

# Učinak amitriptilina u liječenju kroničnih temporomandibularnih poremećaja

---

**Borić Brakus, Ratka**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:671885>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-28**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ratka Borić Brakus

**UČINAK AMITRIPTILINA U LIJEČENJU  
KRONIČNIH TEMPOROMANDIBULARNIH  
POREMEĆAJA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.



UNIVERSITY OF ZAGREB  
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ratka Borić Brakus

**THE EFFECT OF AMITRIPTYLINE IN  
CHRONIC TEMPOROMANDIBULAR  
DISORDERS TREATMENT**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2018.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ratka Borić Brakus

**UČINAK AMITRIPTILINA U LIJEČENJU  
KRONIČNIH TEMPOROMANDIBULARNIH  
POREMEĆAJA**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Iva Alajbeg

Zagreb, 2018.

Istraživanje je provedeno na Zavodu za mobilnu protetiku Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: prof.dr.sc. Iva Alajbeg

Lektorica hrvatskog jezika: dr.sc. Anđela Milinović-Hrga, profesor engleskog jezika i književnosti

Lektorica engleskog jezika: dr.sc. Anđela Milinović-Hrga, profesor engleskog jezika i književnosti

Sastav povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Izv.prof.dr.sc. Tomislav Badel, predsjednik
2. Prof.dr.sc. Sonja Kraljević Šimunković, član
3. Prof.dr.sc. Asja Čelebić, član
4. Izv.prof.dr.sc. Ivan Kovačić, član
5. Doc.dr.sc. Ivana Šutej, član
6. Doc.dr.sc. Davor Illeš, zamjena

Datum obrane rada: 12. travnja 2019.

Dizertacija sadrži: 84 stranice

17 slika

24 tablice

CD

Želim zahvaliti svojim roditeljima i suprugu na stalnoj potpori i ohrabrenjima, brizi i ljubavi, bez njih ovog rada danas ne bi bilo. Veliko hvala mojoj mentorici na stručnoj i moralnoj podršci.

## SAŽETAK

Temporomandibularni poremećaji (TMP) najčešći su poremećaji žvačnoga sustava nedentalnoga porijekla. Najčešći simptom je bol u području čeljusnoga zgloba i/ili žvačnih mišića, a traje li kontinuirano šest mjeseci ili duže, postaje kronična. Cilj ove prospektivne dvostruko slijepe placebo studije bio je ustanoviti mogu li niske doze amitriptilina (triciklički antidepresiv) umanjiti kroničnu bol u pacijenata s TMP-om te ima li kronična bol utjecaja na kvalitetu života. Od sveukupno 40 uključenih pacijenata, 31 (prosječne dobi 48 godina) je završio istraživanje. Dijagnoza kroničnog TMP-a postavljena je pomoću dijagnostičkoga kriterija za istraživanje temporomandibularnih poremećaja. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije skupine: ispitanici ispitne skupine primali su 25 mg amitriptilina, a ispitanici kontrolne skupine placebo lijek. Terapija se provodila 2 mjeseca, a mjere ishoda (bol prema VAS-skali, OHIP-14, iznosi kretnji donje čeljusti) procjenjivane su na početku te prvi i drugi mjesec od početka terapije. Vrijednosti VAS-a bile su značajno niže u obje skupine nakon 2 mjeseca (ispitna skupina  $P < 0,001$ ; kontrolna skupina  $P = 0,009$ ). Ukupan postotni pad vrijednosti VAS-a u odnosu na početne vrijednosti u ispitnoj skupini iznosio je 63,3 %, a u kontrolnoj skupini 16,2 %. Kvaliteta života procjenjivana OHIP-14 upitnikom značajno je poboljšana u ispitnoj skupini ( $P < 0,001$ ) dok u kontrolnoj skupini promjena ukupnog OHIP-a nije bila statistički značajna ( $P = 0,184$ ). Nakon 2 mjeseca iznos bezbolnoga otvaranja usta povećao se za 20,5 % u ispitnoj skupini, a u kontrolnoj skupini taj je iznos povećan za 3,22 %. Zaključno, amitriptilin može umanjiti kroničnu bol u pacijenata s TMP-om, ali ju ne može u potpunosti ukloniti. Amitriptilin značajno utječe na poboljšanje mandibularne dinamike i kvalitete života u pacijenata s kroničnim TMP-om.

Ključne riječi: temporomandibularni poremećaj, amitriptilin, kvaliteta života, kronična bol.

## **SUMMARY**

### **Objective of work**

Temporomandibular disorders (TMD) are most common orofacial pain conditions of non-dental origin. It is not a unique diagnosis, but a group of various problems which manifest by similar symptoms. The most frequent symptom of TMD is pain, usually located in the masticatory muscles and/or temporomandibular joint. When this pain lasts for 6 months or longer, it becomes chronic and can thereby significantly affect normal daily functioning of an individual. Considering the fact that the effects of changes at the central nervous system level can play a role in the etiology of chronic painful conditions, in treatment of these disorders it would be justified to use drugs with systemic effects, e.g. anti-depressants. The purpose of this study was to determine whether amitriptyline (tricyclic antidepressant) can reduce chronic pain in patients with temporomandibular disorder, and if so, for how long. Also, it sought to determine if amitriptyline affects patients' functional limitations and whether it can improve/positively affect the quality of life.

### **Materials and Methods**

The study encompassed 40 test subjects and ended up with 31 of them, with average age of 48 years ( $\pm 18.43$  years). The diagnosis of chronic TMD was set using a diagnostics criteria for the research of temporomandibular disorders (RDC/TMD protocol). Study was conducted as a prospective double-blind placebo study. Patients were randomly divided in two groups: test subjects in the first group received 25 mg of amitriptyline, while test subjects in the control group received a placebo. Treatment was applied during a period of 2 months, while resulting parameters (pain per VAS, OHIP 14, amount of movement of the mandibula, presence/existence of deviation / deflection, joint sounds) have been assessed at check-ups undertaken in first and second month starting from therapy commencement.

### **Results**

Results of this research have shown significant pain reduction after two months in both test groups (amitriptyline group  $P = 0,001$ , control group  $P = 0,009$ ), with significant difference appearing between groups after 2 months of therapy, in favour of the amitriptyline group. Pain was not completely removed, but was reduced by 63.3 % in amitriptyline group versus



control group in which reduction of pain was only 16.2 %. Life quality was assessed using the OHIP-14 questionnaire which contains 7 subgroups of questions. After 2 months of therapy, in all questionnaire subgroups there was a significant improvement of quality of life in favour of the amitriptyline group. The overall OHIP value was reduced by 67.85 % in amitriptyline group (P 0,001), and there was no such difference in control group (P=0,184). After 2 months of therapy, subjects of amitriptyline group had 20.5 % greater painless jaw opening versus control group in which improvement was greater for 3.22 %.

Key words: temporomandibular disorder, amitriptyline, quality of life, chronic pain

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Temporomandibularni poremećaji .....	2
1.1.1. Tipovi i podjela temporomandibularnih poremećaja .....	2
1.2. Prevalencija temporomandibularnih poremećaja .....	5
1.3. Organizacija živčanoga sustava .....	6
1.3.1. Neuron .....	6
1.3.2. Sinapsa.....	7
1.3.3. Prijenos podražaja do središnjega živčanoga sustava .....	8
1.3.4. Senzorički receptori žvačnoga sustava i anatomija putova za prijenos boli .....	9
1.3.5. Prijenos podražaja trodijelnim živcem ( <i>nervus trigeminus</i> ) i put boli orofacijalne regije .....	11
1.4. Bol .....	12
1.4.1. Akutna bol .....	13
1.4.2. Kronična bol.....	13
1.4.3. Organska bol.....	14
1.4.4. Psihogena bol.....	15
1.5. Silazni inhibicijski sustav .....	15
1.5.1. Načini modulacije boli.....	16
1.5.2. Periferna i središnja senzitivizacija .....	17
1.6. Utjecaj boli na kvalitetu života .....	18
1.7. Liječenje temporomandibularnih poremećaja .....	18
1.7.1. Kognitivno-bihevioralna terapija.....	18
1.7.2. Farmakološka terapija .....	19
1.7.3. Fizikalna terapija .....	21
1.7.4. Okluzijske udlage .....	21
1.8. Svrha rada .....	22
2. ISPITANICI I POSTUPCI.....	23

2.1. Ispitanici .....	24
2.2. Protokol istraživanja.....	26
2.3. Statističke metode .....	27
3. REZULTATI.....	28
4. RASPRAVA .....	49
5. ZAKLJUČAK .....	60
6. LITERATURA.....	63
7. ŽIVOTOPIS .....	81

## **1. UVOD**

## **1.1. Temporomandibularni poremećaji**

Temporomandibularni poremećaji (TMP) najčešći su poremećaji nedentalnoga porijekla u žvačnom sustavu. Zahvaćaju čeljusni zglob ili žvačne mišiće, a ponekad se određeni znakovi i simptomi pojavljuju na objema anatomskim strukturama. Česti su u općoj populaciji, ali liječničku pomoć zbog znakova i simptoma TMP-a traži svega 3,6 do 7 % osoba. Najčešći subjektivni simptomi i klinički znakovi zbog kojih pacijent dolazi u stomatološku ordinaciju jesu bol ili osjetljivost u području žvačnih mišića i/ili temporomandibularnoga zgloba, ograničenje kretanja donje čeljusti, najčešće otvaranja, te zvukovi u zglobu. Prema nekim istraživanjima bol u području žvačnih mišića najčešća je tegoba zbog koje pacijenti traže pomoć, a najčešći je nalaz pri pregledu pacijenta s TMP-om škljocaj zgloba (1, 2). Čest je slučaj da se osobe sa škljocajem zgloba uopće ne žale na bol. Mogućnost uspješne terapije TMP-a ovisi o trajanju poremećaja. Akutna se stanja uz pravilnu terapiju uglavnom uspijevaju uspješno sanirati, no problem je bol koja traje dulje od 6 mjeseci, čime ona prelazi u kronični poremećaj (3).

Iako su znakovi i simptomi TMP-a u literaturi dobro opisani, razlozi zbog kojih dolazi do ovih poremećaja i dalje su nepoznanica. Pretpostavlja se da na razvoj poremećaja mogu utjecati trauma, emocionalni stres, parafunkcijske aktivnosti te centralno posredovani mehanizmi (3). Okluzija, koja je prije smatrana najvažnijim etiološkim čimbenikom TMP-a, a još je uvijek predmetom mnogih rasprava, nije se pokazala utjecajnim čimbenikom u nastanku i razvoju TMP-a u priznatim znanstvenim istraživanjima.

### **1.1.1. Tipovi i podjela temporomandibularnih poremećaja**

Postoje različiti klasifikacijski sustavi temporomandibularnih poremećaja. Dvije vodeće udruge, Američka akademija za orofacijalnu bol (AAOP) i Međunarodni RDC/TMD konzorcij (engl. *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*), nastojale su ujednačiti klasifikacijske sustave za poremećaje žvačnih mišića i temporomandibularnoga zgloba da bi svugdje u svijetu dobile jednake kriterije za dijagnozu TMP-a.

Prema klasifikaciji Američke akademije za orofacijalnu bol u poremećaje žvačnih mišića ubrajaju se mišićna bol (koja obuhvaća lokalnu mialgiju, miofascijalnu bol, odraženu miofascijalnu bol, miozitis, spazam, tendinitis), kontraktura, hipertrofija te neoplazma žvačnih mišića (4). U tu skupinu uključeni su i poremećaji pokreta (orofacijalna diskinezija i

oromandibularna distonija) te mišićna bol koja se može pripisati sistemskim poremećajima (središnje posredovana mialgija i fibromialgija). Prema AAOP-u poremećaji temporomandibularnoga zgloba dijele se na bol zgloba, poremećaje zgloba (poremećaji diska, poremećaji hipomobilnosti, poremećaji hiperomobilnosti), bolesti zgloba (degenerativne i ostale bolesti zgloba), frakture te kongenitalne poremećaje.

Prema Dijagnostičkom kriteriju za istraživanje temporomandibularnih poremećaja (DKI/TMP) (engl. RDC/TMD) dijagnoza i podjela TMP-a temelji se na kliničkim i psihosocijalnim kriterijima. Kliničke dijagnoze dijele se u tri skupine: mišićne dijagnoze (miofascijalna bol, miofascijalna bol s ograničenim otvaranjem), stanja s pomakom diska (pomak diska s redukcijom, pomak diska bez redukcije s ograničenim otvaranjem, pomak diska bez redukcije bez ograničenoga otvaranja) te promjene zgloba (osteoartritis čeljusnoga zgloba, osteoartroza čeljusnoga zgloba). U novije vrijeme uvedene su promjene zbog lakše primjene protokola u kliničkoj praksi, stoga je novi dijagnostički kriterij za temporomandibularne poremećaje (engl. DC/TMD) formiran 2014. godine. Uzimajući u obzir utjecaj središnjega živčanoga sustava na percepciju i modulaciju boli, Jeffrey P. Okeson (3) predložio je klasifikacijski sustav poremećaja žvačnih mišića koji uzima u obzir i fizičku i psihološku os u mehanizmima nastanka bolnih poremećaja. Prema njemu poremećaji žvačnih mišića obuhvaćaju zaštitnu mišićnu kokontrakciju, lokalnu mišićnu osjetljivost, miofascijalnu bol, miospazam, središnje potaknutu mialgiju i fibromialgiju.

Kao i dva već spomenuta klasifikacijska sustava TMP-a, što se tiče poremećaja temporomandibularnoga zgloba, Okesonova klasifikacija prepoznaje poremećaje zglobne pločice (diska) koje dijeli na pomak zglobne pločice, pomak zglobne pločice s redukcijom, pomak zglobne pločice bez redukcije. Osim toga, u poremećaje temporomandibularnoga zgloba on ubraja strukturne nepodudarnosti zglobnih površina koje mogu biti prisutne kao promjene oblika, adhezije, sublukacija i spontana dislokacija (luksacija). Kao treći u ovoj kategoriji nalaze se upalni poremećaji temporomandibularnoga zgloba (sinovitis/kapsulitis, retrodiscitis i artritis). Prepoznaje i upalne poremećaje susjednih struktura u koje ubraja temporalni tendinitis te upalu stilomandibularnoga ligamenta.

#### **1.1.1.1. Općenito o mialgiji**

Mialgija je mišićna bol koja potječe iz žvačnih mišića, a pojačava se tijekom kretanja donje čeljusti i tijekom nekih parafunkcijskih aktivnosti (primjerice nakon noćnoga škripanja

zubima). Tijekom kliničkoga pregleda žvačnih mišića moguće je palpacijom izazvati bol, a pacijenti često ne mogu potpuno izvesti kretnju (primjerice otvaranja).

Lokalna mialgija bol je mišićnoga porijekla pri kojoj pacijent potvrđuje da je bol lokalizirana isključivo na mjestu palpacije žvačnoga mišića. Za razliku od toga, bol koja se širi, ali samo u granicama palpiranoga mišića, naziva se miofascijalnom boli. Ako tijekom kliničkoga pregleda palpacija izazove bol izvan granica žvačnoga palpiranoga mišića, primjerice u području uha ili oka, radi se o prenesenoj miofascijalnoj boli.

