*
	Bez smetnji	Slabo izražene smetnje	Umjereno izražene smetnje	Jako izražene smetnje	
Serum					
IL-1 β	0,4 (0,3 - 1,49)	0,26 (0,22 - 0,38)	0,26 (0,22 - 0,37)	0,13 (0,13 - 0,33)	0,04[†]
IL-6	2,37 (1,76 - 7,16)	2,37 (1,76 - 2,37)	2,58 (2,06 - 4,11)	3,57 (2,58 - 3,57)	0,08
IL-7	1,54 (0,96 - 2,29)	1,3 (1,11 - 1,59)	1,87 (0,76 - 3,08)	1,21 (0,73 - 1,78)	0,75
IL-8	0,63 (0,25 - 1,32)	0,67 (0,49 - 0,75)	1,13 (0,45 - 1,46)	0,54 (0,29 - 0,6)	0,19
IL-13	1,18 (0,64 - 4,81)	1,18 (1,18 - 1,54)	1,18 (0,87 - 1,9)	0,42 (0,42 - 0,87)	0,03[§]
TNF α	1,7 (0,63 - 3,77)	1,27 (0,83 - 1,7)	1,27 (0,59 - 1,92)	0,4 (0,4 - 0,92)	0,22
Sulkusna tekućina					
IL-1 β	310,57 (141,05 - 526,9)	359,94 (177,2 - 747,84)	352,7 (206,4 - 1268,8)	124,0 (99,05 - 1154,3)	0,42
IL-6	15,7 (9,12 - 17,94)	9,06 (7,4 - 10,71)	8,25 (6,95 - 9,06)	11,71 (9,88 - 15,45)	0,02[‡]
IL-7	0,89 (0,74 - 1,39)	0,89 (0,75 - 1,08)	0,89 (0,7 - 1,24)	0,6 (0,51 - 0,89)	0,09
IL-8	515,5 (327,0 - 1082,3)	804,03 (557,3 - 1090,0)	943,36 (231,51 - 1139,91)	238,1 (112,96 - 1022,8)	0,50
IL-13	1,75 (0,87 - 5,17)	2,63 (1,75 - 3,36)	2,19 (1,31 - 4,45)	1,75 (1,31 - 2,63)	0,63
TNF α	3,24 (2,66 - 5,72)	3,87 (3,01 - 4,74)	2,66 (2,11 - 5,18)	3,22 (2,57 - 4,74)	0,52

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

[†]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju (bez smetnj) vs. (slabo i jako)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju (jake smetnje) vs. (slabo, umjereno); (umjereno) vs. (bez)

[§]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju (jake smetnje) vs. svi ostali

Mjesec dana nakon provedene terapije značajno su niže vrijednosti IL-13 u serumu kod umjereno izraženih smetnji, u odnosu na slabo izražene smetnje (Kruskal Wallisov test, $P = 0,04$), a u sulkusnoj tekućini vrijednosti IL-6 su značajno niže kod umjereno izraženih smetnji u odnosu na slabo izražene smetnje (Kruskal Wallisov test, $P = 0,03$) (Tablica 5.36.).

Tablica 5.36. Vrijednosti proupalnih citokina mjesec dana nakon uvođenja terapije s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma.

1 mjesec nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na PHQ-15			<i>P</i> *
	Bez smetnji	Slabo izražene smetnje	Umjereno izražene smetnje	
Serum				
IL-1 β	0,22 (0,22 - 0,31)	0,31 (0,22 - 0,31)	0,22 (0,22 - 0,33)	0,46
IL-6	2,15 (1,76 - 3,24)	2,47 (1,82 - 4,17)	2,58 (2,37 - 3,98)	0,38
IL-7	1,18 (0,89 - 1,8)	1,54 (0,69 - 2,49)	1,14 (0,93 - 1,81)	0,80
IL-8	0,37 (0,27 - 0,71)	0,63 (0,44 - 1,14)	0,64 (0,36 - 0,92)	0,15
IL-13	1,18 (0,87 - 1,46)	1,54 (1,15 - 1,9)	0,98 (0,53 - 1,18)	0,04[†]
TNF α	0,92 (0,73 - 1,54)	1,49 (0,9 - 1,7)	1,09 (0,7 - 1,59)	0,31
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	219,75 (140,64 - 376,69)	447,92 (207,9 - 948,52)	498,59 (155,48 - 1722,77)	0,17
IL-6	8,64 (7,03 - 11,12)	12,36 (10,3 - 15,65)	9,06 (6,16 - 14,68)	0,03[†]
IL-7	0,91 (0,67 - 1,1)	0,93 (0,8 - 1,49)	0,91 (0,51 - 1,04)	0,26
IL-8	697,24 (385,59 - 1243,1)	826,18 (302,3 - 1586,96)	860,5 (249,56 - 1359,7)	0,65
IL-13	1,75 (1,47 - 3,36)	2,85 (1,75 - 4,08)	1,83 (1,58 - 2,63)	0,08
TNF α	3,44 (2,08 - 5,34)	4,63 (3,24 - 6,92)	4,03 (2,73 - 5,61)	0,16

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover) (jako izražene smetnje izostavljene iz izračuna zbog malog broja ispitanika)

[†] na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između umjereno vs. slabo izražene

Tri mjeseca nakon uvođenja terapije nema značajnih razlika u vrijednosti proupalnih citokina s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma (Tablica 5.37).

Tablica 5.37. Vrijednosti proupalnih citokina tri mjeseca nakon uvođenja terapije s obzirom na izraženost tjelesnih simptoma.

3 mjeseca nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na PHQ-15			<i>P</i> *
	Bez smetnji	Slabo izražene smetnje	Umjereno izražene smetnje	
Serum				
IL-1β	0,22 (0,22 - 0,33)	0,22 (0,22 - 0,3)	0,22 (0,22 - 0,42)	0,90
IL-6	3,49 (1,76 - 3,97)	4,29 (2,58 - 5,16)	3,47 (1,76 - 4,56)	0,38
IL-7	1,68 (0,97 - 1,93)	1,09 (0,85 - 1,63)	1,37 (0,84 - 1,97)	0,71
IL-8	0,48 (0,37 - 0,91)	0,51 (0,32 - 0,63)	0,52 (0,42 - 0,97)	0,60
IL-13	0,87 (0,53 - 1,31)	0,87 (0,87 - 1,31)	0,87 (0,42 - 0,87)	0,36
TNF α	0,92 (0,83 - 1,25)	0,88 (0,4 - 0,92)	0,92 (0,56 - 1,11)	0,65
Sulkusna tekućina				
IL-1β	181,21 (87,82 - 250,1)	274,64 (159,2 - 550,11)	540,71 (74,67 - 743,3)	0,28
IL-6	9,23 (8,61 - 10,71)	12,36 (8,37 - 15,26)	9,77 (7,82 - 23,79)	0,73
IL-7	0,7 (0,6 - 0,89)	0,74 (0,6 - 0,98)	0,65 (0,54 - 0,95)	0,22
IL-8	505,14 (235,39 - 1040,15)	485,78 (231,27 - 876,45)	811,99 (164,39 - 1351,26)	0,98
IL-13	1,75 (1,42 - 2,08)	1,75 (1,2 - 2,19)	1,75 (1,2 - 1,86)	0,34
TNF α	3,44 (2,59 - 4,83)	3,87 (3,05 - 4,86)	4,06 (3,01 - 6,28)	0,14

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover) (jako izražene smetnje izostavljene iz izračuna zbog malog broja ispitanika)

5.13.4. Povezanost s procjenom depresije (PHQ-9)

Nema značajne povezanosti proupalnih citokina s procjenom depresije prema PHQ-9 (Tablica 5.38). Nema značajne razlike proupalnih citokina s obzirom na izraženost depresije prije terapije (Tablica 5.39).

Tablica 5.38. Vrijednosti proupalnih citokina s obzirom na procjenu depresije u tri vremenske točke.

		Spearmanov koeficijent korelacije procjene depresije prema PHQ-9		
		Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Serum				
	IL-1 β	-0,204 (0,23)	0,037 (0,83)	-0,061 (0,74)
	IL-6	0,008 (0,96)	-0,053 (0,76)	0,046 (0,80)
	IL-7	-0,022 (0,90)	-0,087 (0,61)	-0,129 (0,48)
	IL-8	-0,124 (0,47)	-0,011 (0,95)	0,026 (0,89)
	IL-13	-0,208 (0,22)	-0,029 (0,87)	-0,096 (0,60)
	TNF α	-0,305 (0,07)	-0,018 (0,92)	-0,061 (0,74)
Sulkusna tekućina				
	IL-1 β	0,200 (0,24)	0,068 (0,69)	0,304 (0,09)
	IL-6	0,101 (0,56)	0,244 (0,15)	0,262 (0,14)
	IL-7	-0,021 (0,90)	-0,137 (0,43)	-0,105 (0,56)
	IL-8	0,082 (0,63)	-0,057 (0,74)	-0,053 (0,77)
	IL-13	0,095 (0,58)	0,038 (0,83)	0,004 (0,98)
	TNF α	0,108 (0,53)	0,083 (0,63)	0,009 (0,96)

Tablica 5.39. Proupalni citokini s obzirom na izraženost depresije prije terapije.

Prije terapije udlagom	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na depresiju PHQ-9			P*
	Bez problema	Slabi problemi	Umjereni problemi	
Serum				
IL-1 β	0,29 (0,22 - 0,39)	0,26 (0,13 - 0,4)	0,33 (0,2 - 0,36)	0,24
IL-6	2,37 (1,76 - 2,75)	2,37 (1,5 - 4,11)	2,58 (2,37 - 3,49)	0,49
IL-7	1,27 (0,79 - 2)	1,3 (1,11 - 2,02)	3,17 (1,21 - 4,12)	0,11
IL-8	0,54 (0,38 - 1,11)	0,75 (0,6 - 1,16)	0,56 (0,29 - 0,77)	0,11
IL-13	1,18 (0,87 - 1,81)	1,18 (0,87 - 1,54)	0,87 (0,64 - 1,54)	0,36
TNF α	1,27 (0,86 - 1,7)	1,05 (0,83 - 1,7)	0,92 (0,37 - 1,81)	0,51
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	233,6 (137,03 - 358,15)	728,81 (308,19 - 1528,06)	331,78 (80,71 - 951,09)	0,11
IL-6	9,47 (7,1 - 12)	9,06 (7,93 - 10,71)	11,71 (8,25 - 73,4)	0,85
IL-7	0,88 (0,69 - 0,92)	1,05 (0,81 - 1,3)	0,89 (0,53 - 1)	0,10
IL-8	753,23 (399,08 - 1022,03)	804,21 (557,37 - 1022,83)	1100,69 (248,97 - 1530,3)	0,24
IL-13	1,75 (1,31 - 3,9)	3,36 (2,63 - 4,81)	2,19 (1,31 - 2,63)	0,21
TNF α	3,12 (2,59 - 4,66)	4,31 (2,57 - 4,74)	4,74 (2,69 - 7,15)	0,70

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

Nema značajne razlike proupalnih citokina s obzirom na izraženost depresije mjesec dana nakon uvođenja terapije (Tablica 5.40).

Tablica 5.40. Proupalni citokini s obzirom na izraženost depresije mjesec dana nakon uvođenja terapije.

1 mjesec nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu depresije PHQ-9				P*
	Bez problema	Slabi problemi	Umjereni problemi	Jaki problemi	
Serum					
IL-1 β	0,22 (0,22 - 0,31)	0,31 (0,22 - 0,35)	0,26 (0,22 - 0,26)	0,29 (0,16 - 1,07)	0,13
IL-6	2,47 (1,76 - 3,32)	2,37 (1,5 - 4,11)	2,58 (1,93 - 4,76)	2,06 (1,32 - 2,58)	0,27
IL-7	1,18 (0,81 - 1,92)	1,18 (0,81 - 1,9)	2,02 (1,47 - 2,04)	0,75 (0,43 - 1,5)	0,45
IL-8	0,51 (0,35 - 0,78)	0,81 (0,35 - 1,87)	0,72 (0,35 - 0,86)	0,31 (0,21 - 1,07)	0,87
IL-13	1,18 (0,87 - 1,46)	1,9 (1,18 - 1,9)	1,09 (0,64 - 1,54)	0,8 (0,32 - 1,69)	0,36
TNF α	1,27 (0,83 - 1,54)	1,7 (0,83 - 1,7)	0,92 (0,4 - 1,7)	1,09 (0,69 - 1,76)	0,46
Sulkusna tekućina					
IL-1 β	319,17 (157,62 - 610,02)	943,17 (225,5 - 1918,23)	139,66 (63,45 - 188,98)	885,8 (476,4 - 853,1)	0,27
IL-6	9,4 (7,1 - 12,54)	9,06 (9,06 - 13,19)	11,49 (6,57 - 16,65)	19,21 (11,81 - 17,8)	0,16
IL-7	0,91 (0,7 - 1,25)	0,93 (0,93 - 1,36)	0,7 (0,51 - 0,91)	0,98 (0,66 - 1,61)	0,77
IL-8	833,54 (282,09 - 1375,68)	738,79 (451,24 - 1581,66)	234,97 (-2,34 - 671,99)	1321,31 (933,32 - 1049,44)	0,77
IL-13	1,75 (1,69 - 3,36)	2,99 (2,63 - 4,81)	1,75 (1,31 - 2,19)	2,19 (1,31 - 2,78)	0,24
TNF α	4,31 (2,31 - 5,62)	5,61 (2,79 - 6,92)	3,22 (1,75 - 3,85)	5,27 (3,3 - 5,41)	0,32

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover) (bez jako izraženih smetnji zbog malog uzorka)

†na razini $P < 0,05$ značajne su više vrijednosti slabo problemi vs. ostale vrijednosti

Nema značajne razlike u vrijednostima proupalnih citokina, tri mjeseca nakon uvođenja terapije s obzirom na procjenu depresije PHQ-9 (Tablica 5.41.).

Tablica 5.41. Proupalni citokini s obzirom na izraženost depresije tri mjeseca nakon uvođenja terapije.

3 mjeseca nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu depresije PHQ-9				P*
	Bez problema	Slabi problemi	Umjereni problemi	Jaki problemi	
Serum					
IL-1 β	0,22 (0,22 - 0,33)	0,22 (0,22 - 0,22)	0,22 (0,22 - 0,22)	0,22 (n = 1)	0,47
IL-6	3,57 (2,58 - 4,71)	2,58 (1,76 - 4,37)	5,16 (4,37 - 5,95)	1,76 (n = 1)	0,71
IL-7	1,49 (0,85 - 1,8)	1,3 (1,06 - 1,97)	1,73 (1,02 - 2,54)	1,02 (n = 1)	0,44
IL-8	0,48 (0,34 - 0,78)	0,54 (0,49 - 0,77)	0,64 (0,56 - 1,57)	0,44 (n = 1)	0,34
IL-13	0,87 (0,64 - 1,31)	0,87 (0,64 - 1,31)	0,87 (0,87 - 0,87)	0,87 (n = 1)	0,17
TNF α	0,92 (0,62 - 1,06)	0,4 (0,34 - 0,92)	1,7 (0,62 - 2,57)	0,92 (n = 1)	0,18
Sulkusna tekućina					
IL-1 β	226,57 (103,16 - 492,61)	241,11 (122,96 - 474,7)	336,58 (74,76 - 738,8)	756,8 (n = 1)	0,50
IL-6	9,23 (8,32 - 11,54)	12,36 (7,96 - 14,84)	10,71 (8,23 - 18,98)	38,23 (n = 1)	0,54
IL-7	0,7 (0,6 - 0,89)	0,7 (0,55 - 0,93)	0,55 (0,51 - 0,6)	0,98 (n = 1)	0,74
IL-8	544,3 (219,5 - 1150,6)	485,78 (252,0 - 744,8)	230,2 (204,6 - 437,0)	1291,2 (n = 1)	0,79
IL-13	1,75 (1,25 - 2,19)	1,75 (1,31 - 2,19)	1,31 (0,87 - 1,75)	2,19 (n = 1)	0,58
TNF α	4,06 (2,66 - 4,98)	3,44 (2,08 - 3,87)	3,01 (2,57 - 4,31)	8,45 (n = 1)	0,74

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover) (bez umjereno i jako izraženih smetnji zbog malog uzorka)

5.13.5. Povezanost s procjenom anksioznosti (GAD-7)

Prije terapije udlagom, nema značajnih povezanosti proupalnih citokina s procjenom anksioznosti u tri vremenske točke, osim u slučaju IL-6, koji je u značajnoj i pozitivnoj vezi s anksioznosti prema GAD-7 mjesec dana nakon početka terapije ($Rho = 0,341$) (Tablica 5.42.).

Tablica 5.42. Povezanost proupalnih citokina s procjenom anksioznosti u tri vremenske točke.

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
		procjene anksioznosti prema GAD-7		
		Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Serum				
IL-1 β		-0,072 (0,68)	-0,102 (0,55)	-0,035 (0,85)
IL-6		-0,169 (0,32)	0,341 (0,04)	0,185 (0,31)
IL-7		-0,098 (0,57)	-0,049 (0,78)	-0,013 (0,94)
IL-8		-0,187 (0,27)	-0,111 (0,52)	0,142 (0,44)
IL-13		-0,258 (0,13)	-0,161 (0,35)	-0,079 (0,67)
TNF α		-0,261 (0,12)	-0,096 (0,58)	0,116 (0,53)
Sulkusna tekućina				
IL-1 β		0,013 (0,94)	0,088 (0,61)	0,264 (0,14)
IL-6		-0,006 (0,97)	0,099 (0,57)	0,219 (0,22)
IL-7		-0,233 (0,17)	-0,197 (0,25)	-0,317 (0,07)
IL-8		-0,090 (0,60)	-0,096 (0,58)	-0,242 (0,17)
IL-13		-0,096 (0,58)	-0,204 (0,23)	-0,106 (0,56)
TNF α		0,002 (0,99)	0,151 (0,38)	0,006 (0,97)

Prije provedene terapije udlagom, nema značajne razlike u proupalnim citokinima s obzirom na procjenu anksioznosti (Tablica 5.43.).

Tablica 5.43. Proupalni citokini s obzirom na izraženost anksioznosti prije terapije.

Prije terapije udlagom	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu anksioznosti prema GAD-7				P*
	Bez problema	Slabi problemi	Umjereni problemi	Jaki problemi	
Serum					
IL-1 β	0,27 (0,22 - 0,4)	0,26 (0,2 - 0,33)	0,35 (0,18 - 0,4)	0,22 (0,13 - 0,33)	0,86
IL-6	2,37 (2,37 - 3,46)	2,37 (1,69 - 2,96)	1,93 (1,5 - 3,27)	3,4 (2,37 - 3,57)	0,53
IL-7	1,3 (0,84 - 2,08)	1,64 (1,12 - 4,09)	1,27 (1,21 - 2,7)	0,73 (0,69 - 1,21)	0,36
IL-8	0,63 (0,41 - 0,99)	0,63 (0,47 - 1,28)	0,77 (0,39 - 0,93)	0,54 (0,35 - 0,56)	0,70
IL-13	1,18 (1,02 - 1,9)	1,02 (0,85 - 1,27)	1,18 (0,61 - 1,72)	0,87 (0,42 - 2,63)	0,61
TNF α	1,27 (0,83 - 1,7)	1,16 (0,34 - 1,7)	1,05 (0,51 - 1,92)	0,83 (0,4 - 0,92)	0,61
Sulkusna tekućina					
IL-1 β	308,2 (155,0 - 368,4)	831,1 (174,8 - 1660,7)	473,3 (147,5 - 743,09)	479,14 (99,05 - 1154,33)	0,44
IL-6	9,06 (7,25 - 11,71)	9,06 (7,9 - 12,65)	12,36 (6,73 - 19,39)	10,56 (7,1 - 13,19)	0,29
IL-7	0,89 (0,72 - 1,2)	0,87 (0,6 - 1,1)	0,99 (0,58 - 1,23)	0,7 (0,51 - 0,89)	0,56
IL-8	702,43 (506,7 - 1022)	894,7 (159,1 - 1139,9)	617,73 (170,8 - 1074,8)	302,83 (238,1 - 1910,9)	0,26
IL-13	1,9 (1,31 - 3,72)	2,77 (1,2 - 4,26)	2,63 (2,63 - 4,26)	1,97 (1,75 - 2,19)	0,30
TNF α	3,01 (2,61 - 4,57)	4,74 (2,45 - 5,99)	4,09 (2,57 - 4,63)	2,79 (2,66 - 6,14)	0,42

*Kruskal Wallisov test

Mjesec dana nakon uvođenja terapije vrijednosti IL-6 su značajno više kod bolesnika s jakim problemima vezanim uz anksioznost prema GAD-7 (Kruskal Wallis test, $P = 0,04$) (Tablica 5.44.).

Tablica 5.44. Proupalni citokini s obzirom na izraženost anksioznosti mjesec dana nakon uvođenja terapije.