### **1.1.1.2. Općenito o poremećajima zglobne pločice**

Tijek nastanka ovih poremećaja može se pratiti u nekoliko faza, a karakterizira ih gubitak pravilnoga položaja zglobne pločice u odnosu na kondil i zglobnu kvržicu. U početnoj fazi najprije dolazi do pomaka zglobne pločice. Opisani su posteriorni i mediolateralni pomaci, ali najčešći su pomaci anteriorno od kondila (5-9). Nema boli ni problema pri kretnji mandibule (10, 11). Do pomaka najčešće dolazi zbog izduženja retrodiskalne lamine i kolateralnoga ligamenta te se zglobna pločica pomiče iz pravilnoga položaja u odnosu na kondil (12-14).

Do pomaka zglobne pločice s redukcijom može doći ako se stražnji rub zglobne pločice još više istanji te dođe do njezina pomicanja u još anteriorniji položaj. U položaju zatvorenih usta zglobna je pločica pomaknuta prema naprijed, a pri otvaranju usta dolazi do translacije kondila po zglobnoj pločici, što klinički rezultira škljocajem. Ako se škljocaj javlja i pri zatvaranju usta, riječ je o recipročnom škljocaju. Škljocaj zgloba vrlo je čest nalaz te može biti riječ o fiziološkoj prilagodbi bez kliničkoga značenja, a mogu ga uzrokovati i nepravilnost zglobnih površina, manjak sinovijalne tekućine, deformacija diska (14-18). Ako pacijent nema drugih simptoma, liječenje nije potrebno.

Najteži je oblik poremećaja pomak zglobne pločice bez redukcije, a to je stanje u kojem je zglobna pločica trajno dislocirana i nalazi se ispred kondila. Otvaranje usta ograničeno je na šarnirsku kretnju koja iznosi 25 – 30 mm. U akutnom stanju pri otvaranju usta javlja se defleksija (skretanje mandibule u stranu pri otvaranju usta, bez vraćanja na medijalnu liniju kada su usta maksimalno otvorena) prema zahvaćenoj strani, a pacijent osjeća bol. Prelaskom u kronično stanje pacijent više ne može otvoriti usta u punom opsegu, ali uz

adekvatnu terapiju može mu se smanjiti osjećaj boli i s vremenom će moći otvoriti usta blizu normalnomu rasponu (19, 20).

### **1.1.1.3. Općenito o osteoartritisu temporomandibularnoga zgloba**

Osteoartritis je degenerativna promjena zgloba karakterizirana propadanjem i abrazijom koštanih površina te posljedičnim remodeliranjem subhondralne kosti (14, 21, 22). Zglobna pločica progresivno nestaje. Smatra se da je tijekom i razvoj poremećaja benignan (23), a do njega najčešće dolazi zbog preopterećenja zgloba. Karakteriziraju ga ograničenje pokreta mandibule i krepitacije. Kada su promjene koje se događaju na kosti aktivne, javlja se bol varirajućega intenziteta. Nakon što se koštana površina zgloba promijenila i stanje se stabiliziralo, u toj novoj promijenjenoj situaciji nastaje osteoartroza. Za razliku od osteoartritisa, osteoartroza je najčešće bez simptoma boli. Promjene kosti vide se na radiografskim slikama i često su prisutne krepitacije. Poliartritisu imaju slične simptome kao i osteoartritisu, također dolazi do degenerativnih promjena zglobnih površina, ali uzrokovane su sistemskim poremećajima. Uključuju reumatoidni artritis te juvenilni reumatoidni artritis (3).

## **1.2. Prevalencija temporomandibularnih poremećaja**

Epidemiološke studije iz 80-ih i 90-ih godina 20. stoljeća pokazale su da velik postotak osoba u općoj populaciji ima simptome temporomandibularnih poremećaja. Međutim, istraživanja toga vremena upitnih su rezultata zbog različitih metoda istraživanja. Glavni je problem bio nedostatak jedinstvenih uniformiranih dijagnostičkih kriterija upotrebljivanih za dijagnozu tih poremećaja te nedostatak terminoloških specifikacija, stoga rezultati variraju od studije do studije (24-26). Novija istraživanja daju nam ipak realnije podatke te navode pojavnost boli u temporomandibularnoj regiji u populacije starije od 18 godina koja iznosi 10 %, a dva je puta češća u žena nego u muškaraca (27, 28). Prevalencija škljocanja TMZ-a u općoj populaciji iznosi 8 – 20 %, mišićna bol javlja se u 17 %, bol TMZ-a u 4 – 10 %, a ograničeno otvaranje nalaz je koji se javlja u 4 – 9 % ispitanika (29). U istraživanju Progiante i sur. 36,2 % populacije ima simptom boli zbog temporomandibularnih poremećaja (30). U istraživanju Franco-Micheloni i sur. 30,4 % ispitanika ima neki oblik temporomandibularnoga poremećaja, od toga 25,2 % ima bolni TMP, od čega je 14,9 %



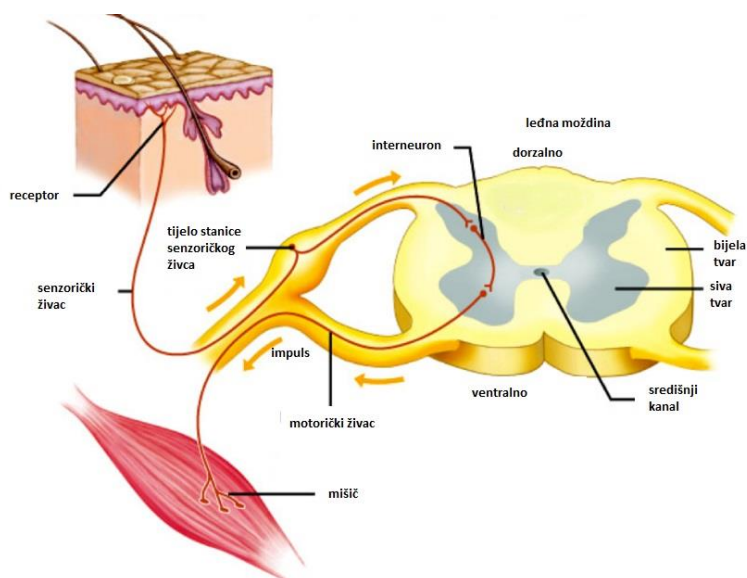
kronični bolni poremećaj (31). Zakrzewska navodi da je prevalencija orofacijalne boli samo 3 – 5 % (32), Adern i sur. navode prevalenciju od 4,9 % (33).

### 1.3. Organizacija živčanoga sustava

#### 1.3.1. Neuron

Neuron je osnovna građevna jedinica živčanoga sustava koja se sastoji od tijela živčane stanice te njezinih nastavaka: dendrita i aksona. Više neurona zajedno čini živčano vlakno. Živčane stanice, osim osnovnih staničnih djelatnosti, u metaboličkim zbivanjima proizvode kemijsku energiju koju potom pretvaraju u živčane impulse koje provode prema središnjem živčanom sustavu i od njega.

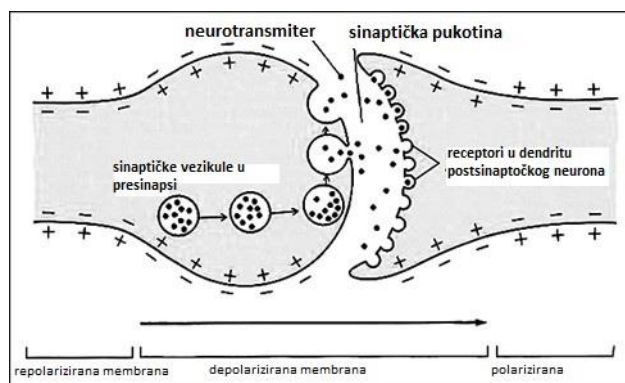
Ovisno o tome gdje se nalaze i koja im je funkcija, razlikujemo aferentne neurone koji vode živčane impulse prema središnjem živčanom sustavu. To su senzorički neuroni prvoga reda koji primaju i prenose impulse iz receptornih organa do senzoričkih neurona drugoga i trećega reda (interneurona). Interneuroni se u cijelosti nalaze u središnjem živčanom sustavu. Eferentni neuroni vode živčane impulse od središnjega živčanoga sustava prema periferiji. To su motorički neuroni koji prenose informacije mišićima i organima (34, 35) (slika 1).



**Slika 1.** Shematski prikaz prijenosa živčanoga impulsa aferentnim neuronom od receptornog organa do dorzalnoga roga leđne moždine te naredbe eferentnim motoričkim neuronom iz dorzalnoga roga leđne moždine do mišića. Slika preuzeta sa (36).

### 1.3.2. Sinapsa

Prijenos je informacije neuronima elektrokemijski i ovisi o prolazu natrija, kalija i klora kroz polupropusnu staničnu membranu. Kad je akson neaktivan, unutar njega puno je kalija, a izvana puno natrija i klora (slika 2). Razlika u rasporedu iona stvara razliku u naponu između unutarnjega i vanjskoga dijela aksona i iznosi 70 mV (u aksonu naboj je negativan, a izvan njega pozitivan). Dovoljno jak podražaj dovest će do propusnosti membrane aksona i promjene u distribuciji iona. Time naboj u aksonu nakratko postaje pozitivan. Takva se promjena zove depolarizacija i ona se širi duž aksona. Nakon toga slijedi repolarizacija kada se neuron vraća u prvobitno stanje (34, 35). Da bi se električni impuls prenio s jednoga neurona na drugi, potrebna je kemijska tvar zvana neurotransmiter. Presinaptički živčani završetci dovodnih živčanih stanica u sinaptičku pukotinu oslobađaju neurotransmitere koji na specifičnim receptorima opne postsinaptičkih neurona uzrokuju ionske i električne promjene. U različitim dijelovima središnjega živčanoga sustava različiti su neurotransmiteri. Neki neurotransmiteri djeluju ekscitacijski, drugi inhibicijski na postsinaptičku stanicu. Jedan te isti neurotransmiter može djelovati i ekscitacijski i inhibicijski na postsinaptičku stanicu, ovisno o vrsti receptora koja se na njoj nalazi. Podijeljeni su u dvije veće skupine, neurotransmitere i neuropeptide. Neurotransmiteri su manji i bržega djelovanja od neuropeptida koji su veći i izazivaju dugotrajnije promjene. Neurotransmiteri se dijele u 4 skupine s obzirom na građu. Prvu skupinu čine neurotransmiteri sastavljeni samo od acetilkolina, a oni su i najpoznatiji te jedni od najproučavanijih. Drugu skupinu čine amini (dopamin, adrenalin, noradrenalin, serotonin i histamin). Osim dopamina, koji može djelovati i inhibicijski, svi su ekscitacijski neurotransmiteri. Treću skupinu čine neurotransmiteri građeni od aminokiselina bez hidroksilne ili karboksilne grupe te građeni samo od aminokiselina kao glutamat (ekscitacijski), glicin (inhibicijski) te GABA (g-aminomaslačna kiselina, inhibicijski) i četvrta skupina koju čini dušični monoksid (37, 38). Neuropeptidi su raznovrsni proteini koji također mogu djelovati ekscitacijski i inhibicijski, ali to je češće modulacijski. Ima ih 50-ak vrsta, najpoznatiji su endorfini i encefalini, a u modulaciji prijenosa osjetnih informacija (bol) sudjeluju tvar P (djeluje kao neurotransmiter acetilkolin i serotonin) i encefalini (djeluju kao noradrenalin).



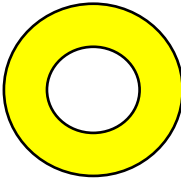
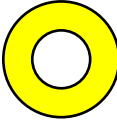
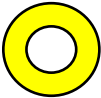



**Slika 2.** Shematski prikaz sinapse. Slika preuzeta sa (39).

### 1.3.3. Prijenos podražaja do središnjega živčanoga sustava

Informacije iz tkiva prima primarni aferentni neuron te ih prenosi preko sinapsa u leđnoj moždini na neurone drugoga reda, interneurone, a oni ih prenose do drugih interneurona u središnjem živčanom sustavu da bi informacija stigla do viših centara – moždanoga debla i kore (korteksa) gdje postoje centri za otkrivanje značenja tih impulsa. Viši centri nakon obrade i interpretacije impulsa šalju odgovor eferentnim neuronima da bi došlo do potrebnoga djelovanja. Impulsi moraju proći određene formacije mozga da bi stigli do kore. Prolaze retikularnu formaciju u moždanom deblu koja može dodatno pojačati ili smanjiti ulazak impulsa u mozak te ima velik utjecaj na bol. Talamus procjenjuje u koje će područje mozga impuls biti proslijeđen, hipotalamus koji kontrolira bazalni metabolizam i osnovne funkcije tijela kao glad i žeđ te limbičke strukture koje kontroliraju naše emocionalne aktivnosti i ponašanje. Moždana kora sadrži sve naše pamćenje i mišićne vještine. Različita područja imaju različite funkcije. Senzoričko područje prima informacije na evaluaciju, a motoričko područje koordinira mišićnu funkciju. Pretpostavlja se da u moždanu koru uđe i izađe jedna milijarda živčanih vlakana.

Osjetna aferentna vlakna ovisno o debljini i veličini mogu se podijeliti u četiri grupe, a što su vlakna deblja, impuls se brže prenosi. Razlikujemo A alfa, A beta, A delta (vlakna s mijelinskom ovojnicom) i C vlakna (bez mijelinske ovojnice) (tablica 1.). Štetni podražaji koji će dovesti do osjeta boli pretežito se prenose C vlaknima. Početna, brza bol prenosi se tanko mijeliniziranim A delta vlaknima. Ta vlakna reagiraju na mehaničke, toplinske i kemijske podražaje. Debela mijelinizirana vlakna (A alfa i A beta) ne reagiraju na algezijske tvari, štetnu vrućinu i hladnoću.

**Tablica 1.** Vrsta živčanih vlakana

Vrsta vlakna	Djelatnost	Debljina ( $\mu\text{m}$ )	Debljina - slikovno	Brzina provođenja impulsa (m/sec)
<b>A alfa</b>	Mijelinizirana motorička i aferentna osjetna vlakna za propriocepciju iz mišićnih vretena i Golgijevih tetivnih tjelešaca i zglobova, za impulse iz receptora doticaja i tlaka	13-22		80-120
<b>A beta</b>	Mijelinizirana aferentna osjetna vlakna za osjet gruba doticaja i tlaka iz mišićnih vretena i Pacinijevih tjelešaca (vibracija, natezanja vlasi)	6-12		35-75
<b>A gama</b>	Mijelinizirana aferentna vlakna mišićnih vretena	8		40
<b>A delta</b>	Tanka mijelinizirana aferentna vlakna za osjet finoga dodira i tlaka te boli i temperature	1,5-5		5-35
<b>B</b>	Tanka mijelinizirana motorička preganglijska vlakna autonomnoga živčanoga sustava	3		14
<b>C</b>	Tanka nemijelinizirana osjetna vlakna za osjet boli i temperature te motorička postganglijska vlakna	0,2-1,5		0,5-2

Podatci za izradu tablice preuzeti su iz (34, 40).

#### 1.3.4. Senzorički receptori žvačnoga sustava i anatomija putova za prijenos boli

Specijalizirane tkivne strukture povezane s osjetnim živčanim vlaknima koje se aktiviraju samo njima svojstvenom osjetnom podražaju nazivaju se senzorički receptori. Ovisno o informacijama koje šalju aferentnim neuronima, u žvačnom sustavu razlikuju se četiri osnovna tipa senzoričkih receptora: mišićna vretena, Golgijev tetivni organ, Paccinijeva tjelešca te nociceptori.

Mišićna vretena čini snop intrafuzalnih vlakana povezanih vezivnim tkivom, a nadziru kontrakciju i istežanje skeletnih mišića. Od njih kreću dva tipa aferentnih vlakana. Veća i

deblja vlakna koja brže provode impulse, alfa vlakna, kreću od središnjega područja intrafuzalnih vlakana. Manja, sporija ili beta vlakna kreću s polova vretena. Istezanjem mišića istežu se i intrafuzalna vlakna, to registriraju aferentni neuroni te podatke o tome šalju u središnji živčani sustav. Iz središnjega živčanoga sustava prema intrafuzalnim vlaknima stižu naredbe o njihovoj kontrakciji preko gama eferentnih vlakana.

Golgijev tetivni organ nalazi se u tetivama mišića i registrira napetost u njima te time i napetost mišića. Pretpostavlja se da je osjetljiviji od mišićnih vretena. Pacinijeva tjelešca smještena su u zglobovima, tetivama, periostu, tetivnim insercijama, fascijama i potkožnom tkivu, a pretpostavlja se da služe za percepciju pokreta i čvrstoga dodira.

Koža, sluznice cijeloga tijela te ostali organi sadrže receptore za štetne podražaje, nociceptore, slobodne živčane završetke tanko mijeliniziranih A delta vlakana i nemijeliniziranih C vlakana koja provode osjet boli i temperature. Nociceptori se nalaze u svim tkivima, otkud u središnji živčani sustav prenose informacije o svakom vanjskom utjecaju koji je štetan i potencijalno štetan ili je uzrokovao ozljedu tkiva. Razlikuju se tri skupine nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivne podražaje hladnoga i toploga – termosenzitivni nociceptori, drugi reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju – mehanosenzitivni nociceptori, a treći su osjetljivi na različite kemijske tvari – kemosenzitivni nociceptori. Termosenzitivni nociceptori aktiviraju se na temperaturama višima od 40 – 45 C te nižima od 5 C (41), a podražaji se provode A delta vlaknima. Mehanosenzitivne nociceptore aktivira jak pritisak, provode li se A delta vlaknima, idu brzinom 5 – 30 m/s, a provode li se nemijeliniziranim C vlaknima, brzinom od 0,3 – 1 m/s (42).

Osjet boli koji prenose A delta vlakna brži je put prijenosa kojim se prenosi oštra bol. Dolazna A delta vlakna (prvi red neurona) koja stignu u dorzalni rog leđne moždine povezuju se u jezgri proprii s drugim redom neurona te prelaze na suprotnu stranu gdje u anterolateralnom fascikulusu tvore spinotalamički put i stižu do ventralnih posterolateralnih jezgara talamusa nakon kojih završavaju u osjetnoj kori. U anterolateralnom fascikulusu nalazi se i paleospinotalamički trakt, koji sadrži sporo provodljiva vlakna, te spinohipotalamički trakt. Uloga je tih sporo provodljivih putova prijenos spore boli iz dubokih struktura. Bolne senzacije prenosi 54 % vlakana, a 46 % termalne podražaje, od čega je 37 % vrućine, a 9 % hladnoće. Nemijelinizirana C vlakna, kojih je puno više na periferiji, imaju manje direktnu putanju prema središnjem živčanom sustavu. Ulaskom u leđnu moždinu neka se povezuju u Lissaurovu traktu, neka u Rolandovoj hladetinastoj tvari s mnogobrojnim kratkim interneuronima da bi podražaj stigao u središnji živčani centar. Zbog mnogobrojnih

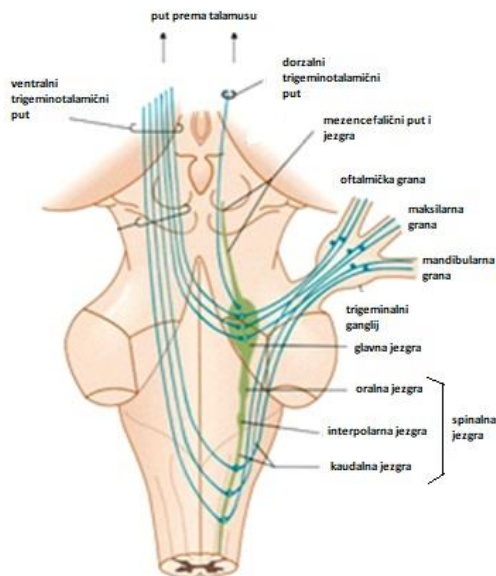
sinapsa taj je put spor. Neuron odande ulaze u spinalnu jezgru trigeminalnoga živca, koji prima podražaje iz područja glave, odakle imaju više mogućih putova. Prikapčaju se ili na interneurone prema talamusu ili retikularnoj formaciji koja ih dalje prosljeđuje prema talamusu, hipotalamusu, bazalnim ganglijima ili moždanoj kori (38). Središnji živčani sustav konstantno je bombardiran silnim informacijama. Osim o potencijalno štetnim utjecajima, senzorički ga receptori obavještavaju i o ostalim osjetima tipa njuha, okusa, sluha koji se u mozgu uspoređuju s onim što mozak već zna da bi se proizvela odgovarajuća reakcija (43, 44).

### **1.3.5. Prijenos podražaja trodijelnim živcem (*nervus trigeminus*) i put boli orofacijalne regije**

*Nervus trigeminus* mješoviti je živac jer ga izgrađuju većim dijelom osjetna, a manjim dijelom motorna vlakna. Pseudounipolarni je neuron koji ima tri senzoričke jezgre u ponsu, mezencefalonu i produženoj moždini. Iz mozga živac izlazi s lateralne strane ponsa, prelazi preko vrha piramide temporalne kosti i ulazi u posebnu šupljinu – *cavum Meckeli* gdje se smjestio senzorički polumjesečasti ganglij Gasseri u kojem se nalazi njegovo tijelo. Konkavni rub ganglija okrenut je prema natrag i u njega ulazi osjetni, jači dio debla trigeminalnoga živca, a iz prednjega konveksnoga dijela polaze tri glavne grane toga živca: n. *ophthalmicus* i n. *maxillaris*, koji su čisto senzorički, te n. *mandibularis*, koji sadrži i motorički dio koji mimoilazi ganglij i priključuje mu se poslije.

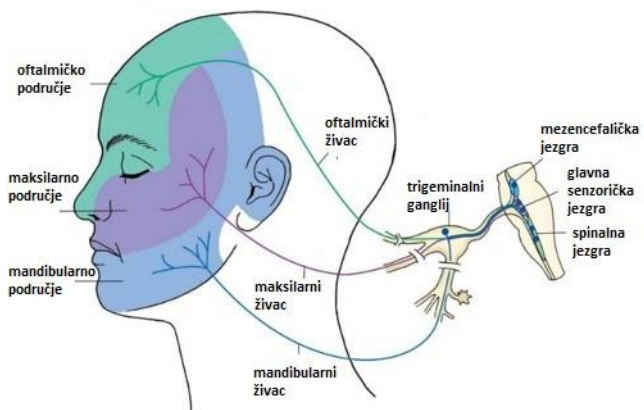
Senzorički impulsi iz područja lica i usta idu neuronima prvoga reda jednom od triju grana petoga kranijalnoga živca, trigeminalnim živcem u *ganglion semilunare Gasseri*. Iz ganglija impulsi idu u jednu od triju senzoričkih jezgara trigeminalnoga živca. Glavna ili primarna jezgra nalazi se u ponsu, mezencefalična u mezencefalonu (srednjemu mozgu) te spinalna trigeminalna jezgra u produženoj moždini. U mezencefaličnoj su jezgri tijela proprioceptivnih neurona koji primaju informacije o periodontalnom ligamentu te o kontrakciji facijalnih, orbitalnih, žvačnih mišića i jezika (38). To su jedini proprioceptivni neuroni kojima se tijelo nalazi u središnjem živčanom sustavu (SŽS) uz živce koji prenose informacije o treptanju (45). Svi ostali podražaji osjeta, pozicije, temperature i boli s lica stižu u spinalnu trigeminalnu jezgru, a iz usta u glavnu ili primarnu jezgru. Spinalna trigeminalna jezgra sastoji se od triju podjezgara: oralne, interpolarne i kaudalne. Oralna i interpolarna podjezgra primaju neka nociceptivna vlakna i to iz usta, ali ponajprije podražaje topline preko A delta te dodira preko A beta vlakana (46). Kaudalna podjezgra prima informacije većine sporih vlakana o potencijalnoj ozljedi i boli s lica (47) (slika 3, slika 4). U spinalnu

trigeminalnu jezgru stižu i podražaji preneseni interneuronima iz Lissauerova trakta te Rolandove hladetinaste tvari koji prenose podražaje C nemijeliniziranih vlakana iz cijeloga tijela. U trigeminalnim jezgrama prvi red neurona podražuje interneurone, neurone drugoga reda, koji dalje prenose podražaj do talamusa. Put je do talamusa dvojak. Dio informacija ide direktno u ventro-posteriornu jezgru talamusa. Dio informacija, najčešće slabo lokaliziranih senzacija, pa i dio informacija o boli, putuje u retikularnu formaciju, odakle se prosljeđuje u intralaminarnu jezgru talamusa (48-51). A delta vlakna manje se povezuju nego C vlakna (52, 53). Iz talamusa kreću neuroni trećega reda koji šalju podražaj u korteks i povezuju ga s bazalnim ganglijem i limbičkim sustavom te se bol prepoznaje (54). Na pristiglu bol kreira se odgovor na više razina, koordinira i šalje naredbe za motorički i autonomni sustav.



**Slika 3.** Trigeminalna jezgra.

Slika preuzeta sa (55).



**Slika 4.** Prijenos podražaja trigeminalnim živcem.

Slika preuzeta sa (56).

#### 1.4. Bol

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnom ili potencijalnom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede (57). Bol nije samo osjet već i percepcija, to jest interpretacija toga osjeta kao štetnoga. Istraživanja nisu omogućila jasno prepoznavanje receptora namijenjenih isključivo primanju bolnih podražaja.

Ne postoje živčana vlakna koja provode bol, putovi za prijenos boli, a u središnjem živčanom sustavu ne postoji centar za bol. Podražaj perifernih receptora nije početak boli, već bol podrazumijeva emocionalnu i kognitivnu obradu informacija u središnjem živčanom sustavu, zato emocije ili ponašanje imaju velik utjecaj na bol (57-59).

Bolni podražaji s kože i unutarnjih organa aktiviraju mnogo moždanih regija. Novija radiološka istraživanja mozga (računalna tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR)) otkrila su da se pri štetnim podražajima aktiviraju primarna i sekundarna somatosenzorna kora velikoga mozga, prefrontalni korteks, inzula, amigdala, talamus, kora maloga mozga te limbični dio (60-62). Pretpostavlja se da somatosenzorne kore i inzula interpretiraju tip boli (primjerice peckanje, bockanje), lokaciju i trajanje, a prefrontalni korteks i limbični dio odgovorni su za emocionalnu interpretaciju (61-63). Njihova interakcija omogućuje da emocije mijenjaju doživljaj boli djelujući na silazni inhibicijski put boli (64, 65). Za razliku od nociceptivnih impulsa, drugi osjeti, kao što su vid, sluh, njuh i dodir, aktiviraju točno određeni dio mozga. Zbog brojnih moždanih struktura uključenih u percepciju i modulaciju boli kaže se da je cijeli mozak centar za bol (42). Prema trajanju bol dijelimo na akutnu i kroničnu, prema mehanizmu nastanka na organsku i psihogenu, a s obzirom na patofiziološke karakteristike bol može biti nociceptivna i neuropatska.

#### **1.4.1. Akutna bol**

Akutna bol normalan je fiziološki odgovor tijela na kemijski, termički i mehanički podražaj, povezan s traumom ili akutnom bolesti. Povezana je s novonastalom ozljedom tkiva koja traje manje od mjesec dana. Ima biološki zaštitnu ulogu, a traje onoliko koliko je ozlijeđenom tkivu potrebno za oporavak. Uzrok je boli vidljiv i uzročnik se ne ponavlja. Neliječenje ili neuspjeh liječenja, često zbog razvoja središnje i periferne senzitivacije, pretvaraju akutnu bol u kroničnu (42).

#### **1.4.2. Kronična bol**

Kronična bol patološka je bol koja ne prestaje nakon cijeljenja tkiva ili liječenja bolesti. Može postojati neovisno o uzroku boli. Do nje dolazi zbog patoloških promjena u somatskim strukturama i organima ili oštećenjem perifernoga i središnjega živčanoga sustava, čime je otporna na medikaciju (42, 66).



### **1.4.3. Organska bol**

Organsku bol po uzroku dijelimo na:

- nocicepcijsku somatsku i visceralnu bol
- neuropatsku bol.

#### **1.4.3.1. Somatska bol**

Somatska bol nastaje podraživanjem perifernih nociceptora kostiju, zglobova, vezivnoga tkiva, mišića. Dobro je lokalizirana i kontinuirana, a prenose ju tanka mijelinizirana A delta i polimodalna C vlakna. Gusto su rasprostranjena u koži, potkožnom tkivu i dubokim tkivima lokomotornoga sustava. Zglobnu bol prenose podraživanjem slobodnih završetaka aferentnih vlakana u vezivnome tkivu oko zgloba te njegovih krvnih žila. Osjet boli prenesen A delta vlaknima brzo se razvija i dobro je lokalizirana štipajuća ili gnječeća bol, a bol prenesena C vlaknima sporije se razvija te je mukla, žareća ili režuća, što je već navedeno (42).

#### **1.4.3.2. Visceralna bol**

Visceralna bol nastaje ozljedom unutarnjih organa i prepoznaju je visceralni nociceptori povezani s autonomnim živčanim sustavom. U mnogim organima nema senzornih nociceptora pa nema ni visceralne boli, primjerice plućima, bubregu, jetri, stoga velika oštećenja tih organa ne dovode ni do kakva bolnoga osjeta. Gustoća visceralnih nociceptora manja je od 1 % u usporedbi s gustoćom somatskih nociceptora, ali oni u kralježničnoj moždini mogu aktivirati velik broj neurona drugoga reda (ekstenzivna divergencija u središnjem živčanom sustavu) koji se neizravno uključuju u poticanje bolnoga osjeta. Bolni su podražaji rasprostranjeni na široko područje pa je visceralna bol difuzna i slabo lokalizirajuća. Prate ju pojačani motorni i autonomni refleksi tipa mučnine, povraćanja, znojenja (42).