1 mjesec nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu anksioznosti prema GAD-7				<i>P</i> *
	Bez problema	Slabi problemi	Umjereni problemi	Jaki problemi	
Serum					
IL-1β	0,26 (0,22 - 0,32)	0,22 (0,22 - 0,3)	0,24 (0,15 - 1,09)	0,26 (0,22 - 0,35)	0,93
IL-6	2,37 (1,76 - 3,24)	2,47 (2,37 - 4,08)	3,84 (2,67 - 4,9)	2,37 (1,76 - 4,37)	0,25
IL-7	1,18 (0,81 - 1,97)	1,18 (0,98 - 1,99)	1,48 (1,13 - 1,96)	0,92 (0,57 - 2,06)	0,79
IL-8	0,45 (0,35 - 0,84)	0,64 (0,38 - 1,6)	0,84 (0,6 - 0,96)	0,33 (0,28 - 0,35)	0,14
IL-13	1,18 (0,87 - 1,6)	1,9 (0,94 - 1,9)	1,13 (0,59 - 1,18)	1,09 (0,42 - 1,18)	0,22
TNF α	0,92 (0,83 - 1,59)	1,49 (0,79 - 1,7)	1,49 (0,62 - 1,87)	0,92 (0,4 - 1,27)	0,58
Sulkusna tekućina					
IL-1β	264,7 (154,67 - 667,1)	487,68 (219,5 - 1637,2)	282,4 (155,4 - 1529,1)	635,2 (125,9 - 1136,4)	0,62
IL-6	9,06 (7,1 - 13,13)	11,54 (9,14 - 13,6)	7,4 (4,71 - 10,88)	15,75 (12,36 - 22,66)	0,04
IL-7	0,93 (0,7 - 1,23)	0,93 (0,83 - 1,33)	0,72 (0,51 - 1,25)	0,89 (0,7 - 1,08)	0,63
IL-8	771,1 (441,29 - 1319,9)	709,7 (206,5 - 1402,4)	478,2 (249,5 - 1366,3)	1244,43 (210,06 - 1398,1)	0,92
IL-13	1,75 (1,75 - 3,36)	2,63 (1,97 - 4,37)	1,83 (1,58 - 2,45)	1,75 (1,75 - 2,63)	0,62
TNF α	3,24 (2,11 - 5,69)	5,29 (3,96 - 6,92)	3,44 (2,73 - 5,12)	4,4 (3,87 - 6,14)	0,23

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su više vrijednosti (jaki problemi) vs. (ostale vrijednosti)

Tri mjeseca nakon uvođenja terapije nema značajnih razlika u proupalim citokinima u odnosu na izraženost anksioznosti prema GAD (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.45.).

Tablica 5.45. Proupalni citokini s obzirom na izraženost anksioznosti tri mjeseca nakon uvođenja terapije.

3 mjeseca nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu anksioznosti prema GAD-7				P*
	Bez problema	Slabi problemi	Umjereni problemi	Jaki problemi	
Serum					
IL-1 β	0,22 (0,22 - 0,33)	0,22 (0,22 - 0,31)	0,22 (0,22 - 0,22)	0,22 (0,16 - 1,03)	0,93
IL-6	3,57 (1,76 - 4,29)	3,88 (2,58 - 4,96)	4,37 (3,28 - 5,55)	3,46 (1,32 - 4,73)	0,46
IL-7	1,49 (0,87 - 1,8)	1,44 (0,81 - 1,97)	1,02 (0,9 - 1,92)	1,37 (0,76 - 2,16)	0,95
IL-8	0,48 (0,32 - 0,78)	0,58 (0,39 - 0,8)	0,54 (0,42 - 0,6)	1 (0,33 - 2,04)	0,79
IL-13	0,87 (0,87 - 1,31)	0,87 (0,7 - 1,31)	0,87 (0,42 - 0,87)	0,87 (0,65 - 1,51)	0,35
TNF α	0,92 (0,62 - 0,92)	0,66 (0,35 - 1,21)	0,92 (0,51 - 1,92)	1,31 (0,69 - 2,14)	0,46
Sulkusna tekućina					
IL-1 β	211,04 (98,42 - 514,41)	271,96 (200,45 - 469,34)	250,48 (98,86 - 435,44)	747,8 (554,1 - 568,46)	0,12
IL-6	9,23 (7,61 - 14,43)	9,52 (8,24 - 12,36)	10,71 (8,53 - 12,78)	28,61 (14,23 - 29,53)	0,19
IL-7	0,72 (0,6 - 0,89)	0,65 (0,52 - 0,87)	0,6 (0,48 - 0,72)	0,77 (0,41 - 1,6)	0,37
IL-8	627,14 (289,34 - 1151,37)	426,87 (132,21 - 684,58)	251,97 (217,45 - 719,5)	864,13 (327,77 - 969,28)	0,41
IL-13	1,75 (1,31 - 2,25)	1,53 (0,98 - 1,75)	1,75 (1,09 - 1,97)	1,97 (1,31 - 2,5)	0,41
TNF α	3,92 (2,66 - 4,98)	3,66 (2,96 - 4,2)	3,44 (2,79 - 4,06)	6,38 (3,23 - 7,2)	0,40

*Kruskal Wallisov test

5.13.6. Povezanost s procjenom oralnih navika (OBC)

Prije postavljanja udlage, značajne su i pozitivne veze oralnih navika prema OBC s vrijednostima IL-1 β (Rho = 0,437), i TNF α (Rho = 0,363) u sulkusnoj tekućini.

Tri mjeseca nakon početka terapije, vrijednosti IL-8 u serumu su u značajnoj pozitivnoj vezi s ocjenom oralnih navika (Rho = 0,398), a u negativnoj vezi s IL-13 (Rho = -0,377) dok u drugim mjerenjima nema značajnih povezanosti (Tablica 5.46.).

Tablica 5.46. Povezanost proupalnih citokina s procjenom oralnih navika u tri vremenske točke.

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) oralnih navika prema OBC		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Serum			
IL-1 β	-0,062 (0,72)	-0,003 (0,98)	-0,245 (0,18)
IL-6	0,131 (0,45)	0,321 (0,06)	0,028 (0,88)
IL-7	-0,125 (0,47)	-0,122 (0,48)	0,034 (0,85)
IL-8	0,064 (0,71)	0,118 (0,49)	0,398 (0,02)
IL-13	0,025 (0,89)	-0,193 (0,26)	-0,377 (0,03)
TNF α	0,043 (0,80)	-0,028 (0,87)	0,022 (0,91)
Sulkusna tekućina			
IL-1 β	0,473 (<0,001)	0,213 (0,21)	0,286 (0,11)
IL-6	-0,085 (0,62)	0,040 (0,82)	0,241 (0,18)
IL-7	0,111 (0,52)	0,075 (0,66)	-0,146 (0,42)
IL-8	0,159 (0,35)	0,021 (0,90)	0,118 (0,51)
IL-13	0,286 (0,09)	0,156 (0,36)	0,092 (0,61)
TNF α	0,363 (0,03)	0,215 (0,21)	-0,031 (0,86)

Prije provedene terapije udlagom, nema značajne razlike u proupalnim citokinima s obzirom na procjenu oralnih navika (Tablica 5.47.).

Tablica 5.47. Proupalni citokini s obzirom na procjenu oralnih navika prije terapije.

Prije terapije udlagom	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu oralnih navika prema OBC			<i>P</i> *
	Normalno ponašanje	2x veći rizik za TMD	17x veći rizik za TMD	
Serum				
IL-1 β	0,27 (0,23 - 0,31)	0,35 (0,22 - 0,4)	0,24 (0,13 - 0,33)	0,30
IL-6	1,76 (1,76 - 2,22)	2,37 (2,37 - 3,13)	2,58 (2,37 - 3,71)	0,11
IL-7	1,44 (1,19 - 2,23)	1,24 (0,81 - 2,08)	1,25 (0,87 - 2,35)	0,83
IL-8	0,34 (0,17 - 0,65)	0,67 (0,53 - 0,87)	0,58 (0,45 - 1,13)	0,16
IL-13	0,87 (0,53 - 1,64)	1,18 (1,18 - 1,63)	1,18 (0,71 - 1,63)	0,26
TNF α	0,63 (0,34 - 1,51)	1,38 (1,16 - 1,81)	0,88 (0,73 - 1,7)	0,19
Sulkusna tekućina				
IL-1 β	143,45 (115,66 - 311,87)	208,15 (168,52 - 315,87)	428,04 (218,29 - 1190,19)	0,06
IL-6	9,12 (6,66 - 12)	9,47 (7,33 - 15,98)	9,06 (7,8 - 12,08)	0,84
IL-7	0,74 (0,6 - 0,89)	0,88 (0,7 - 1,09)	0,89 (0,6 - 1,21)	0,59
IL-8	680,57 (281,68 - 1048,3)	804,12 (300,03 - 982,69)	648,3 (286,66 - 1039,63)	0,99
IL-13	1,31 (0,87 - 1,75)	2,41 (1,64 - 3,72)	2,63 (1,64 - 4,08)	0,08
TNF α	2,95 (2,22 - 4,11)	3,01 (2,08 - 4,09)	4,09 (2,66 - 4,91)	0,23

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

Mjesec dana od uvođenja terapije značajno su niže vrijednosti IL-6 kod ispitanika s normlanim ponašanjem prema OBC, u odnosu na ostale skupine (Kruskal Wallisov test, $P = 0,01$) (Tablica 5.48.).

Tablica 5.48. Proupalni citokini s obzirom na procjenu oralnih navika mjesec dana nakon uvođenja terapije.

1 mjesec nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu oralnih navika prema OBC			P*
	Normalno ponašanje	2x veći rizik za TMD	17x veći rizik za TMD	
Serum				
IL-1β	0,29 (0,22 - 0,38)	0,22 (0,18 - 0,31)	0,26 (0,22 - 0,31)	0,75
IL-6	1,76 (1,56 - 1,89)	3,24 (2,47 - 4,37)	2,37 (2,37 - 3,24)	0,01
IL-7	1,4 (0,84 - 1,98)	1,18 (0,9 - 1,92)	1,18 (0,81 - 2,02)	0,99
IL-8	0,51 (0,27 - 0,74)	0,52 (0,37 - 1,31)	0,56 (0,35 - 0,96)	0,51
IL-13	1,24 (0,87 - 1,9)	1,09 (0,66 - 1,18)	1,18 (0,87 - 1,9)	0,41
TNF α	1,2 (0,48 - 1,7)	1,27 (0,62 - 1,59)	1,27 (0,83 - 1,7)	0,94
Sulkusna tekućina				
IL-1β	200,28 (80,56 - 495,57)	361,98 (212,64 - 750,67)	353,15 (170,8 - 943,17)	0,54
IL-6	8,37 (7,1 - 13,41)	9,4 (7,93 - 11,89)	12,36 (7,67 - 14,02)	0,72
IL-7	0,89 (0,62 - 1,15)	0,89 (0,6 - 1,3)	0,93 (0,81 - 1,24)	0,63
IL-8	950,53 (218,24 - 1534,25)	683,82 (270,84 - 977,96)	738,79 (333,06 - 1398,18)	0,77
IL-13	1,75 (1,58 - 2,68)	1,75 (1,42 - 3,36)	2,63 (1,75 - 3,36)	0,25
TNF α	2,9 (2,08 - 4,25)	4,4 (3,01 - 5,61)	4,4 (2,79 - 6,14)	0,25

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su više vrijednosti (normalno ponašanje) vs. (ostale vrijednosti)

Tri mjeseca od uvođenja terapije značajno su niže vrijednosti IL-13 kod ispitanika sa 17x većim rizikom za TMP, u odnosu na ispitanike normalnog ponašanja (Kruskal Wallisov test, $P = 0,01$) (Tablica 5.49.).

Tablica 5.49. Proupalni citokini s obzirom na oralne navike tri mjeseca nakon uvođenja terapije.

3 mjeseca nakon uvođenja terapije	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na procjenu oralnih navika prema OBC			P*
	Normalno ponašanje	2x veći rizik za TMD	17x veći rizik za TMD	
Serum				
IL-1β	0,26 (0,22 - 0,33)	0,22 (0,2 - 0,33)	0,22 (0,22 - 0,22)	0,23
IL-6	3,57 (1,76 - 4,37)	3,69 (2,38 - 4,56)	3,97 (2,58 - 5,16)	0,72
IL-7	1,44 (0,83 - 1,82)	1,16 (0,73 - 1,97)	1,49 (1,02 - 1,78)	0,79
IL-8	0,48 (0,25 - 0,5)	0,51 (0,33 - 0,8)	0,64 (0,44 - 0,81)	0,16
IL-13	1,31 (0,87 - 1,31)	0,87 (0,75 - 1,31)	0,87 (0,42 - 0,87)	0,01
TNF α	0,92 (0,4 - 1,05)	0,88 (0,38 - 1,32)	0,92 (0,62 - 0,92)	0,91
Sulkusna tekućina				
IL-1β	201,85 (84,26 - 241,11)	378,03 (177,32 - 634,75)	249,71 (101,14 - 543,92)	0,14
IL-6	7,67 (7,1 - 10,71)	10,35 (9 - 14,22)	10,06 (8,38 - 18,15)	0,15
IL-7	0,7 (0,7 - 0,79)	0,81 (0,6 - 1,1)	0,6 (0,51 - 0,84)	0,13
IL-8	474,71 (367,96 - 744,89)	555,39 (219,54 - 1420,69)	486,3 (215,43 - 1174,86)	0,92
IL-13	1,31 (1,09 - 1,75)	2,19 (1,75 - 2,19)	1,75 (1,31 - 1,75)	0,11
TNF α	3,44 (2,66 - 4,74)	4,53 (3,32 - 4,98)	3,63 (2,59 - 4,38)	0,42

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su više vrijednosti (normalno ponašanje) vs. (17x veći rizik)

5.13.7. Povezanost s procjenom percipiranog stresa

Mjesec dana nakon uvođenja terapije, nema značajne povezanosti proupalnih citokina s procjenom percipiranog stresa u tri vremenske točke (Tablica 5.50.).

Tablica 5.50. Povezanost proupalnih citokina s procjenom percipiranog stresa u tri vremenske točke.

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) percipiranog stresa		
	Prije terapije udlagom	1 mjesec nakon početka terapije	3 mjeseca nakon početka terapije
Serum			
IL-1 β	-0,140 (0,41)	0,088 (0,61)	-0,108 (0,55)
IL-6	-0,071 (0,68)	0,240 (0,16)	-0,124 (0,49)
IL-7	-0,102 (0,55)	-0,310 (0,07)	-0,014 (0,94)
IL-8	-0,194 (0,26)	0,130 (0,45)	0,314 (0,08)
IL-13	-0,059 (0,73)	-0,033 (0,85)	-0,143 (0,43)
TNF α	-0,232 (0,17)	-0,042 (0,81)	0,092 (0,61)
Sulkusna tekućina			
IL-1 β	0,093 (0,59)	0,314 (0,06)	0,290 (0,10)
IL-6	0,023 (0,89)	0,129 (0,45)	0,265 (0,13)
IL-7	-0,152 (0,38)	0,033 (0,85)	-0,119 (0,50)
IL-8	-0,074 (0,67)	0,031 (0,86)	0,016 (0,93)
IL-13	-0,037 (0,83)	0,051 (0,77)	0,066 (0,71)
TNF α	0,123 (0,48)	0,293 (0,08)	0,050 (0,78)

5.14.8. Povezanost s procjenom kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju (OHIP)

Prije uvođenja terapije udlagom, što su više vrijednosti IL-7 u sulkusnoj tekućini to su niže vrijednosti hendikepa ($Rho = -0,366$), dok u ostalim vrijednostima nema značajnih povezanosti (Tablica 5.51.).

Tablica 5.51. Povezanost proupalnih citokina s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju prije uvođenja terapije udlagom.

Prije terapije udlagom	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju prema OHIP							
	Funkcijsko ograničavanje	Bol	Psihološka nemogućnost	Fizička ograničenja	Psihološka nelagoda	Društvena ograničenja	Hendikep	OHIP ukupno
Serum								
IL-1 β	0,092 (0,59)	0,05 (0,77)	0,090 (0,60)	-0,191 (0,26)	-0,151 (0,38)	-0,137 (0,42)	-0,324 (0,05)	-0,070 (0,68)
IL-6	-0,026 (0,88)	-0,153 (0,37)	0,033 (0,85)	0,047 (0,78)	-0,065 (0,71)	0,079 (0,65)	0,222 (0,19)	-0,039 (0,82)
IL-7	-0,185 (0,28)	0,019 (0,91)	-0,153 (0,37)	-0,107 (0,54)	-0,031 (0,86)	-0,223 (0,19)	-0,156 (0,36)	-0,165 (0,34)
IL-8	-0,217 (0,20)	-0,19 (0,27)	-0,037 (0,83)	-0,214 (0,21)	0,210 (0,22)	-0,176 (0,31)	-0,023 (0,89)	-0,138 (0,42)
IL-13	0,033 (0,85)	0,052 (0,77)	0,194 (0,26)	0,125 (0,47)	0,107 (0,53)	-0,158 (0,36)	-0,267 (0,12)	0,047 (0,79)
TNF α	-0,075 (0,67)	-0,105 (0,54)	-0,048 (0,78)	-0,127 (0,46)	-0,013 (0,94)	-0,246 (0,15)	-0,203 (0,24)	-0,131 (0,45)
Sulkusna tekućina								
IL-1 β	0,087 (0,61)	0,026 (0,88)	0,079 (0,64)	0,029 (0,87)	0,16 (0,35)	-0,164 (0,34)	-0,104 (0,55)	0,017 (0,92)
IL-6	0,145 (0,40)	-0,008 (0,97)	-0,142 (0,41)	-0,087 (0,61)	-0,092 (0,59)	-0,024 (0,89)	0,051 (0,77)	-0,016 (0,92)
IL-7	0,110 (0,52)	-0,015 (0,93)	0,075 (0,66)	-0,065 (0,71)	-0,092 (0,59)	-0,251 (0,14)	-0,366 (0,03)	-0,087 (0,62)
IL-8	-0,056 (0,75)	0,147 (0,39)	0,001 (>0,99)	-0,017 (0,92)	0,041 (0,81)	0,034 (0,84)	-0,092 (0,60)	0,030 (0,86)
IL-13	0,063 (0,71)	0,069 (0,69)	0,145 (0,40)	0,156 (0,36)	0,178 (0,30)	-0,146 (0,39)	-0,222 (0,19)	0,047 (0,79)
TNF α	0,050 (0,77)	-0,043 (0,80)	-0,006 (0,97)	-0,036 (0,84)	0,042 (0,81)	-0,226 (0,19)	-0,074 (0,67)	-0,113 (0,51)

Mjesec dana od uvođenja terapije, uz više vrijednosti IL-13 u serumu ($Rho = -0,341$) niže su ocjene funkcijskog ograničavanja.

Također, što su više vrijednosti IL-1 β u sulkusnoj tekućini to su jače izražena psihološka nemogućnost ($Rho = 0,358$), i bol ($Rho = 0,346$), a što su više vrijednosti IL-7 to je jače izražena bol ($Rho = 0,352$) (Tablica 5.52.).

Tablica 5.52. Povezanost proupalnih citokina s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju mjesec dana od uvođenja terapije.

1 mjesec nakon početka terapije	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju prema OHIP							
	Funkcijsko ograničavanje	Bol	Psihološka nemogućnost	Fizička ograničenja	Psihološka nelagoda	Društvena ograničenja	Hendikep	OHIP ukupno
Serum								
IL-1 β	0,010 (0,95)	0,094 (0,58)	-0,04 (0,82)	-0,067 (0,70)	0,001 (>0,99)	0,001 (>0,99)	-0,178 (0,30)	0,028 (0,87)
IL-6	-0,009 (0,96)	- 0,015 (0,93)	0,058 (0,74)	0,187 (0,28)	0,114 (0,51)	0,150 (0,38)	0,104 (0,55)	0,196 (0,25)
IL-7	-0,325 (0,05)	- 0,090 (0,60)	-0,287 (0,09)	-0,030 (0,86)	-0,239 (0,16)	-0,056 (0,74)	0,054 (0,75)	-0,193 (0,26)
IL-8	-0,142 (0,41)	0,180 (0,29)	0,043 (0,80)	0,121 (0,48)	-0,057 (0,74)	-0,116 (0,50)	0,026 (0,88)	-0,027 (0,88)
IL-13	-0,341 (0,04)	- 0,094 (0,59)	-0,234 (0,17)	-0,202 (0,24)	-0,161 (0,35)	-0,242 (0,15)	-0,021 (0,91)	-0,309 (0,07)
TNF α	0,055 (0,75)	0,335 (0,05)	0,164 (0,34)	-0,027 (0,87)	-0,006 (0,97)	-0,027 (0,88)	0,071 (0,68)	0,086 (0,62)
Sulkusna tekućina								
IL-1 β	0,221 (0,19)	0,346 (0,04)	0,358 (0,03)	0,139 (0,42)	0,22 (0,20)	0,042 (0,81)	-0,012 (0,94)	0,201 (0,24)
IL-6	-0,157 (0,36)	0,286 (0,09)	0,156 (0,36)	0,059 (0,73)	-0,029 (0,87)	-0,002 (0,99)	-0,073 (0,67)	0,013 (0,94)
IL-7	-0,089 (0,61)	0,352 (0,04)	0,204 (0,23)	0,011 (0,95)	0,041 (0,81)	-0,13 (0,45)	0,072 (0,68)	0,043 (0,80)
IL-8	0,129 (0,45)	0,302 (0,07)	0,300 (0,08)	0,099 (0,57)	0,208 (0,22)	0,012 (0,94)	0,104 (0,55)	0,152 (0,38)
IL-13	0,016 (0,93)	0,147 (0,39)	0,129 (0,45)	0,015 (0,93)	0,050 (0,77)	-0,114 (0,51)	-0,055 (0,75)	0,050 (0,77)
TNF α	0,061 (0,72)	0,124 (0,47)	0,345 (0,04)	0,313 (0,06)	0,262 (0,12)	-0,112 (0,52)	0,072 (0,68)	0,198 (0,25)

Tri mjeseca od uvođenja terapije, u serumu, što su vrijednosti IL-6 veće to je veća psihološka nemogućnost ($Rho = 0,389$), veća su fizička ograničenja ($Rho = 0,364$) te je veći i hendikep ($Rho = 0,379$). Uz više vrijednosti IL-13 manje je ocijenjena bol ($Rho = -0,405$) (Tablica 5.53.).

Tablica 5.53. Povezanost proupalnih citokina s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju mjesec dana od uvođenja terapije.

3 mjeseca nakon početka terapije	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju prema OHIP							
	Funkcijsko ograničavanje	Bol	Psihološka nemogućnost	Fizička ograničenja	Psihološka nelagoda	Društvena ograničenja	Hendikep	OHIP ukupno
Serum								
IL-1 β	-0,134 (0,46)	-0,048 (0,79)	-0,157 (0,39)	0,114 (0,53)	0,008 (0,97)	0,068 (0,71)	-0,089 (0,63)	-0,084 (0,65)
IL-6	0,069 (0,71)	0,144 (0,43)	0,389 (0,03)	0,364 (0,04)	0,134 (0,47)	0,083 (0,65)	0,379 (0,03)	0,185 (0,31)
IL-7	0,055 (0,77)	0,089 (0,63)	0,044 (0,81)	0,068 (0,71)	-0,059 (0,75)	0,032 (0,86)	0,13 (0,48)	0,005 (0,98)
IL-8	0,194 (0,29)	0,184 (0,31)	0,329 (0,07)	0,269 (0,14)	0,087 (0,64)	0,117 (0,52)	0,189 (0,30)	0,219 (0,23)
IL-13	-0,315 (0,08)	-0,405 (0,02)	-0,349 (0,05)	-0,238 (0,19)	-0,246 (0,17)	-0,127 (0,49)	-0,221 (0,22)	-0,382 (0,03)
TNF α	0,004 (0,98)	-0,019 (0,92)	0,238 (0,19)	0,023 (0,90)	0,124 (0,50)	0,096 (0,60)	0,174 (0,34)	0,054 (0,77)
Sulkusna tekućina								
IL-1 β	0,155 (0,39)	0,084 (0,64)	0,246 (0,17)	0,136 (0,45)	0,194 (0,28)	0,161 (0,37)	0,065 (0,72)	0,205 (0,25)
IL-6	0,022 (0,90)	0,021 (0,91)	0,026 (0,88)	0,038 (0,83)	-0,051 (0,78)	-0,08 (0,66)	-0,131 (0,47)	0,021 (0,91)
IL-7	-0,308 (0,08)	-0,161 (0,37)	-0,080 (0,66)	-0,116 (0,52)	-0,147 (0,41)	-0,159 (0,38)	-0,032 (0,86)	-0,126 (0,49)
IL-8	-0,235 (0,19)	-0,105 (0,56)	-0,078 (0,66)	-0,081 (0,65)	0,093 (0,61)	0,072 (0,69)	-0,062 (0,73)	-0,068 (0,71)
IL-13	-0,024 (0,89)	-0,086 (0,63)	0,009 (0,96)	-0,033 (0,85)	-0,114 (0,53)	-0,251 (0,16)	-0,142 (0,43)	0,013 (0,94)
TNF α	0,197 (0,27)	-0,014 (0,94)	0,152 (0,40)	-0,088 (0,63)	0,026 (0,89)	-0,119 (0,51)	-0,065 (0,72)	0,104 (0,56)

6. RASPRAVA

Znanstvena istraživanja pokazala su povezanost između proupalnih citokina i boli kod pacijenata s TMP-ima te da citokini imaju važnu ulogu u nastanku i progresiji bolesti (97, 102). Ovim se istraživanjem htjelo ispitati dovodi li terapija stabilizacijskom udlagom do promjena u koncentracijama proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini kod pacijenata s temporomandibularnim poremećajima, te da li su eventualne promjene u koncentracijama povezane s intenzitetom boli prije i poslije terapije. Koliko znamo, ovo je prva studija koja je istraživala sulkusnu tekućinu za traženje molekularnih biomarkera kod pacijenata s TMP-ima. Pretpostavili smo da sastav ST može odražavati lokalnu upalu pronađenu u žvačnim mišićima i temporomandibularnim zglobovima kod pacijenata s bolnim TMP-ima. Također, htjelo se ispitati utječe li terapija SU-om na promjene u kliničkom statusu, psihosocijalnu funkciju i kvalitetu života. Kako bismo testirali našu hipotezu, analizirali smo šest različitih proupalnih citokina (IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13 i TNF α) koji su povezani s bolnim TMP-ima u prethodnim studijama (97, 102, 139).

Rezultati su pokazali da su vrijednosti IL-7 i IL-13 u ST te vrijednost IL-6 u serumu, bile značajno smanjene nakon tromjesečnog praćenja, što ukazuje da bi terapija SU-om mogla imati ulogu u smanjenju upale te da bi ST mogla biti vrijedan medij za procjenu molekularnih biomarkera. Značajno veći broj sudionika bez boli i s boli niskog intenziteta bez ograničenja, kao i značajno smanjenje ograničenja funkcije čeljusti u tromjesečnom praćenju potvrdili su pozitivan učinak SU na poboljšanje simptoma kod pacijenata s TMP-ima. Nadalje, rezultati su pokazali i povoljan učinak terapije SU-om na psihofizički status pacijenata te na kvalitetu života ovisne o oralnom zdravlju.

6.1. Proupalni citokini u serumu i sulkusnoj tekućini

6.1.1. Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 je pleiotropni citokin koji ima ulogu u akutnom odgovoru, angiogenezi, osteoklastogenezi i metabolizmu glukoze, a luče ga mnoge vrste stanica uključujući i imunološke i upalne stanice kao što su makrofazi, limfociti, epitelne stanice, osteoklasti i hepatociti (140). Također potiče upalne i autoimune procese u mnogim bolestima uključujući sistemske upalne bolesti kao što je reumatoidni artritis i sistemski eritemski lupus, ali i psihijatrijske bolesti kao što je depresija i kronična bol (140 – 142). Prethodna istraživanja pokazala su da je IL-6 jedan od najistraživanijih citokina koji ima važnu ulogu u nastanku i progresiji bolnih TMP-a te da ima

potencijal da bude biomarker koji se koristi za predviđanje ishoda i progresije bolesti (97, 102). Istraživanja su najčešće temeljena na analizi sinovijalne tekućine i fibroblasta kod dijagnoza poremećaja diska i degenerativnih poremećaja TMZ-a, dok je manji broj studija prikazalo rezultate kod mišićnih poremećaja analizom plazme, seruma i žvačnih mišića (97, 102, 110, 143).

Istraživanje Park i sur. pokazalo je povišenu koncentraciju IL-6 u plazmi kod pacijenata s mišićnim TMP-ima te su one bile izraženije kod pacijenata s višim stupnjem nesposobnosti mjerenoj pomoću GCPSV upitnika (144). Također, nedavno istraživanje koje je ispitalo koncentracije 87 različitih biomarkera u plazmi pacijenata s mišićnim TMP-ima, pokazalo je povišene razine IL-6 kod pacijenata u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (145). Ista skupina autora je u svojem prijašnjem radu prikazala povećanu razinu IL-6 u žvačnim mišićima kod pacijenata s mišićnim TMP-ima, koja je dodatno narasla kao odgovor na eksperimentalno stiskanje zuba (116). Nadalje, IL-6 se definira i kao miokin, odnosno citokin kojeg proizvode i luče mišićne stanice kao odgovor na mišićnu kontrakciju (146, 147). Rezultati ovih istraživanja sugeriraju da se IL-6, uslijed pojačane mišićne kontrakcije i upale, otpušta u krvožilni sustav u tolikoj mjeri da ga se može mjeriti u plazmi i serumu, te nam tako može služiti kao vrijedan biomarker mišićnih TMP-a. Prema tome, značajno niže vrijednosti IL-6 u serumu tri mjeseca nakon početka terapije u našem istraživanju mogu sugerirati da je terapija SU ima utjecaj na smanjenje mišićne aktivnosti, a posljedično i do smanjenja upale i nižih vrijednosti IL-6 u krvi. Suprotno našem istraživanju, Baş i sur. u njihovom istraživanju nisu pronašli statistički značajne razlike u koncentraciji IL-6 u sinovijalnoj tekućini tri mjeseca nakon artrocenteze i terapije stabilizacijskom udlagom, iako je došlo do značajnog poboljšanja simptoma poslije terapije (148). Razlog tomu mogao bi biti mehanizam samog djelovanja stabilizacijske udlage. Točnije, ovi rezultati impliciraju da terapija stabilizacijskom udlagom ima utjecaja na aktivnost žvačnih mišića i smanjenje upale, no ne i na smanjenje upale u temporomandibularnim zglobovima. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se potvrdila ili opovrgnula ova naša pretpostavka.

IL-6 ima ulogu i u prijelazu akutne faze bolesti u kroničnu (149). Skupina autora u svojem nedavnom istraživanju pokušala je definirati niz kvantitativnih pokazatelja bolnih mišićnih TMP-a za predviđanje ishoda liječenja kako bi se pacijentima mogla pružiti kvalitetnija personalizirana terapija (150). Autori su zaključili da razine IL-6 odražavaju stvarni stupanj upale u mišićima, a ne stupanj boli uzrokovan kroničnim ili psihološkim stanjima. Nasuprot tome, pacijenti s početno niskim razinama IL-6 mogu imati poteškoća s oporavkom jer

bolesnikova nelagoda može biti povezana sa simpatičkom hiperaktivnošću ili centralnom senzibilizacijom kronične boli, a ne upalom samog mišića (150). Predložili su i formulu za predviđanje ishoda liječenja pomoću nekoliko kvantitativnih pokazatelja prije početka terapije (150). Prisustvo pokazatelja kao što su dominantna bol u žvakačim mišićima i povišena razina IL-6 u slini bi značilo da se radi o akutnoj boli s povoljnom prognozom uz terapiju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, dok bi prisustvo boli koja prevladava u području sljepoočnog mišića i povišena razina alfa amilaze u slini značilo da se radi o kroničnoj boli s lošijom prognozom koja zahtjeva interdisciplinarni pristup liječenju (150). Stoga, gledajući rezultate trenutnog istraživanja karakterizirane višim vrijednostima IL-6 prije terapije SU te značajno većim brojem sudionika bez boli i s boli niskog intenziteta bez ograničenja i značajno nižim vrijednosti IL-6 poslije terapije, moglo bi se reći da se uklapaju u predloženu formulu za predviđanje ishoda liječenja. Preciznije rečeno, moglo bi se zaključiti da je IL-6 uspješan kvantitativni pokazatelj za praćenje tijeka bolesti te da je terapija SU pokazala uspjeh u liječenju akutne boli kod TMP-a.

6.1.2. Interleukin 7 (IL-7)

IL-7 je imunostimulacijski citokin poznat po svojoj važnoj ulozi u cjelokupnom limfnom sustavu. Proizvode ga limfni organi i stanice uključujući mukozne, epitelne, skeletne mišiće i razne imunološke stanice, koje dalje potiču razvoj, sazrijevanje i homeostazu T i B limfocita (151). Nadalje, IL-7 je povezan s osteoklastogenezom i aktivacijom fibroblasta, što su procesi uključeni u destrukciju tkiva kod kroničnih upalnih bolesti poput reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i upalne bolesti crijeva (152, 153). Prethodne studije povezivale su IL-7 s boli kod bolesnika s rakom (154) i također s mialgičnim encefalomijelitisom koji ima slične glavne simptome kao i pacijenti s TMP-ima, kao što su umor, imunološka disfunkcija i mišićno-koštana bol (155). Broj studija koje istražuju koncentracije IL-7 kod bolesnika s TMP-ima je mali. Pronašli smo samo dvije studije od iste istraživačke skupine koje su ispitivale razine citokina kod pacijenata s bolovima u žvačnim mišićima. Prva studija je pokazala povišene razine IL-6, IL-7, IL-8 i IL-13 u žvakačim mišićima kod pacijenata s dijagnozom mialgije u usporedbi s kontrolnom skupinom (116). Razine IL-7, IL-13 i TNF citokina dodatno su porasle kao odgovor na eksperimentalno stiskanje zuba, kao i bol i umor žvakačkih mišića, ali nije bilo korelacija između razine citokina i boli (116). Druga studija je objavila da je IL-7 među devet proteina plazme koji mogu razlikovati mialgiju od zdravih, bezbolnih kontrolnih osoba s najvećom diskriminirajućom moći (66% više od kontrolnih) te da je IL-7 jedan od 12 proteina koji mogu razlikovati miofascijalnu bol i mialgiju (145). Nadalje, IL-7 je također poznat kao

miokin, protein sintetiziran i otpušten iz mišićnih vlakana kao odgovor na tjelesnu vježbu i povezan je s oštećenjem tkiva i ishemijom (156). U kontekstu gore navedenih studija, naši rezultati sugeriraju da je terapija SU-om dovela do smanjenih razina ST IL-7 možda zbog smanjene aktivnosti žvačnih mišića. Ova je pretpostavka u skladu s nedavnom studijom koja je ispitala učinak SU na aktivnost žvačnih mišića kod pacijenata s TMP-ima pomoću elektromiografije (EMG). Vrijednosti EMG-a pacijenata bile su više od vrijednosti kontrolne skupine na početku, ali nije bilo razlike između ove dvije skupine nakon terapije (157).

6.1.3. Interleukin 13 (IL-13)

IL-13 je pleiotropni citokin koji stimulira širok raspon urođenih i adaptivnih imunoloških stanica i regulira upalne i imunološke odgovore (158). Proizvode ga pomoćničke T stanice tip 2 i igra važnu ulogu u mnogim bolestima uključujući sistemske skleroze, gastrointestinalne upalne bolesti, upalni artritis i astmu (159). Kao što smo već spomenuli, Jounger i sur. izvijestili su o povišenim intramuskularnim razinama IL-13 kod mialgije čije su vrijednosti dodatno porasle tijekom eksperimentalnog stiskanja zuba (116). Nadalje, Tufvesson i sur. izvijestili su o višim razinama IL-13 u plazmi kod pacijenata s astmom i kontrolne skupine nakon vježbanja (160), dok su Knudsen i sur. izvijestili su da vježbe izdržljivosti stimuliraju proizvodnju IL-13 u mišićima i tako potiču prilagodbe i olakšavaju povećanu izdržljivost mišića kod miševa (161). Slično ovim studijama, rezultat ovog istraživanja o višim vrijednostima IL-13 na početnom mjerenju bi mogao ukazivati na to da IL-13 igra ulogu u povećanoj mišićnoj aktivnosti kod naših pacijenata s TMP-ima. Također možemo pretpostaviti da bi primjena SU mogla dovesti do smanjenja mišićne aktivnosti i posljedično do smanjenja vrijednosti IL-13 u ST tri mjeseca nakon početka liječenja.

6.1.4. Interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 8 (IL-8) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α)

IL-1 β , IL-8 i TNF- α mali su proteini povezani s upalom sekundarno nakon artritisa ili poremećaja diska i imaju važnu ulogu u nastanku i progresiji TMP-a (97, 102). Kao potencijalni biomarkeri boli kod TMP-a, uglavnom se nalaze u sinovijalnoj tekućini, serumu i slini u bolesnika s bolnim poremećajima diska, degenerativnim bolestima zglobova i upalnim bolestima vezivnog tkiva (97, 102). Nasuprot tome, u ovoj studiji nije bilo značajnih razlika u koncentracijama proupalnih citokina IL-1 β , IL-8 i TNF- α u sulkusnoj tekućini i serumu. Mogući razlog je taj što ispitivana kohorta u ovom istraživanju nije uključivala pacijente s degenerativnim bolestima temporomandibularnog zgloba. Točnije, to znači da nije došlo do teške upale i posljedične destrukcije kosti i hrskavice u temporomandibularnim zglobovima. Na primjer, Frenkel i sur. istraživali su postoji li povezanost između povišenih razina proupalnih

citokina u sinovijalnoj tekućini TMZ-ova i progresije bolesti kod unutarnjih promjena zgloba (162). Rezultati su pokazali statistički značajnu korelaciju između TNF- α i osteoartritisa, odnosno da povećanje upalnih citokina ukazuje na agresivniju degenerativnu bolest (162). Slično, Güven et al. otkrili su povećane razine TNF- α u sinovijalnoj tekućini u uznapredovanim stadijima unutarnjeg poremećaja temporomandibularnog zgloba (114).

6.2. Proupalni citokini i ishodi liječenja

Upalna bol uzrokovana je mehaničkom stimulacijom perifernih nociceptora zahvaćenog tkiva, što dovodi do hipoksije i pojačanog izlučivanja raznih medijatora upale poput citokina, kemokina i neuropeptida, što rezultira nastankom boli i hiperalgezije (163). Prethodne studije su izvijestile o povezanosti između razine citokina i boli kod pacijenata s TMP-ima (97, 112). Ulmner i sur. izvijestili su o korelaciji između palpacijske boli TMZ-a i TNF- α i IL-1 β u sinovijalnom tkivu pacijenata s unutarnjim poremećajem TMZ-a (164), dok su Ernberg i sur. izvijestili su o povezanosti između razina IL-7 u plazmi s katastrofiziranjem boli te razinu IL-6 u plazmi s trajanjem boli u bolesnika s mialgijom (145). Naprotiv, u svojoj studiji Jounger i sur. nisu pronašli korelaciju između razine citokina i boli u bolesnika s dijagnozom mialgije (116). U trenutnoj studiji pronašli smo negativnu korelaciju između razine IL-13 u ST i stupnja kronične boli prema GCPSV upitniku nakon tromjesečnog praćenja. Točnije, razina IL-13 u ST je viša ukoliko je stupanj kronične boli niži. To je u skladu s rezultatima nedavnog istraživanja Son i sur. (165). Analizirali su citokine u plazmi kod mladih pacijentica s TMP-ima i pokazali da su razine IL-13 smanjene u skupini s jakim ograničenjem zbog boli u usporedbi s grupom s niskim ograničenjem, iako bez značajne statističke razlike (165). Rezultat trenutne studije je bio neočekivan s obzirom da je došlo do smanjenja razine IL-13 na kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca. Moguće objašnjenje nalazimo kod pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja simptoma tri mjeseca nakon početka terapije i koji su ostali u višem stupnju kronične boli. IL-13 pripada skupini citokina tipa 2 koji potiču angiogenezu u ishemijskom obnavljanju mišića i tkiva (166). U nedavnoj studiji, Li i sur. su otkrili da je oslabljena ekspresija IL-4/IL-13 povezana s nedostatkom angiogeneze u mišjem modelu dijabetičke periferne arterijske bolesti, dok liječenje IL-4/IL-13 normalizira nepravilnu regeneraciju (166). Stoga, smanjene razine IL-13 u ST u višem stupnju kronične boli prikazane u našoj studiji mogu biti povezane s pleiotrofnim karakteristikama IL-13 i neispravnom regeneracijom tijekom nedostatka IL-13. Međutim, ovu hipotezu treba dodatno istražiti u budućim istraživanjima.

Drugi glavni simptom TMP-a, uz bol, je ograničena funkcija donje čeljusti. Vrbano*vić* i sur. istraživali su dugoročnu učinkovitost SU u usporedbi s placebo udlagom (PU) kod kroničnih

TMP-a (78). Pokazalo se da je SU bila učinkovitija u smanjenju spontane boli i funkcionalnih ograničenja donje čeljusti s značajno višim vrijednostima bezbolnog otvaranja usta u usporedbi s pacijentima liječenih PU-om (78). To je u skladu s rezultatima trenutne studije o značajnom smanjenju ukupne JFLS ocjene nakon tri mjeseca, kao i značajno višim vrijednostima otvaranja usta bez boli na kraju terapije. Nadalje, primijetili smo da je razina IL-8 u ST u pozitivnoj korelaciji s ograničenjem mobilnosti mjesec dana nakon početka terapije. Slično, Son et al. pronašli su negativnu korelaciju između razine IL-8 u plazmi i maksimalnog otvaranja usta u tri tromjesečna mjerenja ukazujući na značajan učinak IL-8 na funkciju čeljusti (165). IL-8 pripada CXC obitelji kemokina koji privlače neutrofile i eksprimira se u ljudskim skeletnim mišićnim vlaknima kao odgovor na tjelovježbu vjerojatno kako bi stimulirao angiogenezu (167, 168). Osim toga, IL-8 je povezan s hipoksijom, što dovodi do povećanja ekspresije IL-8 u stanicama skeletnih mišića (169) i sinoviocitima sličnim ljudskim fibroblastima u bolesnika s reumatoidnim artritisom (170). Ulmner i sur. otkrili su povećanu koncentraciju IL-8 u sinovijalnom tkivu kod pacijenata s pomakom diska TMZ-a (171), a u kasnijoj studiji su izvijestili o značajnoj korelaciji između sinovijalne tekućine TMZ-a i sinovijalnog tkiva s obzirom na koncentraciju IL-8 (164). Ova otkrića sugeriraju da bi IL-8 mogao imati ulogu u upali mišićnog i zglobovnog tkiva kao patološki mehanizam koji bi mogao ometati fiziološke pokrete donje čeljusti.