#### **1.4.3.3. Neuropatska bol**

Neuropatska bol nastaje kao posljedica lezije ili disfunkcije somatosenzornoga sustava. Izvor neuropatske boli različite su patološke promjene na perifernoj i središnjoj razini. Bol je kontinuirana ili paroksizmalna, paleća, iradirajuća i izrazito jaka (42).

#### 1.4.4. Psihogena bol

Psihogena bol pojava je kada intenzitet bolnoga podražaja ne odgovara objektivnim pokazateljima oštećenja. Za tu bol nema organske osnove, ali psihološki faktori mogu značajno utjecati na već postojeću fizičku bol. Postoje pretpostavke da nastaje zbog prošlih ozljeda tkiva ili manjih fizičkih smetnja koje se ne mogu otkriti rutinskim pretragama. Objašnjenja te tvrdnje obrazlažu se time da je jednom doživljena bol zapamćena u mozgu pa je se prisjeti pri nekim emocionalnim stanjima kao što su anksioznost ili depresija. Više žena pati od toga tipa boli i većina ih je nižega socio-ekonomskoga statusa. Psihogena bol u 50 – 60 % pacijenata javlja se u području glave i lica, 10 – 20 % u području prsa i abdomena, a najmanje u području udova i genitalija. Analgetski lijekovi ne pomažu (42, 51).

#### 1.5. Silazni inhibicijski sustav

Prijenos bolnih informacija može se regulirati i modulirati na različite načine. Jedan je od njih silazni inhibicijski sustav koji ima antinociceptivnu zadaću jer smanjuje lučenje ekscitacijskih neurotransmitera iz središnjih završetaka aferentnih neurona. Aktivacija srednjega mozga i produžene moždine ima dvosmjernu kontrolu nad prijenosom boli. U središtu srednjega mozga (engl. *mesencephalon*) nalazi se Silvijev akvadukt koji spaja četvrtu s trećom moždanom komorom. Siva tvar koja okružuje Silvijev akvadukt (engl. *periaqueductual gray – PAG*) prima naredbe viših moždanih centara i može aktivirati jak analgetski učinak. Uz PAG utječe i skupina neurona koja se nalazi blizu sredine produžene moždine (engl. *rostromedial medulla – RVM*) te također može omogućiti ili smanjiti bolni podražaj. Te su dvije strukture mehanizmi pomoću kojih viši moždani centri utječu na bol. Stare su studije pokazale da mikroinjekcije opioida ili električna stimulacija PAG-a ima jak antinociceptivni učinak (proces blokiranja detektiranja boli) u životinja (67, 68) i ljudi (69, 70). Novijim studijama potvrđen je njegov antinociceptivni učinak (71, 72). PAG utječe na silazni inhibicijski put boli preko RVM-a (73). RVM osim iz PAG-a prima signale i iz talamusa i noradrenalinske jezgre *locus coeruleus*. Smatra se zadnjom zajedničkom postajom u silaznoj inhibiciji boli projicirajući u stražnji rog leđne moždine i u kaudalnu trigeminalnu podjezgru (73-75). RVM uključuje serotoninske jezgre koje imaju silazni put prema leđnoj moždini te u stražnjem rogu leđne moždine izazivaju otpuštanje serotonina (76-78). Serotonin (5-hidroksitriptamine 5-HT) može imati antinociceptivno ili pronociceptivno djelovanje,

ovisno o tipu receptora koji je aktiviran. 5-HT 1A, 1B, 1D i 7 jesu antinociceptivni, a 5-HT 2A i 3 jesu pronociceptivni (79-83). Osim serotonina, i noradrenalin ima utjecaja na silazni put inhibicije boli. Katekolaminski receptori koji su posrednici noradrenalinskom i adrenalinskom djelovanju podijeljeni su u dvije glavne kategorije:  $\alpha$  ( $\alpha$  1A,  $\alpha$  1B,  $\alpha$  1D,  $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B,  $\alpha$ 2C) i  $\beta$  ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3) adrenoceptori (84).  $\alpha$  2 adrenoceptori antinociceptivni su te djeluju tako da smanjuju aktivnost intracelularne adenilciklaze pomoću G proteina te reduciraju otpuštanje podražajnih kiselina na presinaptičkim aferentnim neuronima (85, 86). Također djeluju direktno na  $K^+$  ionske kanale na postsinaptičkim neuronima sprječavajući prijenos bolnoga podražaja (84, 87), a  $\beta$  receptori pojačavaju njegovu aktivnost i djeluju pronociceptivno (88). Brojne studije na životinjama pokazale su da se kemijskom i električnom stimulacijom noradrenalinskih jezgara kao i PAG-a i RVM-a oslobađa noradrenalin u spinalnu cerebrospinalnu tekućinu, čime dolazi do antinocicepcije aktivirajući  $\alpha$ 2 receptore. Njihova aktivacija dovodi do zaustavljanja prijenosa nociceptivnih podražaja i presinaptički i postsinaptički (89-91). Spinalna administracija  $\alpha$  2 agonista dovodi do analgezije i u ljudi (92, 93). Nedavna studija na ljudima pokazala je da aktivacija RVM-a može dovesti i do centralne senzitivacije. Izvor su noradrenalina u spinalnoj tekućini neuroni iz *locus coeruleus*, noradrenalinske jezgre u mozgu koja, osim što omogućuje silazni inhibicijski put boli, kao i RVM, može biti i generator kronične boli (94).

### 1.5.1. Načini modulacije boli

Kada se u gangliju trodijelnoga živca u moždanom deblu percipira bol nižega intenziteta, aktivira se silazni inhibicijski sustav koji počne lučiti neurotransmitere, među kojima je najznačajniji serotonin. Uz serotonin djeluje i noradrenalin kao primarni medijator uklanjanja boli (95-98) pa zaustavljaju prijenos impulsa u više centre (99-102). Paralelno s njima povezivanjem neurona drugoga reda s retikularnom formacijom ona kreira prilagodbe u motoričkom i vaskularnom ponašanju i šalje naredbe, a da korteks u to nije uključen (103). Bol niskoga intenziteta tako će se riješiti na podsvjesnoj razini i neće imati nikakav utjecaj na rad korteksa i normalno funkcioniranje. Ako silazni inhibicijski sustav ne djeluje, korteks i ostali dijelovi središnjega živčanoga sustava primaju podražaje koje tumače kao bol, a da štetni podražaj uopće ne postoji (3). Još je jedan način modulacije boli da se paralelnom inervacijom debelih A alfa vlakana (koja provode osjete proprioceptora) zatomi podražaj boli

C vlakana. Podražaj osjeta prikrit će podražaj boli (104). Ako se ukloni podražaj A alfa vlakana, bol će se percipirati. Tako funkcionira i transkutana električna nervna stimulacija (TENS). Konstantnom stimulacijom debelih živaca ispod praga boli, pokraj mjesta ozljeda, bolni podražaj neće stići do korteksa, ali čim stimulacija prestane, bol se najčešće vraća.

Kada bolni podražaj perzistira, podraži neurone trećega reda te razni dijelovi središnjega živčanoga sustava percipiraju bol, aktiviraju se noradrenalinski i serotoniniski putovi uklanjanja boli. Inhibiraju prienos bolnoga podražaja na sinapsama neurona prvoga i drugoga reda, a to je u *subnucleus caudalis* ili stražnjemu rogu leđne moždine posredstvom endogenih opioida kao gama-aminomaslačne kiseline (GABA- *gama- aminobutyric acid*) i drugih inhibicijskih aminokiselina. Lučenje tih inhibicijskih aminokiselina pojačano je i u raznim stresnim situacijama za organizam poput straha, depresije i anksioznosti (105). Mozak šalje naredbe i za promjenom u motoričkom i autonomnom središnjem sustavu stimulirajući motoričke jezgre svih kranijalnih živaca da bi promijenio ponašanje i umanjio bol (106-108).

### 1.5.2. Periferna i središnja senzitivizacija

Ako u središnji živčani sustav duže i konstantno stižu impulsi o boli, on više ne može inhibirati bol. Najprije periferno, a zatim centralno dolazi do promjena, to jest senzitivizacije. Periferno se snizi prag podražljivosti živaca zbog djelovanja raznih upalnih molekula na nociceptivne receptore. Njihovo otpuštanje djeluje i na ostale receptore, čime su veća područja osjetljivosti, a bol mogu izazvati i nebolni podražaji (52, 53, 109). Povećanje podražljivosti neurona drugoga reda, izazvano ponavljanom aktivnošću, odnosno učestalim ulaskom informacija s periferije, dovodi do središnje senzitivizacije. Neuroni drugoga reda osjetljiviji su i propusniji otpuštanjem raznih neurotransmitera s C vlakana i glutamata s A delta vlakana prvoga reda neurona (110). Kada dođe do središnje senzitivizacije, A beta neuroni koji dovode podražaje osjetilnih receptora interpretiraju se kao bol jer konvergiraju sa senzitiviziranim neuronima u jezgrama *subnucleus oralis* i *interpolaris* (111, 112) te se aksonima povežu nociceptivnom laminom (113-115) Rexedove lamine. Održavanje središnje senzitivizacije pri kroničnoj boli zahtijeva minimalan nociceptivni podražaj (46, 115). U pacijenata se može razviti fenomen alodinije, osjet boli na podražaje koji inače ne uzrokuju bol, ili fenomen hiperalgezije, to jest pretjerani osjet boli na inače blaže bolne podražaje. Izrazito je bitno reagirati pri pojavi akutne boli jer dođe li do središnje senzitivizacije koja se čvrsto uspostavila, teško ju je umanjiti i ukloniti.

## **1.6. Utjecaj boli na kvalitetu života**

Utjecaj kratkotrajne akutne boli na ponašanje pacijenta razlikuje se od dugotrajne kronične boli. Pri akutnoj boli pacijent traži brzo rješenje problema, lijek koji bi mogao djelovati na uzrok. Niske je tolerancije na bilo kakve senzorne smetnje koje bi ga mogle „iritirati“, primjerice na buku. Prosudba mu može biti upitna te se teže koncentrira. Pri kroničnoj boli pacijent je anksiozan, nesiguran u svoju budućnost. Boji se onesposobljenosti, čak i smrti, te hoće li bol uopće ikada nestati jer ako se bol nekim liječenjem i ukloni, to je kratkotrajno. Jaki analgetski lijekovi mogu smanjiti mogućnost koncentracije. Početno stanje nevjerice prelazi u strah i depresiju te prihvatanje života s ireverzibilnim promjenama te pacijenti osjećaju kao da su onesposobljeni za normalan život. Kod pacijenata s kroničnom boli uočava se povećana povučенost te veća razina introspekcije. U starijih muškaraca uočena je povezanost kroničnih bolnih stanja i samoubojstava. Nošenje s tim problemom ovisi o karakteru osobe (51).

## **1.7. Liječenje temporomandibularnih poremećaja**

S obzirom na nejasnu etiologiju, liječenje TMP-a mora se temeljiti na simptomatskom, reverzibilnom pristupu. U većine pacijenata konzervativnim se terapijskim metodama mogu uvelike olakšati simptomi. One uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju (podučavanje pacijenata tehnikama opuštanja i nošenja sa stresom, povećanje svijesti pacijenata o postojanju poremećaja), *biofeedback* metode, fizikalnu terapiju te različite vrste pomagala, tzv. okluzijske udlage. Uz sve navedeno, farmakoterapija dobiva na važnosti posebno kada bol postaje kronična te kada sve što možemo učiniti jest umanjiti bol i povećati kvalitetu života (116-119).

### **1.7.1. Kognitivno-bihevioralna terapija**

Prvi je korak prema izlječenju pronalaženje uzroka te njegovo uklanjanje. Kako u slučaju TMP-a uzrok gotovo uvijek ostaje nepoznat, svrha je podučiti pacijenta o poremećaju od kojega pati te mu pomoći da se nosi s njime. Pri tome se poseban naglasak stavlja na učenje vještina samopomoći. Motiviranost pacijenta te volja da si sam pomogne ključne su za uspjeh ove terapije. Odmaranje bolnih mišića i ograničenje funkcije ispod granice boli

muskuloskeletnomu sustavu omogućit će se vrijeme za oporavak te time umanjiti problem (116). Važno je osvijestiti pacijenta o postojanju određenih parafunkcijskih navika jer će ih tada moći lakše kontrolirati. Uputno je izbjegavati žvakanje tvrde hrane, žvakaćih guma, zijevanje i pjevanje. Pacijenti s TMP-om često nisu svjesni povezanosti toga problema s emocionalnim stresom, a upravo je svijest o mogućoj povezanosti stresa s pojačanom mišićnom aktivnosti važna za uspjeh liječenja. Stoga je liječnik dužan savjetovati pacijenta da pokuša izbjeći stresne situacije koliko god je moguće. U olakšanju boli mogu pomoći topli ili hladni oblozi, pri čemu toplina može potaknuti mišićnu relaksaciju i prokrvljenost, a hladnoća ima lokalno analgetski te protuupalni učinak. Promjena životnoga stila i navika zna teško pasti pacijentima, stoga je potrebna pomoć specijalista da napravi strukturni program o potrebnim promjenama (120). Ponekad su potrebne i intervencije kao što su hipnoza, savjetovanje o životnom stilu, programi promjena navika te *biofeedback*. *Biofeedback* se sastoji od planske terapije utemeljene na teoriji da kada pacijent dobiva informacije o željenoj promjeni i ima potporu u ostvarenju te promjene, prije će do nje doći (121).

### 1.7.2. Farmakološka terapija

Najčešće korišteni lijekovi za ublažavanje boli uzrokovane temporomandibularnim poremećajima jesu: analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), benzodiazepini, mišićni relaksansi i niske doze antidepresiva. Za akutne poremećaje primjenjuju se analgetici i benzodiazepini. Nesteroidni protuupalni lijekovi i mišićni relaksansi primjenjuju se za akutne i kronične poremećaje. Triciklički antidepresivi indicirani su za kroničnu bol. Neopioidni analgetici te NSAID primjenjuju se prilikom blagih i srednje jakih akutnih bolnih poremećaja, blagih upala te postoperativno. Opioidni analgetici zbog stvaranja ovisnosti primjenjuju se samo kratkotrajno prilikom jakih bolnih poremećaja (122). Kortikosteroidi su snažni protuupalni lijekovi, ali rijetko se primjenjuju zbog svojih nuspojava. Lijek su izbora samo kod upalnih bolnih poremećaja zgloba, ali u vezi s njihovim korištenjem nema jednoznačnoga stava. Benzodiazepini su lijekovi za anksioznost koji su učinkoviti u liječenju muskuloskeletne boli te se često daju pacijentima s kroničnom boli (123-125), a mišićni relaksansi smanjuju aktivnost mišića (126). *Cyclobenzaprine* je mišićni relaksans koji umanjuje osjećaj boli (127). Velika se nada polaže u hijaluronsku kiselinu koja ima

obećavajuće rezultate za liječenje pomaka diska, dislokacije diska bez redukcije te boli i upale. Testiranja su rađena na životinjama.