6.3. Proupalni citokini i psihofizički status te kvaliteta života

Brojne studije slučaja s kontrolom povezuju psihološke čimbenike s kroničnom boli općenito a posebno s temporomandibularnim poremećajem. Globalni psihološki i somatski simptomi pokazali su se kao jaki čimbenici rizika za incidenciju TMP-a, odnosno pokazalo se da mjerenja psihološkog funkcioniranja mogu predvidjeti nastanak TMP-a (20). OPPERA istraživanje ispitalo je dugoročne promjene biopsihosocijalnih karakteristika povezanih s TMP-em (172). Među ispitanicima koji su na početku praćenja bili zdravi a kasnije razvili TMP, došlo je do povećanja simptoma i osjetljivosti na bol te su se pogoršale psihičke funkcije (172). Suprotno tome, ispitanici s već dijagnosticiranim kroničnim TMP na početku praćenja pokazali su tijekom vremena poboljšanje simptoma, poboljšanje funkcija čeljusti, smanjenje somatskih simptoma i povećanje pozitivnog učinka (172). Stoga, može se reći da su bolni TMP-i i posljedica i uzrok promjenama u više kliničkih, psihosocijalnih i bioloških čimbenika.

6.3.1. Depresija, anksioznost i percipirani stres

Psihosocijalni čimbenici, poput depresije, anksioznosti i percipiranog stresa, važna su komorbidna stanja kod TMP-a i pretpostavlja se da igraju važnu ulogu ne samo u nastanku

TMP-a već i u njegovom održavanju (20, 173). Štoviše, psihosocijalne karakteristike su prediktori lošijeg odgovora na standardno liječenje TMP-a (174, 175). Rezultati istraživanja su pokazali da pacijenti s bolnim TMP-ima imaju viši stupanj izraženosti depresije, anksioznosti i percipiranog stresa u odnosu na opću populaciju te da bi se trebao uzeti u obzir psihosocijalni profil pacijenta kod dijagnosticiranja i odabira terapije zbog mogućeg značajnog utjecaja na perzistirajuću bol i ishode liječenja (176, 177). Nedavni sustavni pregledni članak i meta-analiza sugeriraju da bi terapijske intervencije za liječenje TMP-a mogle biti korisne i u poboljšanju simptoma depresije i anksioznosti (178). Međutim, u meta-analizama nije pronađen statistički značajan ukupni učinak te su potrebna dodatna istraživanja (178). U ovom istraživanju koristili su se PHQ-9 i GAD-7 upitnici kako bi se procijenilo emocionalno funkcioniranje pacijenata s TMP-ima prije i poslije terapije, te se pokazalo da je došlo do značajno smanjene izraženosti depresije i anksioznosti tri mjeseca nakon početka terapije. Stoga, možemo reći da su rezultati ovog istraživanja u skladu s rezultatima prethodno provedenih studija i da potvrđuju pozitivan učinak terapije TMP-a i na psihološke parametre kod pacijenata s bolnim TMP-ima.

Prupalni citokini, neurotransmiteri i neuropeptidi igraju važnu ulogu u patofiziološkom mehanizmu TMP-a i poremećaja mentalnog zdravlja (26). Štoviše, ovi poremećaji imaju povišene razine nekih zajedničkih uobičajenih citokine kao što su IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β i IL-13 (97, 179, 180). Disregulacija perifernog imunološkog sustava povezana s TMP-ima može predstavljati potencijalni put za izazivanje funkcionalnih i strukturnih promjena mozga, što dovodi do poremećaja mentalnog zdravlja (179, 180). S druge strane, proupalni citokini pojačani poremećajima mentalnog zdravlja koji ulaze u krvotok iz mozga mogu biti dovoljno značajni da povise njihove koncentracije u krvi te tako posreduju u hiperalgeziji senzibilizirajući nociceptore u perifernim živcima (26, 181).

Brojne studije su pokazale da povećane razine perifernog ili središnjeg citokina IL-6 igraju važnu ulogu stresnoj reakciji i depresivnom poremećaju, posebno u fizičkim poremećajima koji su povezani s depresijom (142, 182). Suprotno tim istraživanjima, ovo istraživanje nije pokazalo značajnu povezanost proupalnih citokina s procjenom depresije kao ni s procjenom percipiranog stresa. Međutim, pokazalo je značajnu pozitivnu korelaciju između IL-6 u serumu i procjene anksioznosti te da je IL-6 u ST značajno viši kod pacijenata s jakim problemima vezanih uz anksioznost mjesec dana nakon početka terapije. Lazaridou i sur. ispitivali su utjecaj anksioznosti i katastrofiziranja povezanog s boli na reaktivnost IL-6 među pacijentima s kroničnom boli i zdravim kontrolnim skupinama podvrgnutima standardiziranoj bolnoj i

bezbolnoj stimulaciji (183). I pacijenti i zdrave kontrolne skupine pokazali su povećanje razine IL-6, što može sugerirati da su promatrani učinci posljedica općeg odgovora na stres, cirkadijalnog ritma ili mogućeg učinka lokalnih upalnih odgovora (183). Iako je uočeno povećanje razine IL-6 u skladu s prijašnjim studijama, povećanja pri bezbolnoj stimulaciji sugerira da takva reaktivnost IL-6 nije specifična za bol.

6.3.2. Nespecifični tjelesni simptomi (somatizacija)

Somatizacija je mehanizam u kojem se psihološki i emocionalni problemi pojedinca manifestiraju u obliku tjelesnih (somatskih) simptoma koji nisu nužno povezani s drugim medicinskim problemom i ne moraju biti medicinski neobjašnjivi, ali ih karakteriziraju pretjerane misli, osjećaje i zabrinutost njima te povišenim razinama tjeskobe povezane sa zdravljem (184). Brojna istraživanja su pokazala da pacijenti s TMP-ima imaju izraženiju somatizaciju u odnosu na zdrave kontrolne skupine, naročito u dijagnostičkim skupinama s većim intenzitetom boli i umjerenom nesposobnošću povezanom s boli te je preporuka da se prilikom liječenja TMP-a uključi procjena psihosocijalnog profila pacijenta (185 – 187). Također, dokazano je da postoji bliska veza između simptoma uobičajenih psihijatrijskih poremećaja i ekspresije proupalnih čimbenika te da upalni čimbenici mogu ubrzati ili usporiti napredovanje bolesti (188 – 190).

Naime, moglo bi se reći da rezultati ovog istraživanja djelomično idu u prilog dokazima prijašnjih studija jer se pokazalo da je somatizacija bila značajno izraženija prije terapije SU kod pacijenata s TMP-ima, ali nije uočena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika s obzirom na izraženost smetnji zbog tjelesnih simptoma kao ni korelacija između somatizacije i proučavanih proupalnih citokina. Međutim, pokazalo se da je razina IL-6 u ST značajno niža kod ispitanika sa slabo ili umjereno izraženim smetnjama u odnosu na ispitanike s jako izraženim smetnjama, dok je razina IL-1 β u serumu bila značajno viša kod ispitanika bez smetnji u odnosu na ispitanike sa slabo ili jako izraženim smetnjama prije početka terapije. Ovi rezultati su u skladu s nedavnim istraživanjem koje je pokazalo da su varijante gena IL1 β i IL6 povezane sa psihološkim statusom i dugoročnim ishodom kirurškog liječenja pacijenata (191). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila uloga ovih citokina u somatizaciji kod pacijenata s bolnim TMP-ima.

6.3.3. Procjena oralnih navika

Oralne navike poput žvakanja žvakače gume, stiskanje ili škripanje zubima, smještanje jezika između zubi, grickanje obraza, jezika ili usnice, držanje između zubi ili grickanje stvari poput olovke ili noktiju, su aktivnosti koje odstupaju od fizioloških funkcija te su poznate kao

inicijacijski i održavajući čimbenici TMP-a (192, 193). Ova suptilna ponašanja su obično bezopasna no kada učestalost ponašanja ili snaga sile prijeđu fiziološku prilagodbu, mogu izazvati štetne učinke na TMZ-e i žvačne mišiće (194). Upravo zbog toga potrebno je pri kliničkom pregledu pažljivo procijeniti prisutnost ovih suptilnih ali ponavljajućih radnji. Oralna parafunkcijska ponašanja mogu se mjeriti detaljnim popisom oralnih navika, odnosno popunjavanjem instrumenta za samoprocjenu parafunkcijskog ponašanja (193). Nedavna istraživanja su pokazala da je prisutnost parafunkcijskih navika značajno povezana s kroničnim bolnim TMP-ima te da postoji pozitivna korelacija između specifičnih oralnih navika i broja simptoma TMP-a u općoj populaciji (195 – 197). Točnije rečeno, pojedinci s većom učestalošću specifičnih oralnih navika imaju veću vjerojatnost da će patiti od većeg broja simptoma TMP-a, dok se bruksizam tijekom sna pokazao kao najjači prediktor bolnih TMP-a (195, 197). Osim toga, istraživanja su pokazala da je kognitivno bihevioralna terapija u smislu korekcije nepovoljnog ponašanja, sama ili u kombinaciji s drugim terapijama, učinkovita za veliku većinu slučajeva orofacijalne boli te bi stomatolozi trebali razmotriti njezino korištenje (198).

Ovim istraživanjem uočene su značajno lošije oralne navike prije početka terapije SU, te da je došlo do smanjenja broja ispitanika s 17 puta većim rizikom za nastanak TMP-a. Iako razlika nije bila statistički značajna može se reći da ona ima klinički značaj u vidu smanjenja broja oralnih parafunkcijskih navika i ispitanika s visokim rizikom za nastanak TMP-a. Što se tiče proupalnih citokina, uočena je pozitivna korelacija između koncentracija IL1 β i TNF- α u ST i oralnih navika prije početka terapije te pozitivna korelacija između IL-8 i negativna korelacija IL-13 u serumu s oralnim navikama tri mjeseca nakon početka terapije. Ovi rezultati sugeriraju da lošije oralne navike uzrokuju prekomjerno opterećenje okolnog tkiva a posljedično i na stvaranje prekomjerne upale, degradaciju tkiva i boli. Prijašnje studije su potvrdile značajnu ulogu IL1 β i TNF- α u procesima upale, neuroloških bolova i degenerativnih promjena tkiva kao i njihovu pojačanu ekspresiju u kroničnim ranama (199, 200). Osim toga, već smo prethodno spomenuli ulogu prekomjerne ekspresije IL-8 u mišićnom tkivu uslijed hipoksije te kod pacijenata s dijagnozom pomaka diska TMZ-a (169, 171), isto kao i pleiotropna svojstva IL-13 i njegovu ulogu u regeneraciji tkiva (166). Stoga, mogli bismo zaključiti da kod pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja oralnih navika tri mjeseca nakon početka terapije, nije došlo do fiziološke prilagodbe i regeneracije tkiva. Također bi se moglo reći da je IL-8 potencijalni biomarker lošijeg ishoda liječenja, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila njegova uloga kao i učinci smanjenja parafunkcijskog ponašanja na simptome TMP-a.

6.3.4. Procjena kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, eng. World Health Organization) definirala je kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem kao individualnu percepciju oralnog zdravlja i kako ono utječe na njihovu opću dobrobit, svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života (201). Mjerenje kvalitete nije ograničeno samo na dijagnosticiranje oralnih bolesti već uzima u obzir perspektivu osobe o njezinom subjektivnom iskustvu, uključujući njihovu sposobnost da jedu, govore i druže se bez nelagode ili srama (202). Zbog fizičke boli i psihičke nelagode, bolesnici s TMP-ima pokazuju lošu kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem u odnosu na osobe bez TMP-a (203 – 205).

Naši rezultati su pokazali značajno poboljšanje kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju u svim domenama tri mjeseca nakon početka terapije. Možemo pretpostaviti da je pozitivan učinak terapije SU na simptome TMP-a i smanjenje boli razlog povećanog zadovoljstva i poboljšanja kvalitete života pacijenata. Nadalje, pokazalo se da je IL-7 u ST u pozitivnoj korelaciji s fizičkom boli mjesec dana nakon početka terapije. Nedavna istraživanja su pokazala povezanost između povećanja intenziteta boli i pada kvalitete života, naročito u domenama fizičke boli i psihološke neugodnosti (205, 206) što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja, no potrebno je dodatno istražiti uzročno-posljedičnu vezu između IL-7 i intenziteta boli. Također, analiza citokina u ovom istraživanju pokazala je pozitivnu korelaciju između IL-6 u serumu tri mjeseca nakon početka terapije i kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju. Točnije, što su više vrijednosti IL-6 to je veća psihološka neugodnost, veća fizička ograničenja i veći je hendikep. Ovaj rezultat ide u prilog prethodno opisanoj povezanosti IL-6 s poremećajima mentalnog zdravlja, naročito s depresivnim poremećajem. Osim toga, Sebastiani i sur. su u svojem istraživanju pokazali povezanost između TMP-a, depresije i genetskog polimorfizma IL-6 (207). Genetski polimorfizam IL-6 bio je povezan s domenama društvena nemogućnost, hendikep i psihološka nelagoda (207).

6.4. Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje imalo je stroge kriterije isključenja za ispitivanu populaciju s detaljnim kliničkim pregledom kako bi se izbjegli oralni i sistemski čimbenici koji bi mogli utjecati na razinu medijatora upale. Nadalje, pacijentima je dijagnosticiran TMP pomoću dobro uspostavljenog i validiranog protokola razvijenog za kliničke i istraživačke primjene. Međutim, ovo istraživanje ima neka ograničenja koja valja uzeti u obzir. Veličina uzorka bila je premala za stratificiranje bolesnika u dijagnostičke podskupine kako bi se ispitala razlike u koncentracijama citokina između različitih podskupina bolesnika s TMP-ima. Nadalje, u našoj

studiji nisu ispitivane sa spolom povezane razlike u boli budući da TMP-i češće pogađaju žene, a našu kohortu pretežno čini ženski spol. Međutim, ovo bi moglo biti zanimljivo dodatno ispitati u budućim istraživanjima. Osim toga, mali broj muških sudionika u ovom istraživanju mogao bi utjecati na rezultate, pa su stoga potrebna daljnja istraživanja kako bi se ispitalo mogu li se naši rezultati istraživanih biomarkera TMP-a primijeniti na muškarce u istoj mjeri kao i na žene. Također, moglo bi se tvrditi da razlike uočene u razinama citokina mogu biti pod utjecajem spolnih hormona (208), međutim to bi trebalo biti neznatno jer su razine citokina mjerene i u sulkusnoj tekućini. Drugo ograničenje moglo bi biti da su poboljšanja u kliničkim ishodima bila pristrana od strane informiranog ispitivača, međutim, mjerenja su provedena prema standardiziranim protokolima i pristranost promatrača trebala bi biti minimalna u tom pogledu. Također, nedavna studija je pokazala da je zasljepljivanje manje važno nego što se često pretpostavlja (209) međutim, repliciranje naše studije sa zasljepljivanjem kao metodološkom sigurnosnom mjerom bilo bi vrijedno izvesti u budućnosti.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- terapija SU-om dovela je do smanjenja koncentracije IL-6 u serumu, te smanjenja koncentracija IL-7 i IL-13 u ST nakon tromjesečnog praćenja
- terapija SU-om nije dovela do značajnih promjena u koncentracijama IL-1 β , IL-8 i TNF- α u serumu i ST nakon tromjesečnog praćenja
- značajno veći broj ispitanika bez boli te ispitanika s niskim intenzitetom boli bez ograničenja i značajno manja ograničenja funkcije donje čeljusti tri mjeseca nakon početka terapije ukazuje na pozitivan učinak SU na poboljšanje simptoma TMP-a
- koncentracija IL-13 u ST je u negativnoj korelaciji sa stupnjem kronične boli nakon tromjesečnog praćenja
- terapija SU-om dovela je do poboljšanja psihofizičkog statusa pacijenata te do poboljšanja kvalitete zdravlja ovisne o oralnom zdravlju nakon tromjesečnog praćenja
- koncentracija IL-6 u serumu je u pozitivnoj korelaciji s procjenom anksioznosti nakon jednomjesečnog praćenja
- koncentracija IL-8 u serumu je u pozitivnoj korelaciji s ocjenom oralnih navika, dok je koncentracija IL-13 u serumu u negativnoj korelaciji nakon tromjesečnog praćenja
- koncentracija IL-7 u ST je u pozitivnoj korelaciji s domenom fizičke boli prema OHIP-14 upitniku nakon jednomjesečnog praćenja
- koncentracija IL-6 u serumu je u pozitivnoj korelaciji s kvalitetom života ovisnom o oralnom zdravlju nakon tromjesečnog praćenja

Ovo istraživanje je pokazalo da terapija SU kod pacijenata s bolnim TMP-ima ima pozitivan učinak na simptome te da bi mogla imati ulogu u smanjenju mišićne aktivnosti i upale. Također, IL-6, IL-7, IL-13 i IL-8 su se pokazali kao potencijalni biomarkeri bolnih TMP-a, s tim da bi IL-6 i IL-8 mogli biti potencijalni kvantitativni indikatori za praćenje ishoda liječenja. Sulkusna tekućina se pokazala kao vrijedan izvor molekularnih biomarkera bolnih TMP-a te kao dobra osnova za daljnja znanstvena istraživanja.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati učinak terapije stabilizacijskom udlagom (SU) na razine proupalnih citokina u serumu i sulkusnoj tekućini (ST), ishode liječenja, psihofizički status te kvalitetu života ovisnoj o oralnom zdravlju kod pacijenata s bolnim temporomandibularnim poremećajima (TMP). Istražiti povezanost proupalnih citokina s intenzitetom kronične boli, kliničkim parametrima i psihofizičkim statusom.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao prospektivna kohortna studija u tri vremenske točke: prije terapije (T0), jedan mjesec nakon početka terapije (T1) i tri mjeseca nakon početka terapije (T2).

Ispitanici i metode: Sudjelovalo je 36 ispitanika kojima je dijagnosticiran bolni TMP korištenjem Dijagnostičkih kriterija za TMP (DK/TMP). Svaki ispitanik je dobio individualno izrađenu SU od tvrdog akrilata za gornju čeljust. Ispitanicima je određen klinički status prema osi I DK/TMP, prikupljeni su uzorci venske krvi i ST, te su ispunili hrvatske verzije upitnika za samoprocjenu iz Osi II DK/TMP i upitnik za procjenu kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju na prije početka terapije (T0) te mjesec dana (T1) i tri mjeseca (T2) nakon početka terapije. Za kvantitativnu analizu proupalnih citokina (IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13 i TNF- α) korišteni su prilagođeni testovi ProcartaPlex Multiplex tvrtke eBioscience (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Beč, Austrija).

Rezultati: Koncentracije IL-6 (Friedmanov test, $p = 0,001$) u serumu te IL-7 (Friedmanov test, $p = 0,008$) i IL-13 (Friedmanov test, $p = 0,003$) u ST bile su značajno smanjene na T2 mjerenju. Razine citokina u ST: IL-13 u negativnoj korelaciji sa stupnjem kronične boli na T2 mjerenju ($Rho = -0,333$), IL-8 u pozitivnoj korelaciji s ograničenjem pokretljivosti čeljusti ($Rho = 0,382$) na T1 mjerenju te IL-7 u pozitivnoj korelaciji s fizičkom boli na T1 mjerenju ($Rho = 0,352$). Razine citokina u serumu: IL-6 u pozitivnoj korelaciji s procjenom anksioznosti na T1 mjerenju ($Rho = 0,341$), IL-8 u pozitivnoj korelaciji s procjenom oralnih navika na T2 mjerenju ($Rho = 0,398$) te IL-6 u pozitivnoj korelaciji s psihološkom nemogućnošću ($Rho = 0,389$), fizičkim ograničenjem ($Rho = 0,364$) i hendikepom ($Rho = 0,379$) na T2 mjerenju.

Zaključak: Ovo istraživanje je pokazalo da bi terapija SU mogla imati ulogu u smanjenju mišićne aktivnosti i upale te da bi ST mogla biti vrijedan izvor molekularnih biomarkera za TMP-e.

Ključne riječi: interleukin 6; interleukin 7; interleukin 8; interleukin 13, stabilizacijska udloga; sulkusna tekućina; temporomandibularni poremećaj

9. SUMMARY

Concentrations of Proinflammatory Cytokines in Serum and Gingival Crevicular Fluid in Patients with Temporomandibular Joint Disorders Treated with Stabilization Splint

Objectives: To determine the effect of stabilization splint therapy (SS) on the concentrations of pro-inflammatory cytokines in serum and gingival crevicular fluid (GCF), treatment outcomes, psychophysical status, and oral health-related quality of life in patients with painful temporomandibular disorders (TMD). To investigate the relationship of serum and GCF proinflammatory cytokine levels with chronic pain intensity, clinical parameters, and psychophysical status.

Study design: The study was designed as a prospective cohort study at three time points: before therapy (T0), one month after the start of therapy (T1), and three months after the start of therapy (T2).

Participants and methods: The study included 36 participants diagnosed with painful TMD using the Diagnostic Criteria for TMD (DC/TMD). Each participant received an individually fabricated hard acrylic SS for the maxilla. Participants filled out Croatian versions of questionnaires for self-assessment from Axis II DK/TMP and the oral health-related quality of life questionnaire, clinical status was recorded according to DK/TMP Axis I, venous blood and GCF samples were collected at baseline (T0) and one month (T1) and three months (T2) after the start of therapy. Customized ProcartaPlex Multiplex assays from eBioscience (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Viena, Austria) were used for the quantitative analysis of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, and TNF- α).

Results: The serum levels of IL-6 (Friedman test, $p = 0.001$) and the GCF levels of IL-7 (Friedman test, $p = 0.008$) and IL-13 (Friedman test, $p = 0.003$) were significantly decreased at T2. The GCF cytokine levels: IL-13 was in negative correlation with chronic pain grade score at T2 ($Rho = -0.333$), IL-8 was in positive correlation with mobility limitation at T1 ($Rho = 0.382$), and IL-7 was in positive correlation with physical pain at T1 ($Rho = 0.352$). Serum cytokine levels: IL-6 was in positive correlation with the assessment of anxiety at T1 ($Rho = 0.341$), IL-8 was in positive correlation with the assessment of oral behaviors at T2 ($Rho = 0.398$), and IL-6 was in positive correlation with a psychological inability ($Rho = 0.389$), physical limitation ($Rho = 0.364$) and handicap ($Rho = 0.379$) at T2.

Conclusion: This study demonstrated that SS therapy might have a role in reducing muscle activity and inflammation and that GCF could be a valuable medium for assessing molecular biomarkers for TMD.

Keywords: interleukin 6; interleukin 7; interleukin 8; interleukin 13; gingival crevicular fluid; stabilization splint; temporomandibular disorder

10. LITERATURA

1. Fernandes G, Gonçalves DAG, Conti P. Musculoskeletal Disorders. *Dent Clin North Am.* listopad 2018.;62(4):553–64.
2. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, i ostali. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021.;25(2):441–53.
3. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician.* 2015.;91(6):378–86.
4. Matheson EM, Fermo JD, Blackwelder RS. Temporomandibular Disorders: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* siječanj 2023.;107(1):52–8.
5. Dipalma G, Inchingolo AD, Pezzolla C, Sardano R, Trilli I, Di Venere D, i ostali. The Association Between Temporomandibular Disorders and Tinnitus: Evidence and Therapeutic Perspectives from a Systematic Review. *J Clin Med.* siječanj 2025.;14(3).
6. Ferrillo M, Giudice A, Marotta N, Fortunato F, Di Venere D, Ammendolia A, i ostali. Pain Management and Rehabilitation for Central Sensitization in Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* listopad 2022.;23(20).
7. Romero-Reyes M, Bassiur JP. Temporomandibular Disorders, Bruxism and Headaches. *Neurol Clin.* svibanj 2024.;42(2):573–84.
8. Furquim BD, Flamengui LMSP, Conti PCR. TMD and chronic pain: a current view. *Dental Press J Orthod.* 2015.;20(1):127–33.
9. Li DTS, Leung YY. Temporomandibular disorders: Current concepts and controversies in diagnosis and management. *Diagnostics.* 2021.;11(3).
10. Zieliński G, Pająk-Zielińska B, Ginszt M. A Meta-Analysis of the Global Prevalence of Temporomandibular Disorders. *J Clin Med.* veljača 2024.;13(5).
11. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* rujan 2018.;45(9):720–9.
12. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Fiorillo L, Cervino G, Cicciù M. Prevalence of temporomandibular disorders in children and adolescents evaluated with Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Oral Rehabil.* lipanj 2023.;50(6):522–30.
13. Melo V, Monteiro L, Orge C, Sales M, Melo J, Rodrigues B, i ostali. Prevalence of temporomandibular disorders in the Brazilian population: A systematic review and meta-analysis. *Cranio.* studeni 2023.;1–8.
14. Skármeta NP, Pesce MC, Saldivia J, Espinoza-Mellado P, Montini F, Sotomayor C. Changes in understanding of painful temporomandibular disorders: the history of a transformation. *Quintessence Int.* 2019.;50(8):662–9.
15. Lekaviciute R, Kriauciunas A. Relationship Between Occlusal Factors and Temporomandibular Disorders: A Systematic Literature Review. *Cureus.* veljača 2024.;16(2):e54130.

16. Klasser GD, Greene CS. The changing field of temporomandibular disorders: what dentists need to know. *J Can Dent Assoc.* veljača 2009.;75(1):49–53.
17. Beaumont S, Garg K, Gokhale A, Heaphy N. Temporomandibular Disorder: a practical guide for dental practitioners in diagnosis and management. *Aust Dent J.* rujan 2020.;65(3):172–80.
18. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, i ostali. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* rujan 2016.;95(10):1084–92.
19. Ohrbach R, Bair E, Fillingim RB, Gonzalez Y, Gordon SM, Lim PF, i ostali. Clinical orofacial characteristics associated with risk of first-onset TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain.* prosinac 2013.;14(12 Suppl):T33-50.
20. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, i ostali. Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain.* prosinac 2013.;14(12 Suppl):T75-90.
21. Bair E, Gaynor S, Slade GD, Ohrbach R, Fillingim RB, Greenspan JD, i ostali. Identification of clusters of individuals relevant to temporomandibular disorders and other chronic pain conditions: the OPPERA study. *Pain.* lipanj 2016.;157(6):1266–78.
22. Alshahrani AA, Saini RS, Okshah A, Alshadidi AAF, Kanji MA, Vyas R, i ostali. The association between genetic factors and temporomandibular disorders: A systematic literature review. *Arch Oral Biol.* listopad 2024.;166:106032.
23. Melis M, Di Giosia M. The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review. *Cranio.* siječanj 2016.;34(1):43–51.
24. Warzocha J, Gadomska-Krasny J, Mrowiec J. Etiologic Factors of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Literature Containing Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) and Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) from 2018 to 2022. *Healthcare (Basel).* veljača 2024.;12(5).
25. Slade GD, Fillingim RB, Sanders AE, Bair E, Greenspan JD, Ohrbach R, i ostali. Summary of findings from the OPPERA prospective cohort study of incidence of first-onset temporomandibular disorder: implications and future directions. *J Pain.* prosinac 2013.;14(12 Suppl):T116-24.
26. Wan J, Lin J, Zha T, Ciruela F, Jiang S, Wu Z, i ostali. Temporomandibular disorders and mental health: shared etiologies and treatment approaches. *J Headache Pain.* ožujak 2025.;26(1):52.
27. Ohrbach R, Dworkin SF. The Evolution of TMD Diagnosis: Past, Present, Future. *J Dent Res.* rujan 2016.;95(10):1093–101.
28. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, i ostali. 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.
29. Schiffman E, Ohrbach R. Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *J Am Dent Assoc.* lipanj 2016.;147(6):438–45.

30. Ohrbach R. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Assessment Instruments. Version 15May2016. [Dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP) Instrumenti procjene: Croatian Version 23March2021] Spalj S, Katic V, Alajbeg I, Celebic A. [Internet]. [citirano 08. srpanj 2024.]. Dostupno na: Trans. www.rdc-tmdinternational.org
31. Klasser GD, Manfredini D, Goulet JP, De Laat A. Oro-facial pain and temporomandibular disorders classification systems: A critical appraisal and future directions. *J Oral Rehabil.* ožujak 2018.;45(3):258–68.
32. Canfora F, Ottaviani G, Calabria E, Pecoraro G, Leuci S, Coppola N, i ostali. Advancements in Understanding and Classifying Chronic Orofacial Pain: Key Insights from Biopsychosocial Models and International Classifications (ICHD-3, ICD-11, ICOP). *Biomedicines.* prosinac 2023.;11(12).
33. Ceusters W, Nasri-Heir C, Alnaas D, Cairns BE, Michelotti A, Ohrbach R. Perspectives on next steps in classification of oro-facial pain - Part 3: biomarkers of chronic oro-facial pain - from research to clinic. *J Oral Rehabil.* prosinac 2015.;42(12):956–66.
34. Garstka AA, Kozowska L, Kijak K, Brzózka M, Gronwald H, Skomro P, i ostali. Accurate Diagnosis and Treatment of Painful Temporomandibular Disorders: A Literature Review Supplemented by Own Clinical Experience. *Pain Res Manag.* 2023.;2023:1002235.
35. Ferrillo M, Nucci L, Giudice A, Calafiore D, Marotta N, Minervini G, i ostali. Efficacy of conservative approaches on pain relief in patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review with network meta-analysis. *Cranio.* rujan 2022.;1–17.
36. Gil-Martínez A, Paris-Alemany A, López-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. *J Pain Res.* 2018.;11:571–87.
37. Fernández-de-Las-Peñas C, Von Piekartz H. Clinical Reasoning for the Examination and Physical Therapy Treatment of Temporomandibular Disorders (TMD): A Narrative Literature Review. *J Clin Med.* studeni 2020.;9(11).
38. Brighenti N, Battaglino A, Sinatti P, Abuín-Porras V, Sánchez Romero EA, Pedersini P, i ostali. Effects of an Interdisciplinary Approach in the Management of Temporomandibular Disorders: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* veljača 2023.;20(4).
39. Minervini G, Franco R, Crimi S, Di Blasio M, D'Amico C, Ronsivalle V, i ostali. Pharmacological therapy in the management of temporomandibular disorders and orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* siječanj 2024.;24(1):78.
40. Christidis N, Al-Moraissi EA, Barjandi G, Svedenlöv J, Jasim H, Christidis M, i ostali. Pharmacological Treatments of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review Including a Network Meta-Analysis. *Drugs.* siječanj 2024.;84(1):59–81.
41. Montinaro F, Nucci L, d'Apuzzo F, Perillo L, Chiarenza MC, Grassia V. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs as treatment of joint and muscle pain in temporomandibular disorders: A systematic review. *Cranio.* studeni 2024.;42(6):641–50.
42. Ramos-Herrada RM, Arriola-Guillén LE, Atoche-Socola KJ, Bellini-Pereira SA, Castillo AAD. Effects of botulinum toxin in patients with myofascial pain related to temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Dent Med Probl.* 2022.;59(2):271–80.

43. Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* lipanj 2020.;58(5):508–19.
44. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* kolovoz 2020.;8(8):CD007407.
45. Penlington C, Bowes C, Taylor G, Otemade AA, Waterhouse P, Durham J, i ostali. Psychological therapies for temporomandibular disorders (TMDs). *Cochrane Database Syst Rev.* kolovoz 2022.;8(8):CD013515.
46. Zhang SH, He KX, Lin CJ, Liu XD, Wu L, Chen J, i ostali. Efficacy of occlusal splints in the treatment of temporomandibular disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Odontol Scand.* studeni 2020.;78(8):580–9.
47. Tournavitis A, Sandris E, Theocharidou A, Slini T, Kokoti M, Koidis P, i ostali. Effectiveness of conservative therapeutic modalities for temporomandibular disorders-related pain: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* svibanj 2023.;81(4):286–97.
48. Kuzmanovic P, Pifer 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.
49. Al-Moraissi EA, Farea R, Qasem KA, Al-Wadeai MS, Al-Sabahi ME, Al-Iryani GM. Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg.* kolovoz 2020.;49(8):1042–56.
50. Riley P, Glenny AM, Worthington H V, Jacobsen E, Robertson C, Durham J, i ostali. Oral splints for temporomandibular disorder or bruxism: a systematic review. *Br Dent J.* veljača 2020.;228(3):191–7.
51. Idáñez-Robles AM, Obrero-Gaitán E, Lomas-Vega R, Osuna-Pérez MC, Cortés-Pérez I, Zagalaz-Anula N. Exercise therapy improves pain and mouth opening in temporomandibular disorders: A systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil.* travanj 2023.;37(4):443–61.
52. Mauro G, Verdecchia A, Suárez-Fernández C, Nocini R, Mauro E, Zerman N. Temporomandibular Disorders Management-What's New? A Scoping Review. *Dent J (Basel).* svibanj 2024.;12(6).
53. La Touche R, Boo-Mallo T, Zarzosa-Rodríguez J, Paris-Aleman A, Cuenca-Martínez F, Suso-Martí L. Manual therapy and exercise in temporomandibular joint disc displacement without reduction. A systematic review. *Cranio.* rujan 2022.;40(5):440–50.
54. Wu X, Zhu J, Zheng B, Liu J, Wu Z. Effectiveness of low-level gallium aluminium arsenide laser therapy for temporomandibular disorder with myofascial pain: A systemic review and meta-analysis. *Medicine.* prosinac 2021.;100(52):e28015.
55. Ahmad SA, Hasan S, Saeed S, Khan A, Khan M. Low-level laser therapy in temporomandibular joint disorders: a systematic review. *J Med Life.* 2021.;14(2):148–64.

56. de Castro-Carletti EM, Müggenborg F, Dennett L, Sobral de Oliveira-Souza AI, Mohamad N, Pertille A, i ostali. Effectiveness of electrotherapy for the treatment of orofacial pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* srpanj 2023.;37(7):891–926.
57. Park EY, Cho JH, Lee SH, Kim KW, Ha IH, Lee YJ. Is acupuncture an effective treatment for temporomandibular disorder?: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* rujan 2023.;102(38):e34950.
58. Liu GF, Gao Z, Liu ZN, Yang M, Zhang S, Tan TP. Effects of Warm Needle Acupuncture on Temporomandibular Joint Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021.;2021:6868625.
59. Peixoto KO, Abrantes PS, De Carvalho IHG, De Almeida EO, Barbosa GAS. Temporomandibular disorders and the use of traditional and laser acupuncture: a systematic review. *Cranio.* studeni 2023.;41(6):501–7.
60. Torres-Rosas R, Marcela Castro-Gutiérrez ME, Flores-Mejía LA, Torres-Rosas EU, Nieto-García RM, Argueta-Figueroa L. Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Med Gas Res.* 2023.;13(3):149–54.
61. Al-Moraissi EA, Conti PCR, Alyahya A, Alkebsi K, Elsharkawy A, Christidis N. The hierarchy of different treatments for myogenous temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oral Maxillofac Surg.* prosinac 2022.;26(4):519–33.
62. Badri O, Davis CM, Warburton G. Arthroscopic management and recent advancements in the treatment of temporomandibular joint disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* studeni 2024.;62(9):820–5.
63. Machoň V, Levorová J, Hirjak D, Beňo M, Drahoš M, Foltán R. Does arthroscopic lysis and lavage in subjects with Wilkes III internal derangement reduce pain? *Oral Maxillofac Surg.* prosinac 2021.;25(4):463–70.
64. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA. Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg.* studeni 1991.;49(11):1163–70.
65. Li DTS, Wong NSM, Li SKY, McGrath CP, Leung YY. Timing of arthrocentesis in the management of temporomandibular disorders: an integrative review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* kolovoz 2021.;50(8):1078–88.
66. Zhang JM, Yun J, Zhou TQ, Zhang Y, Gao C. Arthrocentesis for temporomandibular joint disorders: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Oral Health.* rujan 2024.;24(1):1108.
67. Parlawar AN, Mundada BP. Enhancing Pain Relief in Temporomandibular Joint Arthrocentesis: Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid Synergy. *Cureus.* rujan 2023.;15(9):e45646.
68. Chęciński M, Chęcińska K, Nowak Z, Sikora M, Chlubek D. Treatment of Mandibular Hypomobility by Injections into the Temporomandibular Joints: A Systematic Review of the Substances Used. *J Clin Med.* travanj 2022.;11(9).

69. Kukreja P, Kukreja BJ, Marrapodi MM, Ronsivalle V, Cicciù M, Minervini G. Efficacy of hyaluronic acid in temporomandibular disorders evaluated with diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD). *J Oral Rehabil.* veljača 2025.;52(2):254–65.
70. Xu J, Ren H, Zhao S, Li Q, Li C, Bao G, i ostali. Comparative effectiveness of hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in treating temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Head Face Med.* kolovoz 2023.;19(1):39.
71. Isacsson G, Schumann M, Nohlert E, Meijersjö C, Tegelberg Å. Pain relief following a single-dose intra-articular injection of methylprednisolone in the temporomandibular joint arthralgia-A multicentre randomised controlled trial. *J Oral Rehabil.* siječanj 2019.;46(1):5–13.
72. Bliźniak F, Chęciński M, Chęcińska K, Lubecka K, Kamińska M, Szuta M, i ostali. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Administered Intra-Articularly in Temporomandibular Joint Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* srpanj 2024.;13(14).
73. Lubecka K, Chęcińska K, Bliźniak F, Chęciński M, Turosz N, Michcik A, i ostali. Intra-Articular Local Anesthetics in Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* prosinac 2023.;13(1).
74. Mittal N, Goyal M, Sardana D, Dua JS. Outcomes of surgical management of TMJ ankylosis: A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* srpanj 2019.;47(7):1120–33.
75. Ramfjord SP, Ash MM. Reflections on the Michigan occlusal splint. *J Oral Rehabil.* rujan 1994.;21(5):491–500.
76. Almășan O, Hedeșiu M, Leucu A DC, Buduru S, Dinu C. Oral splints in the management of nociceptive pain and migraines: A scoping review. *Exp Ther Med.* siječanj 2023.;25(1):28.
77. Noguchi T, Kashiwagi K, Fukuda K. The effectiveness of stabilization appliance therapy among patients with myalgia. *Clin Exp Dent Res.* travanj 2020.;6(2):244–53.
78. Vrbanović E, Alajbeg IZ. Long-term Effectiveness of Occlusal Splint Therapy Compared to Placebo in Patients with Chronic Temporomandibular Disorders. *Acta Stomatol Croat.* rujan 2019.;53(3):195–206.
79. El Zoghbi A, Halimi M, Hobeiche J, Haddad C. Effect of Occlusal Splints on Posture Balance in Patients with Temporomandibular Joint Disorder: A Prospective Study. *J Contemp Dent Pract.* lipanj 2021.;22(6):615–9.
80. Zhang L, Xu L, Wu D, Yu C, Fan S, Cai B. Effectiveness of exercise therapy versus occlusal splint therapy for the treatment of painful temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* lipanj 2021.;10(6):6122–32.
81. Manriquez SL, Robles K, Pareek K, Besharati A, Enciso R. Reduction of headache intensity and frequency with maxillary stabilization splint therapy in patients with temporomandibular disorders-headache comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med.* lipanj 2021.;21(3):183–205.
82. Singh BP, Singh N, Jayaraman S, Kirubakaran R, Joseph S, Muthu MS, i ostali. Occlusal interventions for managing temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* rujan 2024.;9(9):CD012850.

83. Honnef LR, Pauletto P, Conti Réus J, Massignan C, Souza BDM de, Michelotti A, i ostali. Effects of stabilization splints on the signs and symptoms of temporomandibular disorders of muscular origin: A systematic review. *Cranio*. studeni 2024.;42(6):718–29.
84. Gupta AK, Gupta R, Tiwari B, Verma K. Effect of a centric stabilization splint on masticatory muscles in patients with temporomandibular disorders: An electromyographic study. *The Journal of Indian Prosthodontic Society* [Internet]. 2024.;24(1). Dostupno na: https://journals.lww.com/jips/fulltext/2024/24010/effect_of_a_centric_stabilization_splint_on.10.aspx
85. Glaros AG, Owais Z, Lausten L. Reduction in parafunctional activity: a potential mechanism for the effectiveness of splint therapy. *J Oral Rehabil*. veljača 2007.;34(2):97–104.
86. Alkhutari AS, Alyahya A, Rodrigues Conti PC, Christidis N, Al-Moraissi EA. Is the therapeutic effect of occlusal stabilization appliances more than just placebo effect in the management of painful temporomandibular disorders? A network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Prosthet Dent*. srpanj 2021.;126(1):24–32.
87. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, i ostali. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. rujan 2020.;161(9):1976–82.
88. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, i ostali. Towards a mechanism-based classification of pain? Sv. 77, *Pain*. United States; 1998. str. 227–9.
89. Afridi B, Khan H, Akkol EK, Aschner M. Pain Perception and Management: Where do We Stand? *Curr Mol Pharmacol*. 2021.;14(5):678–88.
90. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. siječanj 2021.;101(1):259–301.
91. Chuinsiri N, Tiskratok W, Jorns TP. A nociceptive-nociplastic spectrum of myofascial orofacial pain: insights from neuronal ion channel studies. *Front Cell Neurosci*. 2024.;18:1500427.
92. Svensson P. Could painful temporomandibular disorders be nociplastic in nature? A critical review and new proposal. *Acta Odontol Scand*. travanj 2024.;83:144–50.
93. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, i ostali. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. studeni 2021.;162(11):2629–34.
94. Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *J Dent Res*. rujan 2016.;95(10):1102–8.
95. Florjański W, Orzeszek S. Role of mental state in temporomandibular disorders: A review of the literature. *Dent Med Probl*. 2021.;58(1):127–33.
96. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018.;243(3):213–21.
97. Shrivastava M, Battaglino R, Ye L. A comprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2021.;13(1). Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-021-00129-1>
98. Ernberg M. The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. *J Oral Rehabil*. lipanj 2017.;44(6):481–91.