### **1.7.2.1. Triciklički antidepresivi**

Triciklički antidepresivi, psihotropni lijekovi u liječenju afektivnih psihoza, neselektivni su inhibitori ponovne pohrane monoamina, serotonina i noradrenalina, iz čega proizlazi njihov izraženi terapijski učinak i u liječenju kronične boli.

Propisuju se pacijentima s kroničnom boli uz depresiju i probleme sa spavanjem (128-130). Istraživanja liječenja različitih oblika kronične boli pokazala su da amitriptilin može imati analgetički učinak, i to u dozama 7 do 15 puta nižima od onih koje su se primjenjivale za liječenje depresije (131), iako ovisno o istraživanju doze variraju od 25 do 150 mg (132, 133). Niska doza od 10 mg pokazala se učinkovitom kod glavobolja uzrokovanih mišićnom kontrakcijom te muskuloskeletne boli (132). Postoji više teorija o načinu djelovanja amitriptilina. Većina autora smatra da njegov analgetski učinak počiva na inhibiciji, to jest zaustavljanju ulaska serotonina i noradrenalina u neurone središnjega živčanoga sustava. Blokiranjem njihova povrata iz sinaptičke pukotine u presinaptički završetak pojačavaju djelovanje ovih biogenih amina na postsinaptičkim neuronima, čime se sprječava prijenos bolnih impulsa u više centre (132-136). Drugi autori smatraju da triciklički antidepresivi sami nisu dovoljni te da bi bilo bolje davati ih zajedno s endogenim opioidima (endorfin, enkefalin), ali nema dokaza koji bi to potvrdili (137). Određeni pacijenti uz kroničnu bol uzrokovanu TMP-ima imaju i depresiju ili poteškoća sa spavanjem. Postoje indicije da amitriptilin djeluje indirektno na emocionalnoj razini te smanjuje smetnje u snu produžujući fazu IV sna i smanjujući REM-fazu, stoga je manje smetnja u snu, ali nema čvrstih dokaza koji bi to potvrdili (131, 132, 134, 138). Nekoliko dvostruko slijepih studija nije pokazalo znatno smanjenje boli, ali pokazale su smanjenje stresa povezanoga s noćnim bruksizmom (139-141). Jedna je studija pokazala znatno smanjenje razine boli povezane s kroničnim temporomandibularnim poremećajima (38). U nekim istraživanjima amitriptilin se pokazao korisnim za smanjenje boli u pacijenata s postherpetičkom neuralgijom, glavoboljom (142, 143) te kroničnom mijalgičnom boli uzrokovanom temporomandibularnim poremećajima, ali ispitivanja su rađena na malom broju ispitanika (134) i bez odgovarajuće kontrolne skupine (144). Ipak, čini se da niske doze amitriptilina (deset do dvadeset puta niže od onih koje se koriste za liječenje depresije) mogu imati analgetički učinak na kroničnu bol (96, 145). Kao moguće nuspojave primjene amitriptilina opisuju se suhoća usta, smetnje srčanoga ritma,

palpitacije i glavobolja, no budući da se lijek daje u znatno nižim dozama od onih koje se uobičajeno koriste za liječenje depresije, mogućnost nuspojava proporcionalno je smanjena.

### **1.7.3. Fizikalna terapija**

Najčešći je simptom u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima mišićna ili zglobna bol. Zglobna bol često je posljedica mehaničke kompresije ili istezanja retrodiskalnoga tkiva te prenošenja stresa na hrskavične strukture, a ponekad može izazvati refleksni odgovor okolne muskulature koji se onda manifestira kontrakcijom i ograničenjem pokretljivosti donje čeljusti. Fizikalna terapija može pomoći u ublažavanju i otklanjanju muskuloskeletne boli, a provodi se s ciljem vraćanja normalne funkcije, poboljšanja koordinacije, jačanja mišićne aktivnosti i smanjenja upale. Najčešće služi kao potporna terapija uz drugi oblik liječenja. U kliničkoj praksi učinkovitima su se pokazale vježbe istezanja i relaksacije žvačnih mišića te manualne tehnike koje provodi terapeut (146-148). Ostali fizikalni oblici liječenja podrazumijevaju elektroterapiju, akupunkturu, ultrazvuk i laser, no bez obzira na njihovu čestu kliničku primjenu, premalo je znanstvenih dokaza o stvarnoj učinkovitosti ovih terapija, stoga ne možemo sa sigurnošću govoriti o njihovu pozitivnom učinku u liječenju temporomandibularnih poremećaja (149).

### **1.7.4. Okluzijske udlage**

Udlaga je pomična naprava koja prekriva okluzijske površine zuba unutar jednoga zubnoga luka, a izrađena je najčešće od akrilata. Mehanizam njezina djelovanja nije potpuno jasan (150, 151). Tradicionalno pogrešno smatralo se da je za učinkovitost udlage zaslužno mijenjanje okluzijskih odnosa i okluzijska prilagodba. Danas se zna da povećanje vertikalne dimenzije i privremena promjena položaja kondila najvjerojatnije pridonose relaksaciji mišića i smanjenju boli mišićnoga i zglobnoga porijekla.

Okluzijska se udlaga koristi za zaštitu trošenja zuba kod pacijenata koji pate od bruksizma, smanjenje boli žvačnih mišića i boli temporomandibularnoga zgloba (151-160). Istraživanja su potvrdila da tijekom nošenja udlage dolazi do smanjenja orofacijalne boli i drugih simptoma povezanih s temporomandibularnim poremećajima (150, 155, 161, 162).



Novije su studije pokazale da stabilizacijska udlaga nošena samo noću daje bolje rezultate u smanjenju boli od placebo udlage ne pokazujući pri tome ništa bolje rezultate od drugih terapija (163-167). Okluzijska udlaga treba biti napravljena tako da pokriva sve zube u čeljusti u kojoj se nosi. U protivnom može doći do komplikacije u smislu promjena u okluziji. Najčešće ju se izrađuje u položaju centrične relacije (168, 169). Pacijent treba dobiti konkretne i precizne upute o korištenju i održavanju udlage te dolaziti na redovite kontrolne preglede. Uz stabilizacijsku udlagu koja se izrađuje u položaju centrične relacije, često se koristi i protruzijska udlaga koja privremeno smješta mandibulu u protruzijski položaj. Indikacija za protruzijsku udlagu mnogo je uža te se ona primjenjuje samo za liječenje pomaka zglobne pločice s redukcijom (170).

## 1.8. Svrha rada

Kronična bol patološka je bol koja ne prestaje nakon cijeljenja tkiva ili liječenja bolesti. Pacijenti koji pate od kronične boli često su anksiozni i depresivni, a jednoznačan stav za liječenje kroničnih bolnih poremećaja ne postoji. U posljednje je vrijeme napravljeno nekoliko studija koje su se bavile konceptom opravdanosti korištenja sredstava sa sistemskim učinkom na središnji živčani sustav, primjerice antidepresiva, a iako su ohrabrujući, rezultati su daleko od dostatnih za donošenje čvrsta i jednoznačna stava.

Svrha ovoga istraživanja bila je ustanoviti može li amitriptilin (triciklički antidepresiv) umanjiti kroničnu bol u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima. Također se utvrđivalo utječe li amitriptilin na funkcijska ograničenja pacijenata i poboljšanje kvalitete života.

Pri istraživanju vodili smo se sljedećim hipotezama:

1. amitriptilin je djelotvorniji u smanjenju boli i poboljšanju mandibularne dinamike u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima u odnosu na placebo;
2. amitriptilin učinkovitije djeluje na poboljšanje kvalitete života vezane uz oralno zdravlje u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima u odnosu na placebo.

## **2. ISPITANICI I POSTUPCI**

## 2.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Zavodu za mobilnu protetiku Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te na Stomatološkoj poliklinici u Splitu. Ispitanici su odabrani među pacijentima koji su potražili pomoć zbog boli u području žvačnoga sustava.

U istraživanje su bili uključeni oni ispitanici kojima se dijagnostičkim kriterijem za istraživanje temporomandibularnih poremećaja (DKI/TMP) utvrdilo da pate od temporomandibularnih poremećaja (dijagnostičke kategorije I i II) te da imaju svakodnevnu bol najmanje 6 mjeseci, to jest da je bol kronična. Prije uključivanja u ispitivanje ispitanici su usmeno i pisano upućeni o svrsi i tijeku istraživanja te o mogućim nuspojavama lijeka korištenoga u studiji. Objašnjeno im je da je sudjelovanje dobrovoljno, da nema nikakve naknade te da u bilo kojem trenutku, ako oni tako odluče, mogu odustati. Etičko povjerenstvo Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je provođenje istraživanja. Svi ispitanici uključeni u studiju potpisali su informirani pristanak. Svi eksperimentalni postupci provedeni su u skladu s etičkim standardima Helsinške deklaracije. Svi podatci o pacijentima u pisanom su obliku i nalaze se samo kod istraživačice. Identitet pacijenata poznat je samo istraživačici i nije korišten u javne ili neke druge svrhe. U istraživanje nisu uključeni bolesnici s psihijatrijskim bolestima, neuromuskularnim bolestima, bolesnici s kardiovaskularnim smetnjama (srčani blok), pacijenti s glaukomom, urološki pacijenti, trudnice i dojilje, pacijenti s ileusom, pacijenti s poznatom netolerancijom na amitriptilin te ispitanici mlađi od 18 godina. Ispitanici kod kojih je ustanovljena bol zbog osteoartritisa temporomandibularnoga zgloba (dijagnostička kategorija III u DKI/TMP-u) također nisu uključeni u istraživanje.

Od 47 pacijenata koji su zadovoljavali kriterije istraživanja, uključeno je njih 40. Pacijenti koji su odbili sudjelovati u istraživanju kao glavni razlog naveli su da smatraju kako će im to oduzeti previše vremena. Prosječna dob ispitanika bila je 48 godina. Prospektivna dvostruko slijepa placebo studija provodila se od 2012. do 2016. godine.

Potrebna veličina uzorka procijenjena je na temelju sličnih istraživanja. Očekivana razlika u smanjenju doživljaja boli između ispitivanih skupina, uzmu li se u obzir rezultati dosadašnjih istraživanja (144), iznosi oko 20 % uz standardnu pogrešku od 15 %. Uz zadane postavke, analiza snage parametrijskih testova temeljenih na analizi varijance koeficijenta 0,8 i razini značajnosti od 0,05 pokazala je da postoji potreba za 15 ispitanika po skupini. Zbog mogućega odustajanja ispitanika tijekom istraživanja obuhvatilo se 40 pacijenata s temporomandibularnim poremećajima. Ispitna skupina (primali amitriptilin) sadržavala je

devetnaestero ispitanika, a kontrolna skupina (primali placebo) dvadeset i jednoga. Zbog odustajanja, studiju je završio trideset i jedan ispitanik, trinaestero u ispitnoj skupini, a osamnaestero u kontrolnoj skupini. Razlozi odustajanja pacijenata bili su glavobolja, osjećaj nelagode ili nevoljkost za dolascima na kontrole. Da bi se utvrdilo pate li ispitanici od temporomandibularnih poremećaja, uzeta je anamneza te je obavljen klinički pregled pacijenta protokolom DKI/TMP. Taj se protokol sastoji od dvaju dijelova: os I te os II. Os I sadrži obrasce i specifikacije za kliničko fizikalno ispitivanje pacijenta te grupira najčešće oblike temporomandibularnih poremećaja u tri dijagnostičke skupine (mišićni poremećaji, pomaci diska i ostala stanja zgloba), a os II istoga protokola povezana je s boli te uključuje podljestvice somatizacije i depresije i upitnik sa sedam točaka za stupnjevanje izraženosti kronične boli kojim se procijenilo pati li pacijent od depresije. Sve je više podataka o tome da u pacijenata s kroničnom boli postoji nesposobnost (engl. *disability*) i hendikep za normalno obavljanje svakodnevnih obveza. Kako bi se procijenio utjecaj boli na svakodnevni život naših ispitanika, korišten je upitnik koji se koristi za procjenu utjecaja oralnoga zdravlja na kvalitetu života (engl. *Oral health related quality of life – OHRQoL*). Upitnik se sastoji od 49 pitanja (engl. *OHIP-49 Oral Health Impact Profile*) podijeljenih u 7 skupina, a u ovom je istraživanju korištena skraćena verzija koja ima 14 pitanja, OHIP-14. Svako od 7 skupina posvećena su po dva pitanja: funkcionalna (tjelesna) ograničenja, tjelesna bol, psihološka nelagoda, fizička (tjelesna) nesposobnost, psihološka nesposobnost, socijalna nesposobnost te hendikep (171-174).

Za kvantificiranje boli korištena je vizualno analogna skala (VAS), linija duljine 100 mm na čijim su se krajevima nalazili tekstualni podatci koji označavaju ekstreme boli. Lijevo kraj crte predstavljao je stanje bez boli, a desno je predstavljao stanje najjače boli koju osoba može zamisliti. Strana VAS-e okrenuta ispitaniku bila je nijansirana od najsvjetlije (lijevo, bez boli) do najtamnije crvene (desno, najjača bol), a strana okrenuta istraživaču imala je brojeve.

Ispitanik je pokazao jačinu boli koju je osjećao u tom trenu u položaju mirovanja po intenzitetu boje koji mu se činio prikladnim.

U studiji se koristila tableta tricikličkoga antidepresiva amitriptilina od 25 mg te tableta njoj identična izgleda bez ikakva aktivnoga sastojka – placebo lijek. Da bi studija bila dvostruko slijepa, u tvornici lijekova i kozmetičkih proizvoda MAGDIS d. o. o. (adresa A. Šenoje 37, Mala Gorica, 10431 Sveta Nedjelja) izrađeni su placebo lijekovi identični 25-miligramskoj tableti amitriptilina te zapakirani u identične tamne bočice označene brojevima

(slika 5). Slučajnim odabirom pomoću računalnoga programa nepoznata istraživačici u tvornici su numerirane brojevima od 300 do 345. Istraživačica je dobila zatvoreno pismo s detaljima što koji broj bočice sadrži, a ono je otvoreno na kraju studije prilikom provedbe statističke analize.