99. Doshi TL, Nixdorf DR, Campbell CM, Raja SN. Biomarkers in temporomandibular disorder and trigeminal neuralgia: A conceptual framework for understanding chronic pain. *Canadian Journal of Pain* [Internet]. 2020.;4(1):1–18. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/24740527.2019.1709163>
100. Yaman D, Alpaslan C, Akca G, Avcı E. Correlation of molecular biomarker concentrations between synovial fluid and saliva of the patients with temporomandibular disorders. *Clin Oral Investig*. 2020.;24(12):4455–61.
101. Minye HM. Neuroplasticity and Central Sensitization in Orofacial Pain and TMD. *OBM Neurobiol* [Internet]. 2020.;04(02):57. Dostupno na: <https://doi.org/10.21926/obm.neurobiol.2002057>
102. Zwiri A, Al-Hatamleh MAI, Ahmad WMAW, Asif JA, Khoo SP, Husein A, i ostali. Biomarkers for temporomandibular disorders: Current status and future directions. *Diagnostics*. 2020.;10(5):1–18.
103. Shekhar A, Maddheshiya N, Nair V, Rastogi V, Srivastava A, Singh AK. Salivary biomarkers and temporomandibular disorders: A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2023.;14(3):354–9.
104. Alam MK, Zaman MU, Alqhtani NR, Alqahtani AS, Alqahtani F, Cicciù M, i ostali. Salivary Biomarkers and Temporomandibular Disorders: A Systematic Review conducted according to PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *J Oral Rehabil*. veljača 2024.;51(2):416–26.
105. Jasim H, Ernberg M, Carlsson A, Gerdle B, Ghafouri B. Protein signature in saliva of temporomandibular disorders myalgia. *Int J Mol Sci*. 2020.;21(7).
106. Abbass MMS, Rady D, El Moshly S, Ahmed Radwan I, Wadan AHS, Dörfer CE, i ostali. The Temporomandibular Joint and the Human Body: A New Perspective on Cross Talk. *Dent J (Basel)*. studeni 2024.;12(11).
107. Almeida LE, Doetzer A, Beck ML. Immunohistochemical Markers of Temporomandibular Disorders: A Review of the Literature. *J Clin Med*. siječanj 2023.;12(3).
108. Sorenson A, Hresko K, Butcher S, Pierce S, Tramontina V, Leonardi R, i ostali. Expression of Interleukin-1 and temporomandibular disorder: Contemporary review of the literature. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice* [Internet]. 2018.;36(4):268–72. Dostupno na: <http://doi.org/10.1080/08869634.2017.1342890>
109. Zhao YJ, Liu Y, Li Q, Zhao YH, Wang J, Zhang M, i ostali. Involvement of trigeminal astrocyte activation in masseter hyperalgesia under stress. *Physiol Behav* [Internet]. 2015.;142:57–65. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.005>
110. de Alcântara Camejo F, Azevedo M, Ambros V, Caporal KST, Doetzer AD, Almeida LE, i ostali. Interleukin-6 expression in disc derangement of human temporomandibular joint and association with osteoarthritis. *J Craniomaxillofac Surg*. svibanj 2017.;45(5):768–74.
111. Ayoub S, Berbéri A, Fayyad-Kazan M. Cytokines, Masticatory Muscle Inflammation, and Pain: an Update. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020.;70(5):790–5.
112. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, i ostali. Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016.;13(1):1–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0607-6>

113. Wang Y, Bao M, Hou C, Wang Y, Zheng L, Peng Y. The Role of TNF- α in the Pathogenesis of Temporomandibular Disorders. *Biol Pharm Bull.* 2021.;44(12):1801–9.
114. Güven O, Tekin U, Salmanoğlu B, Kaymak E. Tumor necrosis factor-alpha levels in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint internal derangement. *J Craniomaxillofac Surg. siječanj 2015.*;43(1):102–5.
115. Nordahl S, Alstergren P, Kopp S. Tumor necrosis factor-alpha in synovial fluid and plasma from patients with chronic connective tissue disease and its relation to temporomandibular joint pain. *J Oral Maxillofac Surg. svibanj 2000.*;58(5):525–30.
116. Louca Jounger S, Christidis N, Svensson P, List T, Ernberg M. Increased levels of intramuscular cytokines in patients with jaw muscle pain. *Journal of Headache and Pain.* 2017.;18(1).
117. Durham ZL, Hawkins JL, Durham PL. Tumor necrosis factor-Alpha stimulates cytokine expression and transient sensitization of trigeminal nociceptive neurons. *Arch Oral Biol.* 01. ožujak 2017.;75:100–6.
118. Bostanci N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol 2000. veljača 2018.*;76(1):68–84.
119. Zhang F, Liu E, Radaic A, Yu X, Yang S, Yu C, i ostali. Diagnostic potential and future directions of matrix metalloproteinases as biomarkers in gingival crevicular fluid of oral and systemic diseases. *Int J Biol Macromol. listopad 2021.*;188:180–96.
120. Cuevas-González MV, Cuevas-González JC, Espinosa-Cristóbal LF, Tovar-Carrillo KL, Saucedo-Acuña RA, García-Calderón AG, i ostali. The Potential of Gingival Crevicular Fluid as a Tool for Molecular Diagnosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2024.;2024:5560866.
121. Liu Y, Zhao R, Reda B, Yang W, Hannig M, Qu B. Profiling of cytokines, chemokines and growth factors in saliva and gingival crevicular fluid. *Cytokine. lipanj 2021.*;142:155504.
122. Baima G, Corana M, Iaderosa G, Romano F, Citterio F, Meoni G, i ostali. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: A systematic review with meta-analysis. *J Periodontal Res. kolovoz 2021.*;56(4):633–45.
123. Pliavga V, Peceliunaite G, Daugela P, Leketas M, Gervickas A, Juodzbals G. Peri-implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers: A Systematic Literature Review. *Int J Oral Maxillofac Implants. prosinac 2023.*;38(6):1095–105.
124. Szustkiewicz-Karoń A, Schönborn M, Pasięka P, Płotek A, Maga P, Gregorczyk-Maga I. Biomarkers of Cardiovascular Diseases in Saliva and Gingival Crevicular Fluid: A Review. *Angiology.* 2023.;74(10):909–47.
125. Enver A, Ozmeric N, Isler SC, Toruner M, Fidan C, Demirci G, i ostali. Evaluation of periodontal status and cytokine levels in saliva and gingival crevicular fluid of patients with inflammatory bowel diseases. *J Periodontol. studeni 2022.*;93(11):1649–60.
126. Pasarin L, Martu MA, Ciurcanu OE, Luca EO, Salceanu M, Anton D, i ostali. Influence of Diabetes Mellitus and Smoking on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Profiles in Gingival Crevicular Fluid. *Diagnostics (Basel).* rujun 2023.;13(19).

127. Qiu C, Zhou W, Shen H, Wang J, Tang R, Wang T, i ostali. Profiles of subgingival microbiomes and gingival crevicular metabolic signatures in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* veljača 2024.;16(1):41.
128. Surlin P, Lazar L, Sincar C, Gheorghe DN, Popescu DM, Boldeanu VM, i ostali. NLRP3 Inflammasome Expression in Gingival Crevicular Fluid of Patients with Periodontitis and Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm.* 2021.;2021:6917919.
129. Hietaharju M, Näpänkangas R, Sipilä K, Teerijoki-Oksa T, Tanner J, Kemppainen P, i ostali. Importance of the Graded Chronic Pain Scale as a Biopsychosocial Screening Instrument in TMD Pain Patient Subtyping. *J Oral Facial Pain Headache.* 2021.;35(4):303–16.
130. Ohrbach R, Larsson P, List T. The jaw functional limitation scale: development, reliability, and validity of 8-item and 20-item versions. *J Orofac Pain.* 2008.;22(3):219–30.
131. Campos LA, Peltomäki T, Marôco J, Campos JADB. Use of Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) in Different Contexts. What Is Being Measured? *Int J Environ Res Public Health.* prosinac 2021.;18(24).
132. Rener-Sitar K, Petricević N, Celebić A, Marion L. Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of oral health impact profile questionnaires. *Croat Med J. kolovoz* 2008.;49(4):536–44.
133. HUDEK-KNEŽEVIĆ J, KARDUM I, LESIĆ R. EFEKTI PERCIPIRANOG STRESA I STILOVA SUOČAVANJA NA TJELESNE SIMPTOME. *Društvena istraživanja [Internet].* 1999.;8(4(42)):543–61. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/20324>
134. Jung GB, Kim KA, Han I, Park YG, Park HK. Biochemical characterization of human gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement using Raman spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2014.;5(10):3508.
135. Kaya Y, Alkan Ö, Kömüroğlu AU, Keskin S. Effects of ibuprofen and low-level laser therapy on orthodontic pain by means of the analysis of interleukin 1-beta and substance P levels in the gingival crevicular fluid. *J Orofac Orthop. svibanj* 2021.;82(3):143–52.
136. Duspara K, Sikora R, Petrovic A, Kuna Roguljic L, Matic A, Kralik K, i ostali. Changes in Dickkopf-1, but Not Sclerostin, in Gingival Crevicular Fluid Are Associated with Peroral Statin Treatment in Patients with Periodontitis. *Medicina (Kaunas).* ožujak 2024.;60(3).
137. Wayne Wendell D. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences.* John Wiley & Sons, Inc; 2012.
138. Armitage, Peter; Berry G. *Statistical methods in medical research.* Wiley-Blackwell; 2001.
139. Ibi M. Inflammation and Temporomandibular Joint Derangement. *Biol Pharm Bull.* 2019.;42(4):538–42.
140. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med. svibanj* 2020.;217(5).
141. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol. ožujak* 2021.;33(3):127–48.
142. Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci. ožujak* 2020.;21(6).

143. Mihailova A. Interleukin 6 Concentration in Synovial Fluid of Patients with Inflammatory and Degenerative Arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2022.;18(3):230–3.
144. Park JW, Chung JW. Inflammatory Cytokines and Sleep Disturbance in Patients with Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache.* 2016.;30(1):27–33.
145. Ernberg M, Jasim H, Wåhlén K, Ghafouri B. Altered Plasma Proteins in Myogenous Temporomandibular Disorders. *J Clin Med.* svibanj 2022.;11(10).
146. Pal M, Febbraio MA, Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunol Cell Biol.* travanj 2014.;92(4):331–9.
147. Kistner TM, Pedersen BK, Lieberman DE. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nat Metab.* veljača 2022.;4(2):170–9.
148. Baş B, Aksoy A, Atmaca E, Öz AA, Kaya Ö, Kazan D, i ostali. Effect of occlusal splint on interleukin 6, malondialdehyde and 8-hydroxydeoxyguanosine levels in the synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg.* prosinac 2019.;48(12):1558–63.
149. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* svibanj 2015.;16(5):448–57.
150. Lee S, Ju HM, Ho D, Song BS, Jeong SH, Ahn YW, i ostali. Establishment of quantitative indicators for an efficient treatment on masticatory muscle pain. *Clin Exp Dent Res.* veljača 2023.;9(1):219–29.
151. Chen D, Tang TX, Deng H, Yang XP, Tang ZH. Interleukin-7 Biology and Its Effects on Immune Cells: Mediator of Generation, Differentiation, Survival, and Homeostasis. *Front Immunol.* 2021.;12:747324.
152. Bikker A, Hack CE, Lafeber FPJG, van Roon JAG. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. *Curr Pharm Des.* 2012.;18(16):2347–56.
153. Barata JT, Durum SK, Seddon B. Flip the coin: IL-7 and IL-7R in health and disease. *Nat Immunol.* prosinac 2019.;20(12):1584–93.
154. Heitzer E, Sandner-Kiesling A, Schippinger W, Stohscheer I, Osprian I, Bitsche S, i ostali. IL-7, IL-18, MCP-1, MIP1-β, and OPG as biomarkers for pain treatment response in patients with cancer. *Pain Physician.* 2012.;15(6):499–510.
155. Khaiboullina SF, DeMeirleir KL, Rawat S, Berk GS, Gaynor-Berk RS, Mijatovic T, i ostali. Cytokine expression provides clues to the pathophysiology of Gulf War illness and myalgic encephalomyelitis. *Cytokine.* ožujak 2015.;72(1):1–8.
156. Li B, Shaikh F, Zamzam A, Syed MH, Abdin R, Qadura M. The Identification and Evaluation of Interleukin-7 as a Myokine Biomarker for Peripheral Artery Disease Prognosis. *J Clin Med.* lipanj 2024.;13(12).
157. He S, Wang S, Song F, Wu S, Chen J, Chen S. Effect of the use of stabilization splint on masticatory muscle activities in TMD patients with centric relation-maximum intercuspation discrepancy and absence of anterior/lateral guidance. *Cranio.* rujan 2021.;39(5):424–32.
158. Roeb E. Interleukin-13 (IL-13)-A Pleiotropic Cytokine Involved in Wound Healing and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* kolovoz 2023.;24(16).

159. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis. *Cells*. studeni 2021.;10(11).
160. Tufvesson E, Stenberg H, Ankerst J, Bjermer L. Type 2 Inflammatory Biomarker Response After Exercise Challenge Testing. *J Asthma Allergy*. 2020.;13:269–74.
161. Knudsen NH, Stanya KJ, Hyde AL, Chalom MM, Alexander RK, Liou YH, i ostali. Interleukin-13 drives metabolic conditioning of muscle to endurance exercise. *Science*. svibanj 2020.;368(6490).
162. Frenkel B, Abu Shqara F, Rachmiel A. Proinflammatory cytokines levels in patients with temporomandibular joint disorder undergoing arthroscopy. *Oral Maxillofac Surg*. prosinac 2022.;26(4):575–80.
163. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. svibanj 2004.;361(1–3):184–7.
164. Ulmner M, Sugars R, Naimi-Akbar A, Alstergren P, Lund B. Cytokines in temporomandibular joint synovial fluid and tissue in relation to inflammation. *J Oral Rehabil*. lipanj 2022.;49(6):599–607.
165. Son C, Park YK, Park JW. Long-term evaluation of temporomandibular disorders in association with cytokine and autoantibody status in young women. *Cytokine*. kolovoz 2021.;144:155551.
166. Li H, He C, Zhu R, Chen FM, Wang L, Leung FP, i ostali. Type 2 cytokines promote angiogenesis in ischemic muscle via endothelial IL-4R α signaling. *Cell Rep*. kolovoz 2023.;42(8):112964.
167. Palomino DCT, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015.;13(3):469–73.
168. Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). rujun 2007.;103(3):1093–8.
169. Takasawa S, Shobatake R, Itaya-Hironaka A, Makino M, Uchiyama T, Sakuramoto-Tsuchida S, i ostali. Upregulation of IL-8, osteonectin, and myonectin mRNAs by intermittent hypoxia via OCT1- and NRF2-mediated mechanisms in skeletal muscle cells. *J Cell Mol Med*. prosinac 2022.;26(24):6019–31.
170. Wang G, Wang J, Li X, Wu Q, Yao R, Luo X. Hypoxia and TNF- α Synergistically Induce Expression of IL-6 and IL-8 in Human Fibroblast-like Synoviocytes via Enhancing TAK1/NF- κ B/HIF-1 α Signaling. *Inflammation*. lipanj 2023.;46(3):912–24.
171. Ulmner M, Sugars R, Naimi-Akbar A, Suslu S, Reseland JE, Kruger-Weiner C, i ostali. Synovial tissue cytokine profile in disc displacement of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil*. listopad 2020.;47(10):1202–11.
172. Fillingim RB, Slade GD, Greenspan JD, Dubner R, Maixner W, Bair E, i ostali. Long-term changes in biopsychosocial characteristics related to temporomandibular disorder: findings from the OPPERA study. *Pain*. studeni 2018.;159(11):2403–13.
173. Slade GD, Diatchenko L, Bhalang K, Sigurdsson A, Fillingim RB, Belfer I, i ostali. Influence of psychological factors on risk of temporomandibular disorders. *J Dent Res*. studeni 2007.;86(11):1120–5.

174. Litt MD, Porto FB. Determinants of pain treatment response and nonresponse: identification of TMD patient subgroups. *J Pain*. studeni 2013.;14(11):1502–13.
175. Gavín Clavero MA, Simón Sanz MV, Jarrod Ferrer ÚM, Mur Til A, Blasco Palacio J, Mirada Donisa E. Influence of Depression and Anxiety in Temporomandibular Disorders Six Months Postarthrocentesis. *J Maxillofac Oral Surg*. lipanj 2022.;21(2):674–7.
176. Simoen L, Van den Berghe L, Jacquet W, Marks L. Depression and anxiety levels in patients with temporomandibular disorders: comparison with the general population. *Clin Oral Investig*. studeni 2020.;24(11):3939–45.
177. Wieckiewicz M, Jenca AJ, Seweryn P, Orzeszek S, Petrasova A, Grychowska N, i ostali. Determination of pain intensity, pain-related disability, anxiety, depression, and perceived stress in Polish adults with temporomandibular disorders: A prospective cohort study. *Front Integr Neurosci*. 2022.;16:1026781.
178. Luo LY, Lee J, Li KY, Leung YY, Li DTS. Psychological Outcomes on Anxiety and Depression after Interventions for Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. veljača 2023.;13(4).
179. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, i ostali. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. svibanj 2017.;135(5):373–87.
180. Kuring JK, Mathias JL, Ward L, Tachas G. Inflammatory markers in persons with clinically-significant depression, anxiety or PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. prosinac 2023.;168:279–92.
181. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain Behav Immun*. veljača 2015.;44:1–8.
182. Kelly KM, Smith JA, Mezuk B. Depression and interleukin-6 signaling: A Mendelian Randomization study. *Brain Behav Immun*. srpanj 2021.;95:106–14.
183. Lazaridou A, Martel MO, Cahalan CM, Cornelius MC, Franceschelli O, Campbell CM, i ostali. The impact of anxiety and catastrophizing on interleukin-6 responses to acute painful stress. *J Pain Res*. 2018.;11:637–47.
184. Barsky AJ, Silbersweig DA. The Amplification of Symptoms in the Medically Ill. *J Gen Intern Med*. siječanj 2023.;38(1):195–202.
185. Canales GDLT, Guarda-Nardini L, Rizzatti-Barbosa CM, Conti PCR, Manfredini D. Distribution of depression, somatization and pain-related impairment in patients with chronic temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*. siječanj 2019.;27:e20180210.
186. Rehm DDS, Progiante PS, Pattussi MP, Pellizzer EP, Grossi PK, Grossi ML. Depression and Somatization in Patients with Temporomandibular Disorders in a Population-Based Cross-Sectional Study in Southern Brazil. *Int J Prosthodont*. 2019.;32(3):248–50.
187. Jeremic-Knezevic M, Knezevic A, Boban N, Djurovic Koprivica D, Boban J. Correlation of somatization, depression, and chronic pain with clinical findings of the temporomandibular disorders in asymptomatic women. *Cranio*. siječanj 2021.;39(1):17–23.

188. Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991.;40(4–6):613–8.
189. Liu Y, Ho RCM, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* kolovoz 2012.;139(3):230–9.
190. Zeng Y, Sun B, Zhang F, Hu Z, Li W, Lan X, i ostali. The core inflammatory factors in patients with major depressive disorder: a network analysis. *Front Psychiatry.* 2023.;14:1216583.
191. Biczó A, Bereczki F, Koch K, Varga PP, Lazary A. Genetic variants of interleukin 1B and 6 are associated with clinical outcome of surgically treated lumbar degenerative disc disease. *BMC Musculoskelet Disord.* kolovoz 2022.;23(1):774.
192. Chow JC, Cioffi I. Effects of trait anxiety, somatosensory amplification, and facial pain on self-reported oral behaviors. *Clin Oral Investig.* travanj 2019.;23(4):1653–61.
193. Ohrbach R, Markiewicz MR, McCall WDJ. Waking-state oral parafunctional behaviors: specificity and validity as assessed by electromyography. *Eur J Oral Sci.* listopad 2008.;116(5):438–44.
194. Ohrbach R, Michelotti A. The Role of Stress in the Etiology of Oral Parafunction and Myofascial Pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* kolovoz 2018.;30(3):369–79.
195. Tian Y, Tan Y, Yang M, Lv X, Zheng Y, Zhang Q, i ostali. The Association Between Specific Oral Behaviors and the Number of Temporomandibular Disorder Symptoms in the General Population: A Cross-Sectional Study. *J Pain Res.* 2024.;17:3565–75.
196. Sun R, Zhang S, Si J, Zhang L, Yang H, Ye Z, i ostali. Association Between Oral Behaviors and Painful Temporomandibular Disorders: A Cross-Sectional Study in the General Population. *J Pain Res.* 2024.;17:431–9.
197. Keela W, Itthikul T, Mitirattanakul S, Pongrojapaw S. Awake and Sleep Oral Behaviours in Patients With Painful Temporomandibular Disorders. *Int Dent J.* veljača 2024.;74(1):138–45.
198. Noma N, Watanabe Y, Shimada A, Usuda S, Iida T, Shimada A, i ostali. Effects of cognitive behavioral therapy on orofacial pain conditions. *J Oral Sci.* prosinac 2020.;63(1):4–7.
199. De Geer CM. Cytokine Involvement in Biological Inflammation Related to Degenerative Disorders of the Intervertebral Disk: A Narrative Review. *J Chiropr Med.* ožujak 2018.;17(1):54–62.
200. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules.* svibanj 2021.;11(5).
201. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* studeni 1995.;41(10):1403–9.
202. Shearer DM, MacLeod RJ, Thomson WM. Oral-health-related quality of life: an overview for the general dental practitioner. *N Z Dent J.* prosinac 2007.;103(4):82–7.
203. Qamar Z, Alghamdi AMS, Haydarah NK Bin, Balateef AA, Alamoudi AA, Abumismar MA, i ostali. Impact of temporomandibular disorders on oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* kolovoz 2023.;50(8):706–14.

204. AlSahman L, AlBagieh H, AlSahman R. Oral Health-Related Quality of Life in Temporomandibular Disorder Patients and Healthy Subjects-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. rujan 2024.;14(19).
205. AlSahman L, AlBagieh H, AlSahman R, Correa LP, Mehta NR. Functional, Physical and Psychosocial Impacts of Oral Health-Related Quality of Life in Temporomandibular Disorders-A Comparative Study. *Diagnostics (Basel)*. ožujak 2025.;15(5).
206. Macedo de Sousa B, Neves D, Blanco Rueda JA, Caramelo F, Rodrigues MJ, López-Valverde N. Impact of chronic painful temporomandibular disorders on quality of life. *J Oral Facial Pain Headache*. lipanj 2024.;38(2):90–7.
207. Sebastiani AM, Dos Santos KM, Cavalcante RC, Pivetta Petinati MF, Signorini L, Antunes LAA, i ostali. Depression, temporomandibular disorders, and genetic polymorphisms in IL6 impact on oral health-related quality of life in patients requiring orthognathic surgery. *Qual Life Res*. prosinac 2020.;29(12):3315–23.
208. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, i ostali. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016.;52(2):184–9.
209. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jørgensen L, Laursen DRT, i ostali. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. siječanj 2020.;368:l6802.

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Renata Sikora

Adresa: Dubrovačka ulica 19, Osijek

Broj mobitela: +385 98 174 8326

Elektronička pošta: sikora.renata01@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum rođenja: 10. 08. 1985.

Obrazovanje:

2014. - 2017. Specijalizacija iz stomatološke protetike na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu/ Klinički bolnički centar Zagreb, specijalist stomatološke protetike.

31.10.2013. – do danas. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku.

01.10.2004. - 23.04.2010. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

01.09.2000. - 17.05.2004. Opća gimnazija Petra Preradovića u Virovitici.

Zaposlenje:

od 01.09.2019. – do danas. Asistentica na Katedri za dentalnu medicinu, Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek.

od 04.07.2017. – do danas. Specijalistica stomatološke protetike, Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Osijek.

01.07.2014. - 30.06.2017. Specijalizant stomatološke protetike, Dom zdravlja Osijek.

2013.- 2017. Naslovno suradničko zvanje asistenta na Katedri za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku.

31.12.2011. - 30.06.2014. Doktorica dentalne medicine u Domu zdravlja Osijek.

2013. - 2014. Vanjski suradnik (predavač), Srednja medicinska škola u Osijeku.

14.11.2011. - 30.12.2011. Doktorica dentalne medicine u privatnoj ordinaciji Kakaš Drago, Đakovo.

01.07.2010. - 30.06.2011. Pripravnički staž, Dom zdravlja Osijek.

Znanstvena i stručna djelatnost:

Objavljeni znanstveni radovi:

1. **Sikora R**, Duspara K, Matić A, Petrović A, Kralik K, Smolić R, Sikora M, Šarac MČ, Bojanić K, Smolić M. Stabilization Splint Therapy for Patients with Temporomandibular Disorders Improves Opening Movements and Jaw Limitation and Attenuates Pain by Influencing the Levels of IL-7, IL-8, and IL-13 in the Gingival Crevicular Fluid. *Medicina*. 2025; 61(3):375.
2. Duspara K, **Sikora R**, Petrovic A, Kuna Roguljic L, Matic A, Kralik K, Roguljic H, Kizivat T, Duspara M, Igrec D, Bojanic K, Smolic R, Vcev A, Wyszynska M, Wu GY, Smolic M. Changes in Dickkopf-1, but Not Sclerostin, in Gingival Crevicular Fluid Are Associated with Peroral Statin Treatment in Patients with Periodontitis. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Mar 20;60(3):508.
3. Bojanic K, Bogojevic MS, Vukadin S, **Sikora R**, Ivanac G, Lucic NR, Smolic M, Tabli AA, Wu GY, Smolic R. Noninvasive Fibrosis Assessment in Chronic Hepatitis C Infection: An Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Oct 28;11(5):1228-1238.
4. Loinjak D, Mihić D, Smolić R, Maričić L, Šahinović I, Smolić M, **Sikora R**, Loinjak S, Dinjar K, Včev A. The Correlation of Serum Calpain 1 Activity and Concentrations of Interleukin 33 in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomedicines*. 2023 Jun 27;11(7):1847.
5. Petrovic A, Igrec D, Rozac K, Bojanic K, Kuna L, Kolaric TO, Mihaljevic V, **Sikora R**, Smolic R, Glasnovic M, Wu GY, Smolic M. The Role of GLP1-RAs in Direct Modulation of Lipid Metabolism in Hepatic Tissue as Determined Using In Vitro Models of NAFLD. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 May 24;45(6):4544-4556.
6. Kolaric TO, Kuna L, Covic M, Roguljic H, Matic A, **Sikora R**, Hefer M, Petrovic A, Mihaljevic V, Smolic R, Bilic-Curcic I, Vcev A, Smolic M. Preclinical Models and

Promising Pharmacotherapeutic Strategies in Liver Fibrosis: An Update. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 May 11;45(5):4246-4260.

7. Peric L, Vukadin S, Petrovic A, Kuna L, Puseljic N, **Sikora R**, Rozac K, Vcev A, Smolic M. Glycosylation Alterations in Cancer Cells, Prognostic Value of Glycan Biomarkers and Their Potential as Novel Therapeutic Targets in Breast Cancer. *Biomedicines*. 2022 Dec 15;10(12):3265.
8. Petrovic A, Vukadin S, **Sikora R**, Bojanic K, Smolic R, Plavec D, Wu GY, Smolic M. Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: An update. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 14;28(26):3071-3080.

Kongresna priopćenja, sažetci i poster:

1. **Sikora R**, Matić A, Smolić R, Šarac MČ, Sikora M, Smolić M. Koncentracije proupalnih citokina u sulkusnoj tekućini kod pacijenata s temporomandibularnim poremećajima liječenih stabilizacijskom udlagom. 6. znanstveni skup mladih istraživača: knjiga sažetaka. Osijek; 2024. str. 7.
2. **Sikora R**, Matić A, Kralik K, Petrović A, Bojanić K, Roguljić LK, Smolić R, Sikora M, Šarac MČ, Smolić M. Changes in the Concentration of IL 8 in Patients with Temporomandibular Joint Disorders Treated with a Stabilization Splint are Related to the Duration of Treatment and the Severity of Pain Before Treatment. Program and abstracts: 13th ISABS Conference in Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. Zagreb; 2024. str. 153.
3. **Sikora R**, Šarac MČ, Hefer M, Sikora M, Bojanić K. CRANBERRIES – A WONDER FRUIT IN THE SERVICE OF ORAL HEALTH. 14th International Scientific and Professional Conference With food to health : Book of abstracts. Osijek: Faculty of Food Technology Osijek, University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek; 2023. str. 59-59.
4. Hefer M, Petrović A, Kolarić TO, Roguljić LK, Kizivat T, **Sikora R**, Smolić M. EPICATECHIN AS A POTENTIAL HEPATOPROTECTIVE AGENT IN NAFLD. 14th International Scientific and Professional Conference With food to health : Book of abstracts. Osijek: Faculty of Food Technology Osijek, University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek; 2023. str. 29-29.
5. **Sikora R**, Matić A, Roguljić LK, Duspara K, Smolić M. Cytokines as Molecular Pain Biomarkers in Patients with Temporomandibular Disorder. Proceedings of The International Scientific Conference in Dentistry 2023 Novi Sad; 2023. str. 125.

6. Kuna L, Petrović A, Kolarić TO, Roguljić H, **Sikora R**, Smolić R, Včev A, Smolić M. APPLICATION OF CELL CULTURES IN DENTAL RESEARCH. PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE IN DENTISTRY 2023 NOVI SAD; 2023. str. 85-89.
7. Duspara K, Kuna L, Matić A, **Sikora R**, Duspara M, Šaletović E, Brkičević A, Smolic R, Včev A, Smolić M. Proceedeings of The International Scientific Conference in Dentistry 2023 Novi Sad; 2023. str. 66-69.
8. Bojanić K, Vukadin S, Kralik K, Ivanac G, **Sikora R**, Percač P, Opačak Ž, Novački M, Steiner J, Včev A, Smolić R, Smolić M. Implementation of Tailored Prevention Initiatives by Improving Knowledge about Breast Cancer Risk Factors. 12th ISABS Conference Book of Abstracts. Zagreb; 2022. str. 148-149.
9. **Smolić R**. Protetsko zbrinjavanje medicinski kompromitiranih pacijenata. Na prvoj crti zdravlja: 5. hrvatski kongres o prevenciji i rehabilitaciji u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem. Osijek; 2016. str. 79.

Aktivnost u znanstvenim projektima:

1. Institucijski znanstveno-istraživački projekt Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo: IP12-FDMZ-2024 (PI Martina Smolić) pod nazivom „Istraživanje utjecaja semaglutida na Wnt signalni put kod staničnog modela jetrene fibroze“. Voditeljica projekta Martina Smolić, suradnica Renata Sikora.
2. Institucijski znanstveno-istraživački projekt Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo: IP5-FDMZ-2023 (PI Martina Smolić) pod nazivom „Osobitosti signalnih molekula, biljega lipogeneze, mitohondrijske aktivnosti te upale u staničnim modelima hepatalne steatoze“. Voditeljica projekta Martina Smolić, suradnica Renata Sikora.
3. Institucijski znanstveno-istraživački projekt Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo: IP5-FDMZ-2022 (PI Martina Smolić) pod nazivom „Uloga Wnt signalnog puta u staničnom modelu jetrene fibroze“. Voditeljica projekta Martina Smolić, suradnica Renata Sikora.
4. Institucijski znanstveno-istraživački projekt Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo: IP9-FDMZ-2021 (PI Martina Smolić) pod nazivom „Utjecaj različitih oblika kalcijeva oksalata u in vitro modelu urolitijaze“. Voditeljica projekta Martina Smolić, suradnica Renata Sikora.

Sudjelovanje u aktivnostima na popularizaciji znanosti:

1. **Sikora R**, Matić A, Igrec D, Sesar I, Žitnjak D, Žulj N. Blistavi osmijesi: pametan pristup zdravlju dječjih zuba (radionica). Festival znanosti 2024.: inteligencija; Osijek. 2024.
2. Bojanić K, Steiner J, **Sikora R**, Smolić R. Umjetna inteligencija u radiologiji- „automatizirani radiolog“ (poster). Festival znanosti 2024.: inteligencija. Osijek; 2024.
3. Bojanić K, Steiner J, Smolić R, **Sikora R**. Prirodni i društveni čimbenici rizika u nastanku raka dojke (poster). Festival znanosti: priroda i društvo; Osijek. 2023.
4. **Sikora R**, Bojanić K, Smolić R, Sikora M. Za dug i zdrav život zuba – što je potrebno? (poster). Festival znanosti: život. Osijek; 2022.
5. Bojanić K, Steiner J, Smolić R, **Sikora R**. Preventivni programi danas za bolji život sutra (poster). Festival znanosti: život; Osijek. 2022.

Nastava na preddiplomskom i diplomskom studiju:

2024./2025. - Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Dentalna medicina, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 531,9 NS

2023./2024. – Predmeti: Fiksna protetika 1, Mobilna protetika 2, Fiksna protetika 2, Mobilna protetika 3 i Fiksna protetika 3, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Dentalna medicina, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 872,1 NS

2022./2023. – Predmeti: Fiksna protetika 3, Mobilna protetika 3, Fiksna protetika 2, Mobilna protetika 2, Fiksna protetika 1 i Mobilna protetika 1, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Dentalna medicina, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 504,9 NS

2021./2022. – Predmeti: Mobilna protetika 1, Fiksna protetika 2 i Mobilna protetika 2, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Dentalna medicina, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 251,1 NS

2019./2020. - Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Dentalna medicina, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 113,4 NS

2017./2018. – Sveučilišni diplomski studij Dentalna higijena, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 16,2 NS

12. PRILOZI

1. Prilog 1. Informacije za ispitanike/skrbnike
2. Prilog 2. Pristanak obaviještene osobe/skrbnika
3. Prilog 3. TMP-PROBIR BOLI
4. Prilog 4. DK-Upitnik o simptomima
5. Prilog 5. Demografski podaci
6. Prilog 6. Ljestvica stupnjevanja kronične boli, verzija (GCPSV) 2.0
7. Prilog 7. Ljestvica ograničenja funkcija čeljusti (JFLS) - 20
8. Prilog 8. Upitnik o zdravlju pacijenta (PHQ) – 15: tjelesni simptomi
9. Prilog 9. Upitnik o zdravlju pacijenta (PHQ) – 9
10. Prilog 10. Opći tjeskobni poremećaj (GAD) – 7
11. Prilog 11. Popis oralnih navika (OBC)
12. Prilog 12. Upitnik kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju – OHIP-14
13. Prilog 13. Upitnik percipiranog stresa – 10

Prilog 1. Informacije za ispitanike/skrbnike

INFORMACIJE ZA ISPITANIKE/SKRBNIKE

Zamoljeni ste za sudjelovanje u istraživanju “Osobitosti citokinskog odgovora kod pacijenata s temporomandibularnim poremećajima liječenih stabilizacijskom udlagom”.

Ovo istraživanje provodi Renata Sikora, dr.med.dent., specijalist stomatološke protetike, mob: 098 174 8326, u sklopu izrade doktorske disertacije pod mentorstvom prof.dr.sc. Martine Smolić, dr.med.

Molimo Vas da ovaj formular pročitate u cijelosti, te da prije pristanka na sudjelovanje postavite bilo koja pitanja.

Svrha istraživanja

Ovim istraživanjem ćemo pokušati odrediti ulogu stabilizacijske udlage, kao terapijskog sredstva, na razine medijatora upale, odnosno da li ona utječe na smanjenje koncentracija medijatora upale u serumu i sulkusnoj tekućini, te postoji li povezanost između koncentracija medijatora upale pronađenih u krvi i sulkusnoj tekućini. Također želimo istražiti da li stabilizacijska udlaga ima, i u kojoj mjeri, utjecaj na intenzitet boli, disfunkciju i psihosocijalni status pacijenata s bolnim temporomandibularnim poremećajima.

Specifični ciljevi istraživanja:

1. Standardnim biokemijskim analizama odrediti razine proupalnih citokina u sulkusnoj tekućini i serumu u sve 3 vremenske točke
2. Odrediti stupanj psihosocijalne disfunkcije te kvalitetu života ovisnu o oralnim zdravljem u sve 3 vremenske točke
3. Ispitati povezanost između razine citokina i ishoda liječenja u sve 3 vremenske točke
4. Ispitati povezanost između razine citokina i stupnja psihosocijalne disfunkcije u sve 3 vremenske točke
5. Ispitati povezanost razine citokina u sulkusnoj tekućini s razinom citokina u krvi u sve 3 vremenske točke
6. Ispitati povezanost razine citokina u sulkusnoj tekućini i krvi sa kvalitetom života ovisnom o oralnim zdravljem
7. Ispitati povezanost između intenziteta boli i oralnih parafunkcijskih navika
8. Ispitati čimbenike koji su značajni prediktori jačeg intenziteta boli, disfunkcije i lošijeg psihosocijalnog statusa pacijenata

Opis pretraga

Ako se dobrovoljno odlučite uključiti u ovo istraživanje, bit ćete zamoljeni da ispunite upitnike za samoprocjenu psihofizičkog stanja iz osi I i osi II dijagnostičkih kriterija za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP), upitnik kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju (OHIP-14), te upitnik o percipiranom stresu (PSS). Klinički pregled će se također vršiti prema DK/TMP kako bi se ustanovila dijagnoza temporomandibularnog poremećaja. Zatim će se izvršiti uzorkovanje sulkusne tekućine u specijalističkoj ordinaciji dentalne protetike Doma zdravlja Osječko-baranjske županije. Radi se o neinvazivnoj metodi kratkog trajanja, a izvodi se tako da se sterilnom pincetom aplicira sterilan papirnati štapić u prostor između gingive i zuba te zadrži 30 sekundi.

Zamoliti ćemo Vas da posjetite Medicinski centar Mursa u Osijeku gdje će Vam se uzeti do 4ml uzorka krvi iz vene kako bi se laboratorijskim analizama odredila koncentracija medijatora upale te genski izražaj.

Ispunjavanje upitnika, prikupljanje sulkusne tekućine i venske krvi vršiti će se na prvom pregledu prije početka terapije, te na kontrolnim pregledima jedan mjesec i tri mjeseca nakon.

Rizici i moguće neugodnosti

Rizik prilikom vađenja krvi iz vene uključuje nelagodu, mogući podljev krvi (hematom), te otečenost oko mjesta uboda. Postoji i mala mogućnost gubitka svijesti. Tijekom uzorkovanja sulkusne tekućine moguće je osjetiti blagu nelagodu.

Nova otkrića

Bit ćete obaviješteni o svim važnim novim informacijama dobivenim za vrijeme istraživanja, a koji mogu utjecati na Vašu spremnost za nastavkom sudjelovanja u ovoj studiji.

Moguća korist

Možda nećete imati koristi od sudjelovanja u ovom istraživanju, ali znanje koje će se u okviru njega steći možda će pomoći drugima. Dijagnostički i laboratorijski pregledi bit će besplatni, to jest Vi ih osobno ne plaćate.

Povjerljivost

Imate pravo na privatnost. Sve informacije koje se dobiju kroz ovo istraživanje, a mogu biti vezane uz Vaše ime, ostat će povjerljive. Bez Vašeg pristanka Vaše ime neće biti otkriveno ni u jednom izvješću ili publikaciji koji će rezultirati iz ovog istraživanja. Pojedinci uključeni u ovu studiju, kao i kvalificirani supervizori, mogu izvršiti inspekciju i kopirati Vaš zdravstveni karton ako se za tim javi potreba.

Dobrovoljno sudjelovanje

Vaša odluka o sudjelovanju u ovom istraživanju je dobrovoljna. Možete odlučiti i ne sudjelovati. Jednom kada odlučite sudjelovati u ovom istraživanju, u svakom trenutku možete povući svoj pristanak i prekinuti sudjelovanje. Ako odlučite ne sudjelovati ili prekinete sudjelovanje u istraživanju, nećete biti podvrgnuti ikakvim kaznama ili izgubiti bilo kakve pogodnosti na koje imate pravo. To neće utjecati na vaše buduće liječenje.

Zdravstvena njega i plaćanje za povrede/štete uzrokovane istraživanjem

Ako otrpate bilo kakvu fizičku ozljedu, a koja je izravni rezultat dijagnostičkih procedura, možete nazvati dr.med.dent. Renatu Sikoru na broj 098 174 8326 i dobit ćete trenutnu medicinsku pomoć. Svaka ozljeda koja je rezultat vašeg sudjelovanja u ovoj studiji bit će evaluirana i liječena u skladu s pogodnostima ili njegom na koju imate pravo.

Ako imate bilo kakva pitanja za vrijeme i nakon završetka studije, možete kontaktirati dr.med.dent. Renatu Sikoru na broj 098 174 8326.

OVAJ DOKUMENT O OBAVIJEŠTENOSTI PACIJENTA / ISPITANIKA U SVRHU DOBIVANJA PRISTANKA/SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU ODOBRILO JE ETIČKO POVJERENSTVO DOMA ZDRAVLJA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE.

MJESTO I DATUM: _____

POTPIS

Prilog 2. Pristanak obaviještene osobe/skrbnika

PRISTANAK OBAVIJEŠTENE OSOBE / SKRBNIKA

Ovim putem ja _____ pristajem na sudjelovanje u istraživanju "Osobitosti citokinskog odgovora kod pacijenata s temporomandibularnim poremećajima liječenih stabilizacijskom udlagom", koje provodi dr.med.dent. Renata Sikora. Pročitao/la sam u cijelosti formular s informacijama vezanim uz sudjelovanje u istraživanju. Dana mi je mogućnost postavljanja svih pitanja u svezi obrade. Na pitanja mi je odgovoreno meni razumljivim jezikom. Svrha i korist obrade su mi objašnjeni. Potpisom ovog obrasca suglasan/na sam s pretragama koje su potrebne.