**Slika 5.** Primjer zapakiranoga preparata

## **2.2. Protokol istraživanja**

Pacijenti su bili zamoljeni da prestanu s eventualnom terapijom (udlaga, fizikalna terapija) koju su provodili radi liječenja temporomandibularnih poremećaja dva tjedna prije početka liječenja. Za to su vrijeme pacijenti zamoljeni da se jave liječniku opće prakse da utvrdi je li potrebno obaviti pretrage kod specijalista kardiologije i oftalmologije da se provjeri imaju li srčani blok ili glaukom, što su kontraindikacije za davanje lijeka. Nakon dva tjedna učinila se početna procjena boli vizualnom analognom skalom (VAS) te su popunili OHIP-14 radi procjene kvalitete života ispitanika prije početka terapije. Prema dijagnostičkim kriterijima za temporomandibularne poremećaje (upitnik DKI/TMP, Os I) postavljena je dijagnoza TMP-a. Prema tablici slučajnih brojeva pacijenti su dobili terapiju amitriptilinom od 25 mg ili placebo lijek koji su unaprijed slučajnim odabirom zapakirani i šifrirani u

neprozirnim kutijama. Terapija se provodila tijekom 8 tjedana (2 mjeseca). Pacijenti su dolazili na kontrolne preglede četvrti (1 mjesec), osmi (2 mjeseca) i dvanaesti tjedan (3 mjeseca) nakon početka terapije. Odaziv pacijenata da dođu na kontrolu dvanaesti tjedan bio je vrlo slab pa nema dostatnih podataka. Pri svakom dolasku procjenjivala se bol prema VAS-u, iznosi kretanja donje čeljusti, postojanje devijacije ili defleksije kod otvaranja, zvukovi zgloba te kvaliteta života ovisna o oralnom zdravlju (OHIP-14). Također su bile praćene i zabilježene sve nuspojave te razlozi odustajanja tijekom terapije.

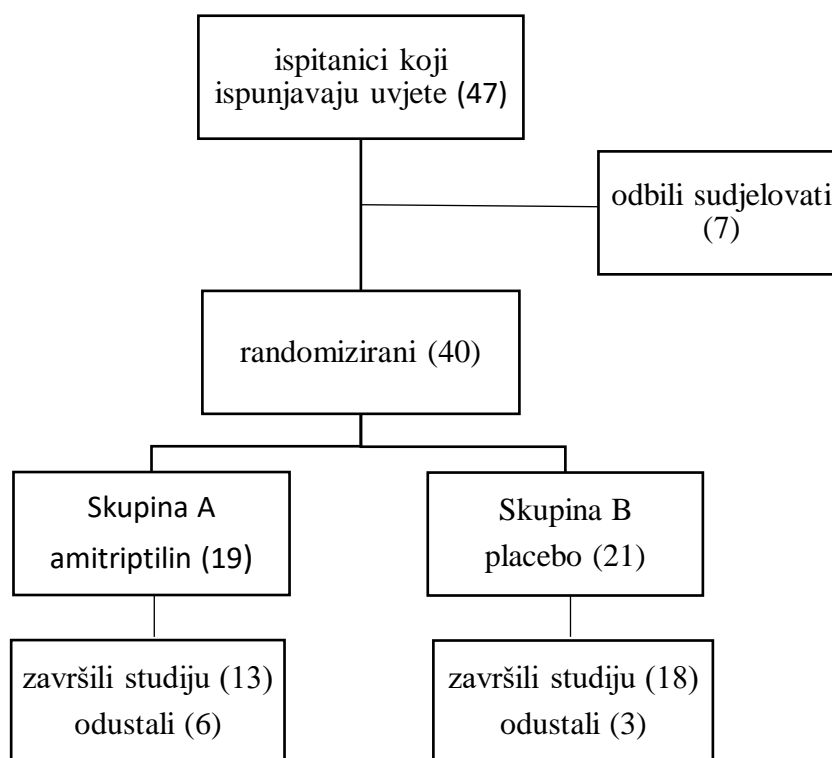
### **2.3. Statističke metode**

Podatci su prikazani tablično i grafički. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabla provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su se sukladno veličini uzorka te neparametrijskoj raspodjeli u daljnjoj analizi primijenili odgovarajući neparametrijski način prikaza podataka te neparametrijski statistički testovi. Kontinuirani podatci prikazani su kroz medijane i interkvartilne raspone te aritmetičke sredine, standardne devijacije radi usporedbe s dostupnim literaturnim podacima. Razlike između ispitivanih skupina u kvantitativnim vrijednostima za pojedinu vremensku točku analizirane su Mann-Whitney U testom te prikazane Box i Whiskerovim plotovima (standardni prikaz: vrijednosti iznad najmanja vrijednost, 25. centila, medijan, 75. centila, najveća vrijednost). Outlieri (vanjske vrijednosti na Box i Whiskerovim plotovima) definirani su kao vrijednosti koje odstupaju najmanje 1,5 interkvartilnoga raspona. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su  $X^2$  testom. Razlike u dinamici vrijednosti između prvoga i zadnjega mjerenja za svaku ispitivanu skupinu analizirane su Friedmanovim testom. Koristio se i Fisherov egzaktni test kojim su se analizirale razlike u učestalosti pojedinih promjena.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. U analizi je korištena programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 24.0.0.1 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

### **3. REZULTATI**

Od sveukupno 40 pacijenata uključenih u istraživanje, devetero je odustalo. Trideset i jedan ispitanik (13 u skupini s amitriptilinom, 18 u skupini s placebo) završio je istraživanje, što je prikazano na slici 6.



**Slika 6.** Izbor i distribucija sudionika istraživanja

**Tablica 2.** Razlike u dobnj raspodjeli između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Placebo	18	48,00	21,42	17,00	84,00	24,50	49,00	66,00
	Amitriptilin	13	47,92	15,44	23,00	77,00	35,00	49,50	60,25

	Mann-Whitney U	Z	P
Dob (godine)	78,000	0,000	0,999

Tablica 2 prikazuje razlike u dobnim karakteristikama ispitne (amitriptilinske) i kontrolne (placebo) skupine. Nisu zabilježene značajne razlike prema dobi ( $P=0,999$ ) te možemo tvrditi da su i ispitivana i kontrolna skupina dobnj ujednačene.



**Tablica 3.** Razlike u klasifikaciji nesposobnosti između ispitivanih skupina (gledajući kvantitativne vrijednosti): Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
Rezultat nesposobnosti	Placebo	18	42,22	34,83	0,00	100,00	10,00	41,67	72,50
	Amitriptilin	13	37,44	26,57	0,00	90,00	18,33	33,33	56,67
Karakterističan intenzitet boli (CPI)	Placebo	18	76,67	16,01	50,00	100,00	62,50	81,67	87,50
	Amitriptilin	13	68,21	15,91	30,00	90,00	58,33	70,00	81,67

	Mann-Whitney U	Z	P
Rezultat nesposobnosti	106,500	-0,423	0,673
Karakterističan intenzitet boli (CPI)	83,000	-1,366	0,172

Ako kategoriziranje nesposobnosti gledamo kao kvantitativnu vrijednost (tablica 3), nisu nađene značajne razlike između ispitne i kontrolne skupine. S obzirom na to da su ispitanici na pitanja o nesposobnosti u obavljanju svakodnevnih obveza odgovarali na početku istraživanja, napravljena je klasifikacija nesposobnosti za sve ispitanike zajedno, što je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4.** Klasifikacija nesposobnosti – kategorijske varijable na cjelokupnom uzorku

	N	%	
Bodovi za dane nesposobnosti	1	24	77,4 %
	2	4	12,9 %
	3	3	9,7 %
Bodovi za rezultat nesposobnosti	1	17	54,8 %
	2	8	25,8 %
	3	6	19,4 %
Stupanj kronične boli	Stupanj 1	14	45,2 %
	Stupanj 2	8	25,8 %
	Stupanj 3	5	16,1 %
	Stupanj 4	4	12,9 %

**Tablica 5.** Klasifikacija nesposobnosti – kvantitativne varijable na cjelokupnom uzorku

	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Rezultat nesposobnosti	31	0,00	100,00	13,33	33,33	66,67
Karakterističan intenzitet boli (CPI)	31	30,00	100,00	60,00	73,33	86,67

Pomoću klasifikacije nesposobnosti za obje skupine zajedno napravljen je izračun za stupanj kronične boli po formuli zadanoj u upitniku DKI/TMP. Po stupnju kronične boli možemo vidjeti intenzitet boli ispitanika te stupanj njihove onesposobljenosti. Izračun je pokazao da je 45,2 % ispitanika bilo male nesposobnosti i niskoga intenziteta boli (stupanj 1). Umjerene nesposobnosti s visokim intenzitetom boli i umjerenim ograničenjem bilo je njih 41,9 % (stupanj 2 i 3) te s visokom nesposobnosti i izrazitim ograničenjem (stupanj 4) njih 12,9 %.

**Tablica 6.** Razlike u raspodjeli rezultata OS II upitnika između ispitivanih skupina:  $X^2$  test

		Skupina			
		Placebo		Amitriptilin	
		N	%	N	%
OS II: depresija: SKUPINE	<0,535	9	50,0 %	6	46,2 %
	0,535-1,105	4	22,2 %	5	38,5 %
	>1,105	5	27,8 %	2	15,4 %
OS II: Nespecifični fizikalni simptomi (pitanja o boli uključena): SKUPINE	<0,535	11	61,1 %	6	46,2 %
	0,535-1,105	1	5,6 %	4	30,8 %
	>1,105	6	33,3 %	3	23,1 %
OS II: Nespecifični fizikalni simptomi (pitanja o boli isključena): SKUPINE	<0,535	12	66,7 %	8	61,5 %
	0,535-1,105	0	0,0 %	1	7,7 %
	>1,105	6	33,3 %	4	30,8 %

OS II: depresija: SKUPINE	$X^2$ test	1,222
	Df	2
	P	0,543
OS II: Nespecifični fizikalni simptomi (pitanja o boli uključena): SKUPINE	$X^2$ test	3,557
	Df	2
	P	0,169
OS II: Nespecifični fizikalni simptomi (pitanja o boli isključena): SKUPINE	$X^2$ test	1,431
	Df	2
	P	0,489

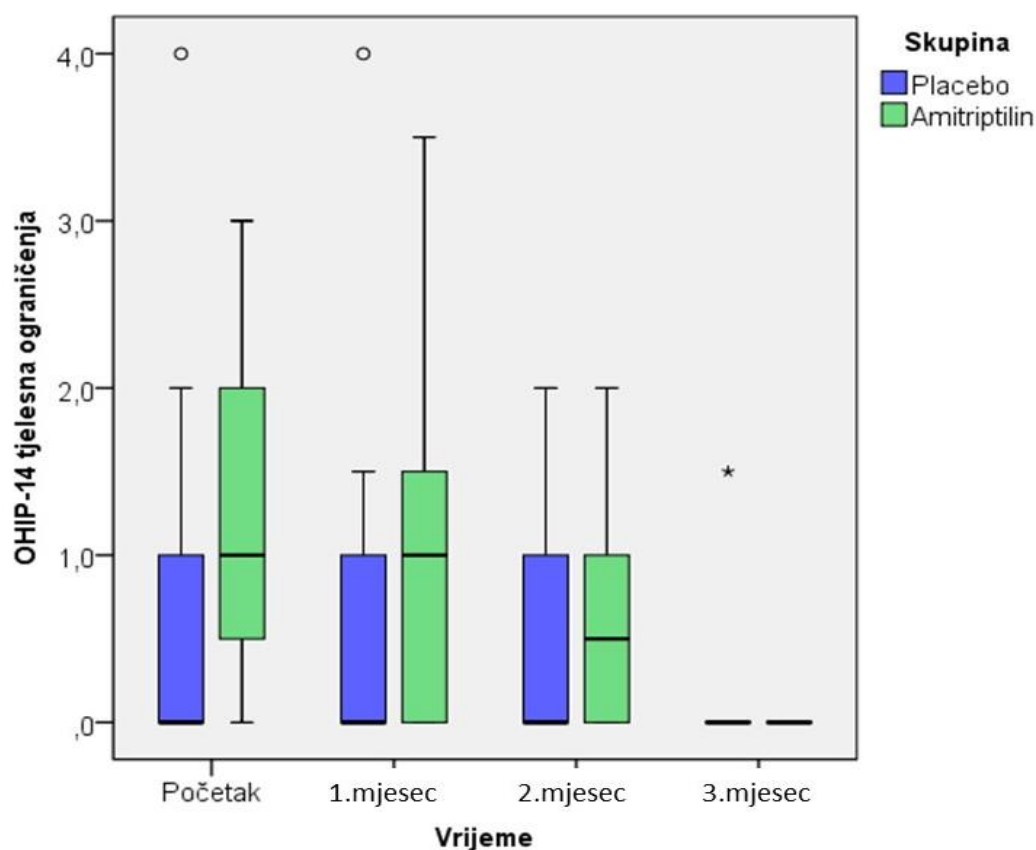
Razlike u raspodjeli rezultata OS II upitnika između ispitivanih skupina prikazane su u tablici 6. Iako je kontrolna skupina imala nešto češće izražene znakove depresije, ta razlika, kao i razlika u nespecifičnim fizikalnim simptomima, nije bila statistički značajna.

**Tablica 7.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesna ograničenja: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 tjelesna ograničenja na početku	Placebo	18	0,56	1,03	0,00	4,00	0,00	0,00	1,00
	Amitriptilin	13	1,35	0,99	0,00	3,00	0,50	1,00	2,25
OHIP-14 tjelesna ograničenja 1. mjesec	Placebo	18	0,56	1,01	0,00	4,00	0,00	0,00	1,00
	Amitriptilin	13	1,04	1,09	0,00	3,50	0,00	1,00	1,75
OHIP-14 tjelesna ograničenja 2. mjesec	Placebo	18	0,44	0,73	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00
	Amitriptilin	13	0,58	0,64	0,00	2,00	0,00	0,50	1,00

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 tjelesna ograničenja na početku	55,50	-2,57	<b>0,010</b>
OHIP-14 tjelesna ograničenja 1. mjesec	79,00	-1,62	0,105
OHIP-14 tjelesna ograničenja 2. mjesec	93,50	-1,03	0,301

Tablica 7 prikazuje razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesna ograničenja. Značajne razlike zabilježene su u prvom mjerenju te je skupina koja je primila amitriptilin imala veće vrijednosti ( $P=0,010$ ).



**Slika 7.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesna ograničenja

Na slici 7 prikazane su razlike u dinamici pojedinih vrijednosti te je razvidno da u rasponu od 2 mjeseca vrijednost OHIP-14 u tjelesnim ograničenjima značajno pada u ispitnoj skupini ( $P < 0,001$ ), a u kontrolnoj skupini vrijednosti ostaju na istoj razini ( $P = 0,810$ ), što je prikazano i u tablici 8.