MJESTO I DATUM: _____

VLASTORUČNI POTPIS ISPITANIKA/SKRBNIKA_____
VLASTORUČNI POTPIS ISTRAŽIVAČA

Prilog 3. TMP-PROBIR BOLI

TMP-PROBIR BOLI

1. U posljednjih 30 dana, koliko dugo je trajala bilo kakva bol u području čeljusti ili sljepoočnica na jednoj ili obje strane?

- a.– Bez boli
- b.– Bol dolazi i prolazi
- c.– Bol je stalno prisutna

2. Jeste li imali bolnu ili zakočenu čeljust kada bi se probudili u posljednjih 30 dana?

- a. - Ne
- b. - Da

3. Jesu li sljedeće aktivnosti promijenile bilo koju bolnost (bol se pogoršala ili poboljšala) u čeljusti ili sljepoočnici na jednoj ili obje strane u posljednjih 30 dana?

A.– Žvakanje tvrde ili žilave hrane

- a. - Ne
- b. - Da

B.– Otvaranje usta ili pomicanje čeljusti naprijed ili u stranu

- a - Ne
- b - Da

C. - Navike poput držanja zubi spojenima, stiskanja, škripanja zubima ili žvakanja žvakaće gume

- a. - Ne
- b - Da

D.– Druge aktivnosti kao što su pričanje, ljubljenje ili zijevanje

- a. - Ne
- b. – Da

Prilog 4. DK-Upitnik o simptomima

DK- Upitnik o simptomima

BOL

1. Jeste li ikada imali bolove u čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha na jednoj ili obje strane lica?

ne	da
☐	☐

Ako ste odgovorili NE, preskočite na pitanje 5

2. Prije koliko godina ili mjeseci su Vam počeli bolovi u čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha? _____godina_____mjeseci

3. U posljednjih 30 dana, što od navedenog najbolje opisuje bol u Vašoj čeljusti, sljepoočnici, u uhu ili ispred uha na jednoj ili obje strane?
Izaberite JEDAN odgovor.
- | | |
|--------------------------|---------------------|
| ☐ | bez bola |
| ☐ | bol dođe i prođe |
| ☐ | bol uvijek prisutna |
- Ako ste odgovorili BEZ BOLA na pitanje 3, preskočite na pitanje 5**

4. Je li koja od sljedećih aktivnosti promijenila bilo koju bolnost (bol se pogoršala ili poboljšala) u čeljusti, sljepoočnici, u uhu, ispred uha na jednoj ili obje strane u posljednjih 30 dana?

- | | ne | da |
|--|--------------------------|--------------------------|
| A. Žvakanje tvrde ili žilave hrane | ☐ | ☐ |
| B. Otvaranje usta ili pomicanje čeljusti naprijed ili u stranu | ☐ | ☐ |
| C. Navike poput držanja zubi spojenima, stiskanja/škripanja zubima ili žvakanja žvakaće gume | ☐ | ☐ |
| D. Druge aktivnosti kao što su pričanje, ljubljenje ili zijevanje | ☐ | ☐ |

GLAVOBOLJA

5. U posljednjih 30 dana jeste li imali glavobolje koje su uključivale i područja sljepoočnica?

ne	da
☐	☐

Ako ste odgovorili NE na pitanje 5, preskočite na pitanje 8

6. Prije koliko godina ili mjeseci su Vam prvi put počele glavobolje u području sljepoočnica? _____godina_____mjeseci

7. U posljednjih 30 dana, je li neka od sljedećih aktivnosti promijenila bilo koju glavobolju (pogoršala je ili poboljšala) u području sljepoočnice na jednoj ili obje strane?

- | | ne | da |
|---|--------------------------|--------------------------|
| A. Žvakanje tvrde ili žilave hrane | ☐ | ☐ |
| B. Otvaranje usta ili pomicanje čeljusti naprijed ili u stranu | ☐ | ☐ |
| C. Navike poput držanja zubi spojenima, stiskanja zubi/škripanja zubima ili žvakanja žvakaće gume | ☐ | ☐ |
| D. Druge aktivnosti čeljusti poput pričanja, ljubljenja ili zijevanja | ☐ | ☐ |

ZVUKOVI U ZGLOBU

	ne	da	D	L	ne zna
8. U posljednjih 30 dana jeste li primijetili zvukove u zglobu kada ste pomicali čeljust ili kada ste je koristili?					

KOČENJE ČELJUSTI PRI OTVARANJU

9. Je li Vam se <u>ikada</u> prilikom otvaranja usta dogodilo da Vam se čeljust zakočila, zastala ili zapela, čak i na trenutak, tako da niste mogli U POTPUNOSTI <u>otvoriti</u> usta?					
---	--	--	--	--	--

Ako ste odgovorili NE na pitanje 9, preskočite na pitanje 11

10. Je li Vam ikad prilikom otvaranja usta čeljust zapela, zastala ili se zakočila tako jako da Vam je otvaranje usta bilo ograničeno i tako da Vas je to ometalo u jelu?					
---	--	--	--	--	--

11. U posljednjih 30 dana, je li Vam se čeljust toliko zakočila, zapela ili zastala tako da <u>niste mogli otvoriti</u> U POTPUNOSTI, čak i na trenutak, a onda otkočila da ste je mogli otvoriti U POTPUNOSTI?					
---	--	--	--	--	--

Ako ste odgovorili NE na pitanje 11, preskočite na pitanje 13

12. Je li Vam čeljust trenutno zakočena ili ograničenih kretnji tako da se <u>ne može otvoriti</u> DO KRAJA?					
--	--	--	--	--	--

KOČENJE ČELJUSTI PRI ZATVARANJU

13. U posljednjih 30 dana, ako bi jako otvorili usta, je li Vam čeljust zapela, zastala ili se zakočila čak i na trenutak tako da <u>niste mogli zatvoriti</u> usta iz tog položaja?					
--	--	--	--	--	--

Ako ste odgovorili NE na pitanje 13 onda ste završili s odgovorima na ovoj stranici.

14. U posljednjih 30 dana, ako bi Vam čeljust zapela, zastala ili se zakočila u položaju otvorenih usta, jeste li morali napraviti nešto da bi zatvorili usta, uključujući odmaranje, micanje čeljusti, guranje čeljusti ili neki manevar s čeljusti?					
---	--	--	--	--	--

Prilog 5. Demografski podaci

Dijagnostički kriteriji za temporomandibularne
poremećaje

Demografski podaci

1. Koji je Vaš trenutni bračni status?

☐ u braku☐ živim kao u braku☐ rastavljen/a☐ živim razdvojeno od
životnog partnera☐ udovac/ica☐ nikada se nisam ženio/
udavala

2. Koja je Vaša nacionalnost?

☐ hrvatska☐ srpska☐ bošnjačka☐ albanska☐ slovenska☐ ostalo _____3. Koji je najviši stupanj obrazovanja koji ste
završili?☐ osnovna škola☐ srednja škola☐ započeo studij, ali nisam diplomirao☐ završen fakultet VSS☐ magisterij, doktorat

4. Koji posao trenutno obavljate? _____

Ime i prezime

Datum rođenja

Datum ispunjavanja

Telefon

Prilog 6. Ljestvica stupnjevanja kronične boli, verzija (GCPSV) 2.0

Ljestvica stupnjevanja kronične boli, verzija (GCPSV) 2.0

1. Koliko ste dana tijekom **posljednjih 6 mjeseci** osjećali bolove u području lica? _____ dana
2. Kako biste ocijenili bol u području lica **U OVOM TRENUTKU**? Koristite ljestvicu od 0 do 10, gdje je 0 „bez boli“, a 10 „najgora moguća bol“.

Bez boli

Najgora
moguća bol

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. TIJEKOM POSLJEDNJIH 30 DANA, kako biste ocijenili **NAJGORU** doživljenu bol u području lica? Koristite istu ljestvicu od 0 do 10, gdje je 0 „stanje bez boli“, a 10 je „najgora moguća bol“.

Bez boli

Najgora
moguća bol

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. TIJEKOM POSLJEDNJIH 30 DANA, kako biste ocijenili **PROSJEČNU** bol u području lica? Koristite istu ljestvicu od 0 do 10, gdje je 0 „bez boli“, a 10 „najgora moguća bol“. [To je *bol koju ste najčešće osjećali* kada ste imali bolove.]

Bez boli

Najgora
moguća bol

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. U POSLJEDNJIH 30 DANA, koliko dana Vas je bol u području lica sprječavala u obavljanju **UOBIČAJENIH AKTIVNOSTI** kao što su posao, škola, kućanski poslovi? (svaki dan = 30 dana) _____ dana

6. U POSLJEDNJIH 30 DANA, koliko Vas je bol u području lica sprječavala u obavljanju **DNEVNIH AKTIVNOSTI**?

Koristite ljestvicu od 0 do 10, gdje je 0 „bez utjecaja“, a 10 „nesposobnost provođenja ijedne aktivnosti“.

Bez utjecaja

Nesposobnost
provođenja
ijedne aktivnosti

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. U POSLJEDNJIH 30 DANA, koliko je bol u području lica ometala Vaše **REKREACIJSKE, DRUŠTVENE I RODITELJSKE AKTIVNOSTI**? Koristite istu ljestvicu od 0 do 10, gdje je 0 „bez utjecaja“, a 10 „nesposobnost provođenja ijedne aktivnosti“.

Bez utjecaja

Nesposobnost
provođenja
ijedne aktivnosti

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. U POSLJEDNJIH 30 DANA, koliko je bol u području lica ometala Vašu **RADNU SPOSOBNOST**, uključujući kućanske poslove? Koristite istu ljestvicu od 0 do 10, gdje je 0 „bez utjecaja“, a 10 „nesposobnost provođenja ijedne aktivnosti“.

Bez utjecaja

Nesposobnost
provođenja
ijedne aktivnosti

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Prilog 7. Ljestvica ograničenja funkcija čeljusti (JFLS) – 20

Ljestvica ograničenja funkcija čeljusti (JFLS) – 20

Za svaku navedenu stavku, molimo označite stupanj ograničenosti **tijekom posljednjih mjesec dana**. Ukoliko radnju u potpunosti izbjegavate jer je preteška, zaokružite "10". Ukoliko izbjegavate radnju zbog nekog drugog razloga koji nije bol ili poteškoća, ostavite polje prazno.

	Bez ograničenja										Izrazito ograničenje
1. Žvakanje žilave hrane	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Žvakanje tvrdog kruha	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Žvakanje pileline (npr. pečene u pećnici)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Žvakanje krekeri	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Žvakanje meke hrane (npr. tjestenina, konzervirano ili meko voće, kuhano povrće, riba)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Jedenje meke hrane koja ne zahtjeva žvakanje (npr. pire od krumpira, pasirane jabuke, puding, kašasta hrana)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Otvaranje usta dovoljno da se zagriže u jabuku	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Otvaranje usta dovoljno da se zagriže sendvič	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. Otvaranje usta dovoljno da možete razgovarati	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Otvaranje usta dovoljno da možete piti iz šalice	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11. Da možete gutati	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12. Da možete zijevati	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13. Da možete razgovarati	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14. Da možete pjevati	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15. Da se možete nasmijati (napraviti izraz veselog lica)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16. Da možete napraviti izraz ljutitog lica	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17. Da se možete mrštiti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18. Da se možete ljubiti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
19. Da se možete osmiejnuti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20. Da se možete jako smijati	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Prilog 8. Upitnik o zdravlju pacijenta (PHQ) – 15: tjelesni simptomi

Upitnik o zdravlju pacijenta (PHQ) – 15: tjelesni simptomiTijekom posljednja 4 tjedna, koliko Vas je smetao bilo koji od sljedećih problema?

Molim označiti kvačicom kućicu koja odgovara Vašem odgovoru.

	Bez smetnji 0	Male smetnje 1	Velike smetnje 2
1. Bol u trbuhu	☐	☐	☐
2. Bol u leđima	☐	☐	☐
3. Bol u rukama, nogama ili zglobovima (koljena, kukovi, itd)	☐	☐	☐
4. Menstrualni grčevi ili drugi problemi s mjesečnicom [samo žene]	☐	☐	☐
5. Glavobolje	☐	☐	☐
6. Bol u prsima	☐	☐	☐
7. Vrtoglavica	☐	☐	☐
8. Nesvjestica	☐	☐	☐
9. Osjećaj lupanja ili ubrzanja rada srca	☐	☐	☐
10. Ostajanje bez daha	☐	☐	☐
11. Bol ili problemi tijekom seksualnog odnosa	☐	☐	☐
12. Konstipacija (zatvor), meka stolica ili proljev	☐	☐	☐
13. Mučnina, nadutost ili loša probava	☐	☐	☐
14. Osjećaj umora ili manjka energije	☐	☐	☐
15. Problemi sna (zaspivanja)	☐	☐	☐

UKUPNI ZBROJ =

Prilog 9. Upitnik o zdravlju pacijenta (PHQ) – 9

Upitnik o zdravlju pacijenta (PHQ) - 9

Tijekom posljednja 2 tjedna, koliko često su Vas smetali sljedeći problemi? Molim označiti kvačicom kućicu koja odgovara Vašem odgovoru.

	nimalo	nekoliko dana	više od polovice svih dana	skoro svaki dan
	0	1	2	3
1. Gubitak interesa ili zadovoljstva u obavljanju stvari	☐	☐	☐	☐
2. Osjećaj potištenosti, depresije ili beznađa	☐	☐	☐	☐
3. Poteškoće zaspati ili spavati, ili predugo spavanje	☐	☐	☐	☐
4. Osjećaj umora ili manjka energije	☐	☐	☐	☐
5. Slab apetit ili prejedanje	☐	☐	☐	☐
6. Loše mišljenje o sebi – na primjer da ste neuspješni, ili da ste iznevjerili sebe ili svoju obitelj	☐	☐	☐	☐
7. Poteškoće usredotočiti se na nešto, primjerice pri čitanju novina ili gledanju televizije	☐	☐	☐	☐
8. Usporeno kretanje ili usporen govor, što su mogli primijetiti i drugi ljudi? Ili suprotno – uzvrpoljeno ili nemirno kretanje uokolo, puno više nego što je uobičajeno	☐	☐	☐	☐
9. Primisli kako bi bilo bolje umrijeti ili se nekako samoozljuditi	☐	☐	☐	☐

UKUPNI ZBROJ

Ako ste zabilježili bilo koji od problema, koliko Vam je bilo teško zbog tih problema raditi, brinuti se o stvarima kod kuće, ili se slagati s drugim ljudima?

Uopće nije	Pomalo	Vrlo	Iznimno
bilo teško	teško	teško	teško
☐	☐	☐	☐

=

Prilog 10. Opći tjeskobni poremećaj (GAD) – 7

Opći tjeskobni poremećaj (GAD) - 7

Tijekom posljednja 2 tjedna, koliko često su Vas smetali sljedeći problemi? Molim označiti kvačicom kućicu koja odgovara Vašem odgovoru.

	nimalo 0	nekoliko dana 1	više od polovice svih dana 2	skoro svaki dan 3
1. Osjećaj nervoze, tjeskobe ili da ste „na rubu“	☐	☐	☐	☐
2. Osjećaj da niste u stanju prekinuti zabrinutost ili je kontrolirati	☐	☐	☐	☐
3. Da ste previše zabrinuti zbog različitih stvari	☐	☐	☐	☐
4. Da imate poteškoća s opuštanjem	☐	☐	☐	☐
5. Da ste nemirni zbog čega ne možete sjediti mirno	☐	☐	☐	☐
6. Da se lako uzrujate ili razdražite	☐	☐	☐	☐
7. Da osjećate uplašenost kao da bi se nešto strašno moglo dogoditi	☐	☐	☐	☐
UKUPNI ZBROJ =				

Ako ste zabilježili bilo koji od problema, koliko Vam je bilo teško zbog tih problema raditi, brinuti se o stvarima kod kuće, ili slagati se s drugim ljudima?

Uopće nije bilo teško ☐	Pomalo teško ☐	Vrlo teško ☐	Iznimno teško ☐
--	---	---	--

Prilog 11. Popis oralnih navika (OBC)

Popis oralnih navika (OBC)

Tijekom **posljednjih mjesec dana**, koliko često radite svaku od slijedećih aktivnosti? Ako učestalost navika varira, izaberite veću učestalost. Odgovorite stavljanjem križića uz svako pitanje (X) i ne preskačite niti jedno pitanje.

Radnje za vrijeme spavanja		nikada	<1 noći mjesečno	1-3 noći mjesečno	1-3 noći tjedno	4-7 noći tjedno
1	Stiskanje ili škripanje zubima tijekom spavanja , kojeg ste svjesni ili Vam je netko drugi rekao					
2	Spavanje u položaju u kojem se vrši pritisak na donju čeljust (primjerice na trbuhu ili na strani)					
Radnje kada ste budni		nikada	rijetko	Ponekad	često	stalno
3	Škripanje zubima dok ste budni					
4	Stiskanje zubima dok ste budni					
5	Stiskanje, dodirivanje ili držanje stisnutih zubi kad ne jedete (to je kontakt između gornjih i donjih zubi)					
6	Zatezanje, napinjanje ili držanje stisnutih mišića bez da su zubi u kontaktu ili stisnuti					
7	Isturanje donje čeljusti naprijed ili u stranu ili zadržavanje u tom položaju					
8	Pritiskanje zuba snažno jezikom					
9	Smještanje jezika između zubi					
10	Grickanje ili žvakanje jezika, obraza ili usnica, ili igranje jezikom, obrazima ili usnicama					
11	Držanje čeljusti u čvrstom ili napetom položaju u cilju podupiranja ili zaštite čeljusti					
12	Držanje između zubi ili grickanje stvari poput kose, obične ili kemijske olovke, prstiju, noktiju, lule ili nečeg sličnog					
13	Žvakanje žvakaće gume					
14	Sviranje glazbenih instrumenata za koje se koriste usta ili čeljusti (primjerice frulica, drveni i limeni puhački instrumenti, žičani instrumenti)					
15	Podupiranje brade rukom (tako da se obuhvati rukom ili naslanja na ruku)					
16	Žvakanje hrane samo na jednoj strani					
17	Jedenje između obroka (odnosi se na hranu koja zahtjeva žvakanje)					
18	Neprekidno pričanje (primjerice održavanje nastave, prezentacija zbog prodaje, služba za korisnike)					
19	Pjevanje					
20	Zijevanje					
21	Pridržavanje telefona između glave i ramena					

Prilog 12. Upitnik kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju – OHIP-14

Upitnik kvalitete života ovisne o oralnom zdravlju – OHIP-14

Molimo označite odgovarajući broj na ljestvici od 0-4 za sljedeća pitanja.

Pitanja se odnose na probleme vezane uz zube, proteze, čeljusti, čeljusne zglobove ili usnu šupljinu tijekom posljednjih mjesec dana.

0 - nikada; 1 - gotovo nikada; 2 - povremeno; 3 - često; 4 - vrlo često

1.	Jeste li imali ili imate poteškoća pri izgovaranju riječi zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0	1	2	3	4
2.	Jeste li osjetili ili osjećate neugodan okus zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0	1	2	3	4
3.	Jeste li imali ili imate jake bolove u ustima?	0	1	2	3	4
4.	Je li vam bilo ili vam je nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0	1	2	3	4
5.	Jeste li imali osjećaj da ste stalno nekako svjesni (u podsvijesti) vaših zuba, usta, čeljusti ili vaših protetskih radoa?	0	1	2	3	4
6.	Osjećate li tjeskobu zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
7.	Smatrate li da vam je prehrana nezadovoljavajuća zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
8.	Jeste li morali prekidati obrok zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
9.	Je li vam se teže opustiti zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
10.	Jeste li se osjetili imalo neugodno zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
11.	Jeste li bili razdražljivi prema drugima zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
12.	Jeste li imali problema u obavljanju svakodnevnih poslova zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
13.	Smatrate li da vam život pruža manje zadovoljstva zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
14.	Je li vam se dogodilo da uopće ne funkcionirate zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4

Prilog 13. Upitnik percipiranog stresa – 10

Upitnik percipiranog stresa - 10

Pitanja o Vašim osjećajima i mislima tijekom prošlog mjeseca. Za svaku navedenu stavku, molim označite koliko ste se često osjećali ili razmišljali na određeni način.

U posljednjih mjesec dana, koliko često ste:		Nikad	Gotovo nikad	Katkad	Često	Vrlo često
1.	Bili uznemireni zbog nečega što se dogodilo neočekivano?	0	1	2	3	4
2.	Osjećali da ne možete kontrolirati važne stvari u Vašem životu?	0	1	2	3	4
3.	Imali osjećaj nervoze i da ste "pod stresom"?	0	1	2	3	4
4.	Imali osjećaj da ste sposobni samostalno riješiti vlastite probleme?	0	1	2	3	4
5.	Imali osjećaj da Vam sve ide kako treba?	0	1	2	3	4
6.	Imali osjećaj da ne možete izaći na kraj sa svim stvarima koje ste morali napraviti?	0	1	2	3	4
7.	Bili sposobni nositi se sa nelagodama u životu?	0	1	2	3	4
8.	Imali osjećaj da vladate situacijom?	0	1	2	3	4
9.	Bili ljuti zbog stvari koje su se dogodile, a bile su izvan Vaše kontrole?	0	1	2	3	4
10.	Imali osjećaj da se problemi nakupljaju tako jako da ih ne možete riješiti?	0	1	2	3	4