**Tablica 8.** Promjena OHIP-a u skupini tjelesnih ograničenja mjerena Friedmanovim testom

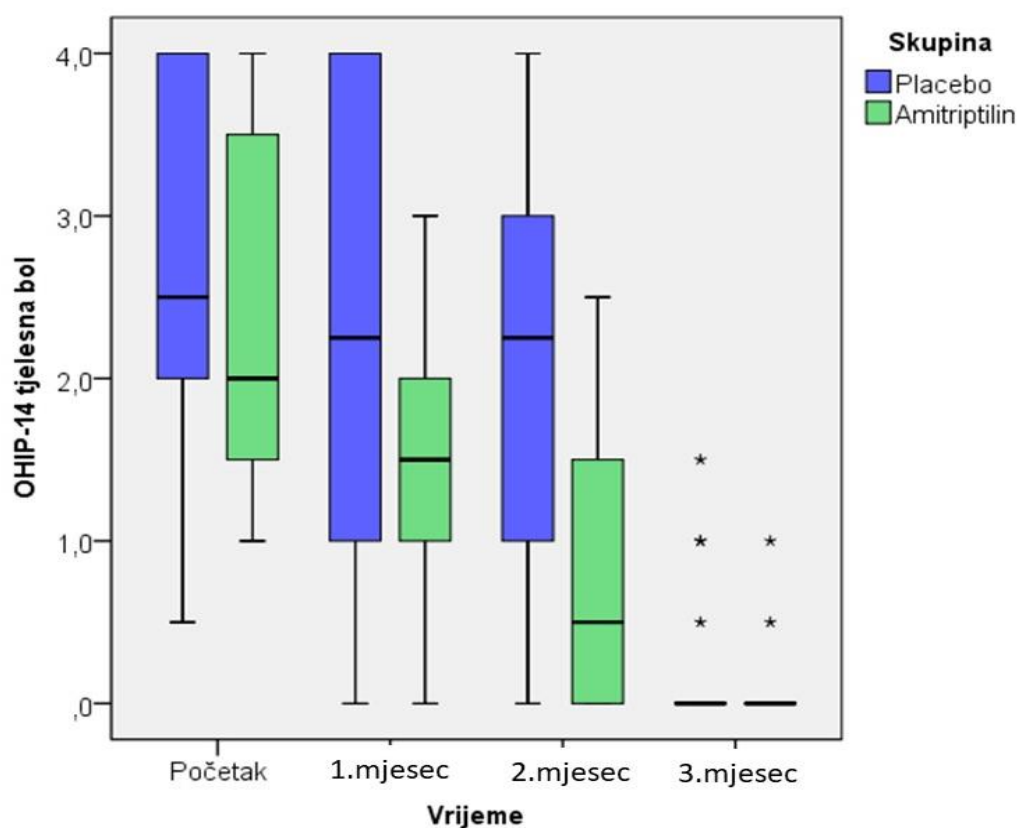
Skupina	Friedmanov test	Df	P
OHIP-14 tjelesna ograničenja	Placebo	0,42	0,810
	Amitriptilin	13,61	<0,001

**Tablica 9.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesnu bol: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 tjelesna bol na početku	Placebo	18	2,75	1,06	0,50	4,00	2,00	2,50	4,00
	Amitriptilin	13	2,35	1,13	1,00	4,00	1,50	2,00	3,50
OHIP-14 tjelesna bol 1. mjesec	Placebo	18	2,28	1,42	0,00	4,00	1,00	2,25	4,00
	Amitriptilin	13	1,46	0,99	0,00	3,00	0,75	1,50	2,25
OHIP-14 tjelesna bol 2. mjesec	Placebo	18	2,03	1,27	0,00	4,00	0,88	2,25	3,00
	Amitriptilin	13	0,85	0,92	0,00	2,50	0,00	0,50	1,50

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 tjelesna bol na početku	88,00	-1,18	0,239
OHIP-14 tjelesna bol 1. mjesec	78,50	-1,56	0,119
OHIP-14 tjelesna bol 2. mjesec	53,00	-2,59	<b>0,010</b>

Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesnu bol bile su značajne samo u vremenskoj točki nakon 2 mjeseca ( $P=0,010$ ), i to u korist ispitne skupine.

**Slika 8.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesnu bol

Na slici 8 prikazane su razlike u dinamici pojedinih vrijednosti u razdoblju od 2 mjeseca. U objema skupinama došlo je do značajnoga pada OHIP-14 vrijednosti za tjelesnu bol tijekom promatranoga razdoblja uz značajno veći pad vrijednosti u ispitnoj skupini ( $P < 0,001$ ) naspram kontrolne skupine ( $P < 0,006$ ), što je prikazano na slici 8 te u tablici 10.

**Tablica 10.** Promjena OHIP-a u skupini tjelesne boli mjerena Friedmanovim testom

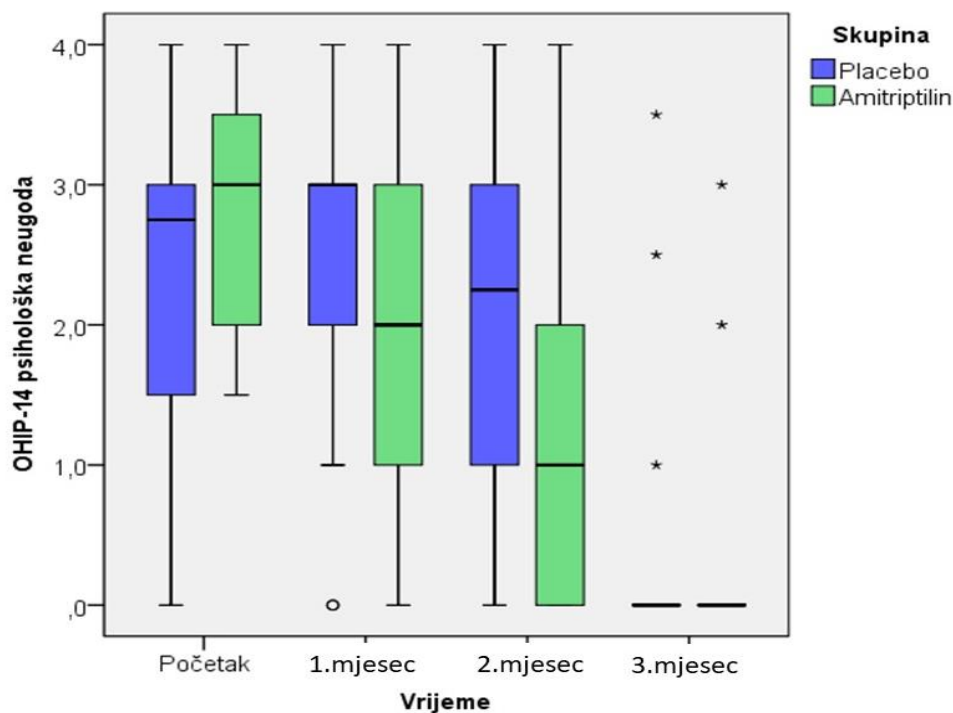
Skupina		Friedmanov test	Df	P
OHIP-14 tjelesna bol	Placebo	10,25	2	0,006
	Amitriptilin	15,59	2	<0,001

**Tablica 11.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na psihološku nelagodu: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 psihološka nelagoda na početku	Placebo	18	2,47	1,12	0,00	4,00	1,50	2,75	3,13
	Amitriptilin	13	2,77	0,75	1,50	4,00	2,00	3,00	3,50
OHIP-14 psihološka nelagoda 1. mjesec	Placebo	18	2,44	1,16	0,00	4,00	1,88	3,00	3,00
	Amitriptilin	13	2,04	1,35	0,00	4,00	0,75	2,00	3,00
OHIP-14 psihološka nelagoda 2. mjesec	Placebo	18	2,17	1,32	0,00	4,00	1,00	2,25	3,13
	Amitriptilin	13	1,27	1,27	0,00	4,00	0,00	1,00	2,25

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 psihološka nelagoda na početku	99,50	-0,71	0,477
OHIP-14 psihološka nelagoda 1. mjesec	91,50	-1,05	0,294
OHIP-14 psihološka nelagoda 2. mjesec	72,00	-1,82	0,068

Nije bilo značajnih razlika u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na psihološku nelagodu.



**Slika 9.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama s obzirom na psihološku nelagodu

Gledajući razliku u dinamici pojedinih vrijednosti u periodu od 2 mjeseca, vidi se da je došlo do značajnoga pada vrijednosti u ispitnoj skupini za OHIP 14 u podskupini psihološka nelagoda ( $P = 0,003$ ), za razliku od kontrolne skupine u kojoj nije bilo značajnoga pada vrijednosti ( $P = 0,509$ ), što je prikazano na slici 9 te u tablici 12.

**Tablica 12.** Promjena OHIP-a u skupini psihološke nelagode mjerena Friedmanovim testom

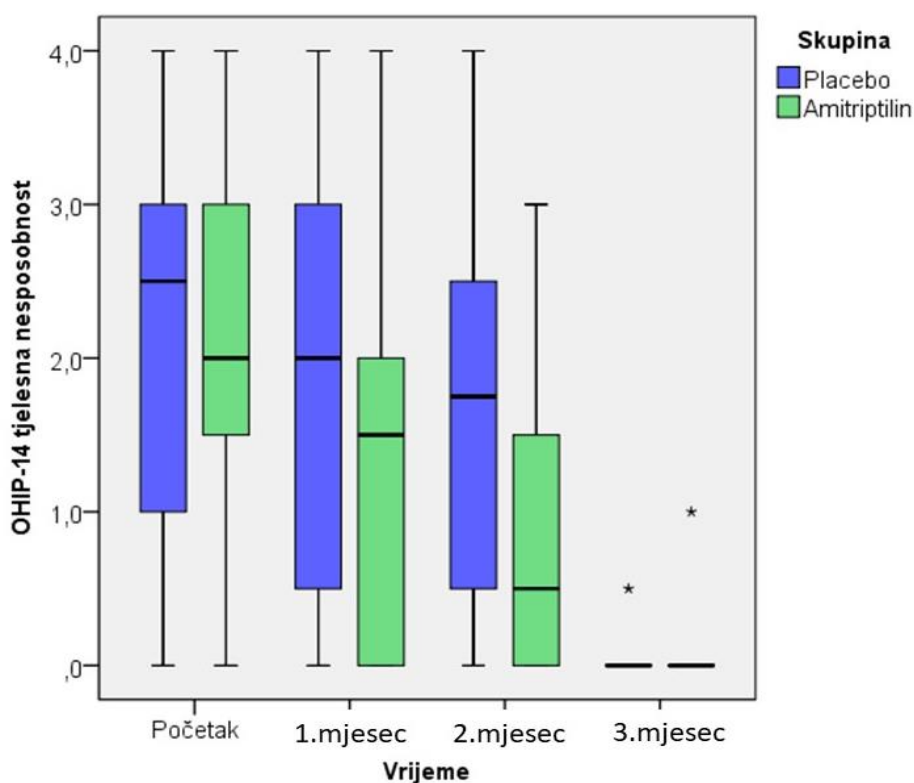
Skupina	Friedmanov test	Df	P
OHIP-14 psihološka nelagoda	Placebo	1,35	0,509
	Amitriptilin	11,76	0,003

**Tablica 13.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesnu nesposobnost: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 tjelesna nesposobnost na početku	Placebo	18	2,14	1,35	0,00	4,00	1,00	2,50	3,13
	Amitriptilin	13	2,08	1,32	0,00	4,00	1,00	2,00	3,00
OHIP-14 tjelesna nesposobnost 1. mjesec	Placebo	18	1,67	1,22	0,00	4,00	0,50	2,00	3,00
	Amitriptilin	13	1,46	1,22	0,00	4,00	0,00	1,50	2,25
OHIP-14 tjelesna nesposobnost 2. mjesec	Placebo	18	1,61	1,21	0,00	4,00	0,38	1,75	2,50
	Amitriptilin	13	0,81	0,97	0,00	3,00	0,00	0,50	1,50

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 tjelesna nesposobnost na početku	112,00	-0,20	0,840
OHIP-14 tjelesna nesposobnost 1. mjesec	102,50	-0,59	0,556
OHIP-14 tjelesna nesposobnost 2. mjesec	71,00	-1,88	0,060

Nije bilo značajnih razlika u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesnu nesposobnost.

**Slika 10.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama s obzirom na tjelesnu nesposobnost



Gledajući razliku u dinamici pojedinih vrijednosti u razdoblju od 2 mjeseca, vidi se da je u objema skupinama došlo do pada OHIP-14 vrijednosti za tjelesnu nesposobnost tijekom promatranoga razdoblja. Značajan pad vrijednosti primijećen je u ispitnoj skupini nakon 2 mjeseca ( $P < 0,001$ ), no u kontrolnoj skupini nije bilo značajnoga pada ( $P = 0,239$ ), što je prikazano na slici 10 te u tablici 14.

**Tablica 14.** Promjena OHIP-a u skupini tjelesne nesposobnosti mjerena Friedmanovim testom

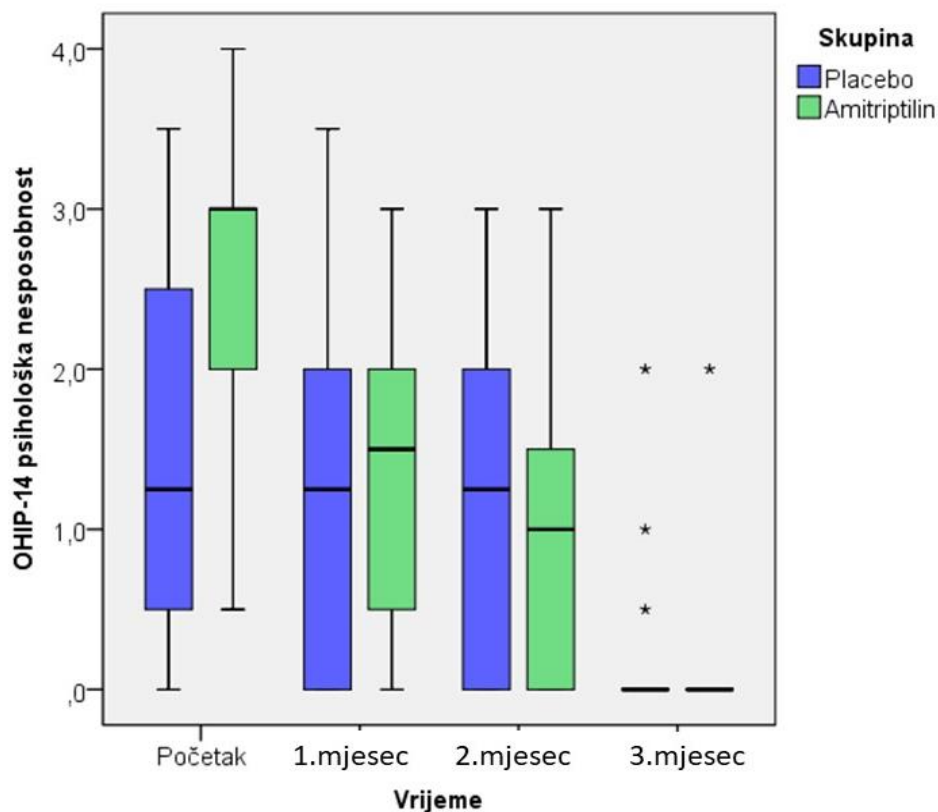
Skupina	Friedmanov test	Df	P
OHIP-14 tjelesna nesposobnost	Placebo	2,86	0,239
	Amitriptilin	17,54	<0,001

**Tablica 15.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na psihološku nesposobnost: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 psihološka nesposobnost na početku	Placebo	18	1,47	1,21	0,00	3,50	0,38	1,25	2,63
	Amitriptilin	13	2,62	0,94	0,50	4,00	2,00	3,00	3,25
OHIP-14 psihološka nesposobnost 1. mjesec	Placebo	18	1,22	1,06	0,00	3,50	0,00	1,25	2,00
	Amitriptilin	13	1,54	1,09	0,00	3,00	0,50	1,50	2,50
OHIP-14 psihološka nesposobnost 2. mjesec	Placebo	18	1,11	0,96	0,00	3,00	0,00	1,25	2,00
	Amitriptilin	13	0,96	1,07	0,00	3,00	0,00	1,00	1,75

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 psihološka nesposobnost na početku	55,00	-2,50	0,012
OHIP-14 psihološka nesposobnost 1. mjesec	96,50	-0,83	0,406
OHIP-14 psihološka nesposobnost 2. mjesec	104,00	-0,54	0,589

Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na psihološku nesposobnost bile su značajne samo na početnome mjerenju, pri čemu su u ispitnoj skupini vrijednosti za psihološku nesposobnost bile značajno više ( $P=0,012$ ).



**Slika 11.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama s obzirom na psihološku nesposobnost

Gledajući razliku u dinamici pojedinih vrijednosti u razdoblju od 2 mjeseca, došlo je do značajnoga pada OHIP-14 vrijednosti za podskupinu psihološke nesposobnosti tijekom promatranoga razdoblja u ispitnoj skupini ( $P < 0,001$ ), za razliku od kontrolne skupine u kojoj nije došlo do značajnoga pada vrijednosti ( $P = 0,558$ ), što je prikazano na slici 10 te u tablici 17.

**Tablica 16.** Promjena OHIP-a u skupini psihološke nesposobnosti mjerena Friedmanovim testom

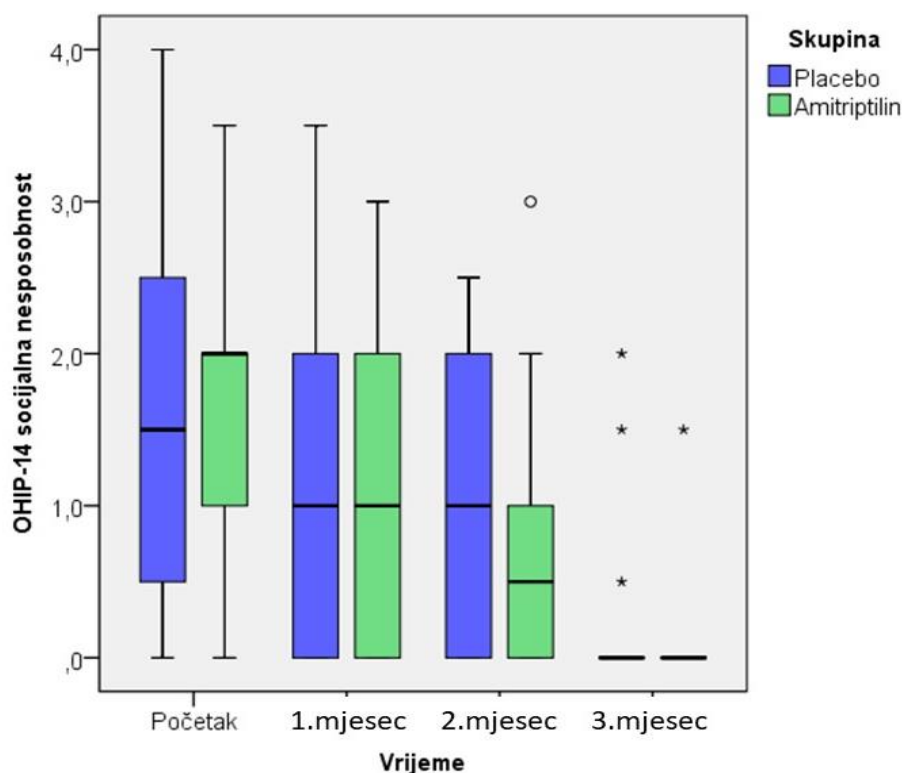
Skupina		Friedmanov test	Df	P
OHIP-14 psihološka nesposobnost	Placebo	1,17	2	0,558
	Amitriptilin	19,58	2	<0,001

**Tablica 17.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na socijalnu nesposobnost: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 socijalna nesposobnost na početku	Placebo	18	1,50	1,19	0,00	4,00	0,38	1,50	2,50
	Amitriptilin	13	1,62	0,98	0,00	3,50	0,75	2,00	2,00
OHIP-14 socijalna nesposobnost 1. mjesec	Placebo	18	1,31	1,18	0,00	3,50	0,00	1,00	2,13
	Amitriptilin	13	1,04	1,07	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00
OHIP-14 socijalna nesposobnost 2. mjesec	Placebo	18	1,06	0,89	0,00	2,50	0,00	1,00	2,00
	Amitriptilin	13	0,65	0,92	0,00	3,00	0,00	0,50	1,00

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 socijalna nesposobnost na početku	106,00	-0,45	0,652
OHIP-14 socijalna nesposobnost 1. mjesec	101,50	-0,63	0,526
OHIP-14 socijalna nesposobnost 2. mjesec	83,50	-1,38	0,167

Nije bilo značajnih razlika u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na socijalnu nesposobnost.

**Slika 12.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama obzirom na socijalnu nesposobnost

Gledajući razliku u dinamici tijekom 2 mjeseca, vidi se da je u objema skupinama došlo do pada OHIP-14 vrijednosti za socijalnu nesposobnost tijekom promatranoga razdoblja, iako je značajna razlika pronađena samo u ispitnoj skupini ( $P < 0,001$ ). U kontrolnoj skupini nije primijećen značajan pad ( $P = 0,176$ ), što je prikazano na slici 12 i tablici 18.

**Tablica 18.** Promjena OHIP-a u skupini socijalne nesposobnosti mjerena Friedmanovim testom

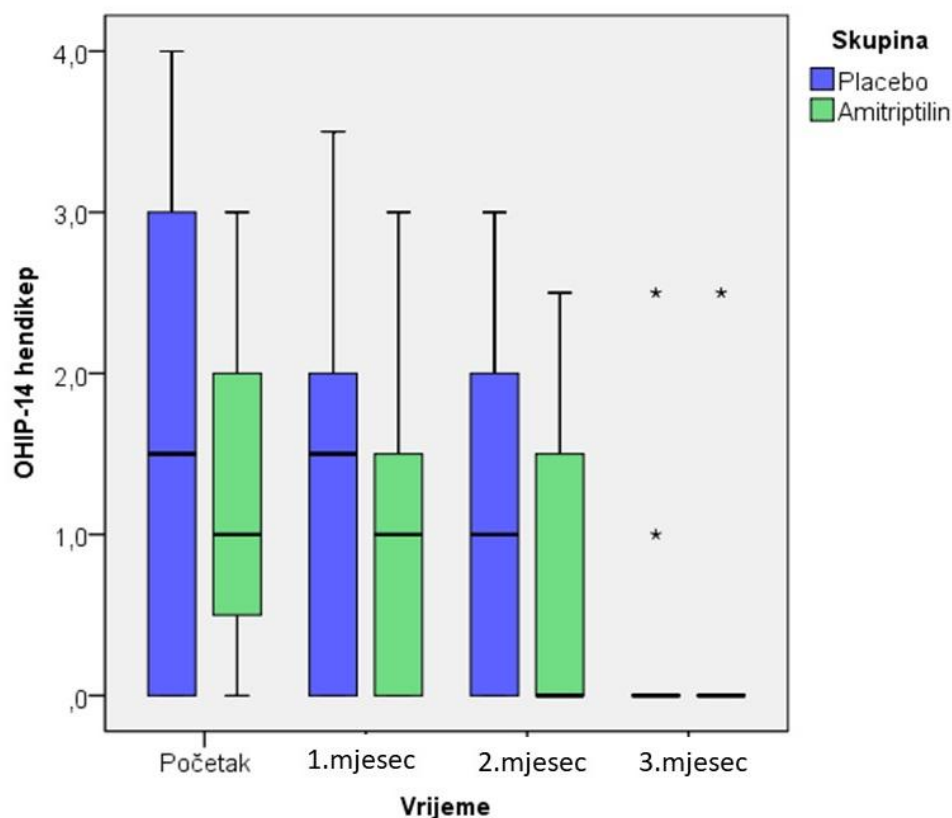
Skupina	Friedmanov test	Df	P	
OHIP-14 socijalna nesposobnost	Placebo	3,48	2	0,176
	Amitriptilin	15,60	2	<0,001

**Tablica 19.** Razlike u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na hendikep: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OHIP-14 hendikep na početku	Placebo	18	1,61	1,37	0,00	4,00	0,00	1,50	3,00
	Amitriptilin	13	1,27	1,07	0,00	3,00	0,25	1,00	2,25
OHIP-14 hendikep 1. mjesec	Placebo	18	1,44	1,19	0,00	3,50	0,00	1,50	2,13
	Amitriptilin	13	0,96	1,07	0,00	3,00	0,00	1,00	1,75
OHIP-14 hendikep 2. mjesec	Placebo	18	1,17	1,07	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00
	Amitriptilin	13	0,69	0,99	0,00	2,50	0,00	0,00	1,50

	Mann-Whitney U	Z	P
OHIP-14 hendikep na početku	100,00	-0,69	0,490
OHIP-14 hendikep 1. mjesec	89,50	-1,13	0,257
OHIP-14 hendikep 2. mjesec	85,50	-1,33	0,184

Nije bilo značajnih razlika u rezultatima OHIP-14 između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama s obzirom na hendikep.



**Slika 13.** Dinamika OHIP-14 za svaku ispitivanu skupinu u promatranim vremenskim točkama s obzirom na hendikep

Gledajući razliku u dinamici vrijednosti u periodu od 2 mjeseca, vidi se da je došlo do pada vrijednosti OHIP-14 za hendikep u objema skupinama sa značajno velikim padom vrijednosti u ispitnoj skupini ( $P = 0,002$ ), za razliku od kontrolne skupine u kojoj pad nije bio značajan ( $P = 0,529$ ), što je prikazano na slici 13 te tablici 20.

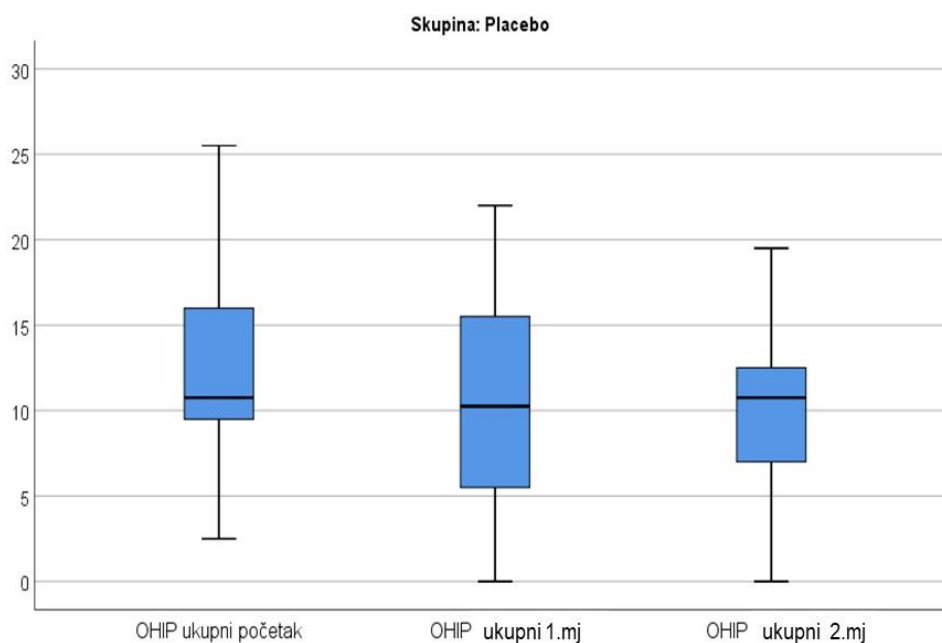
**Tablica 20.** Promjena OHIP-a u skupini za hendikep mjerena Friedmanovim testom

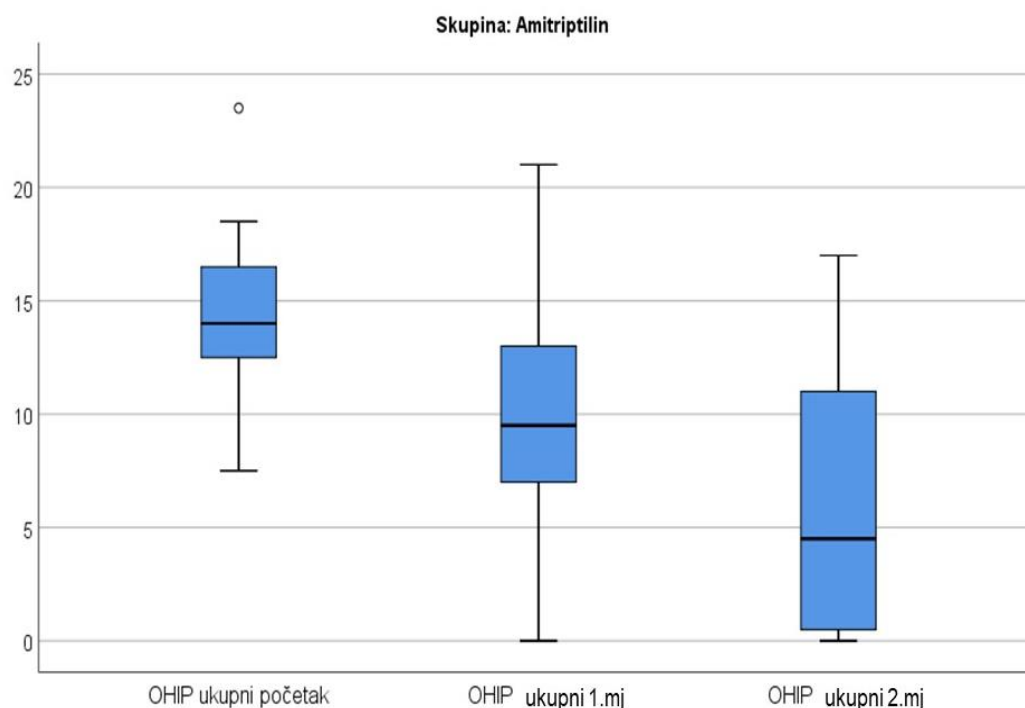
Skupina	Friedmanov test	Df	P
OHIP-14 hendikep	Placebo	1,27	0,529
	Amitriptilin	13,00	0,002

**Tablica 21.** Vrijednosti ukupnoga OHIP-a u pojedinim vremenima mjerenja s obzirom na ispitivane skupine i međusobna razlika između skupina: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			P	
						25.	Medijan	75.		
OHIP ukupni početak	Placebo	18	12,50	6,24	2,50	25,50	8,88	10,75	16,75	0,367
	Amitriptilin	13	14,04	4,43	7,50	23,50	10,50	14,00	16,75	
OHIP ukupni 1. mj	Placebo	18	10,92	6,14	0,00	22,00	5,50	10,25	15,50	0,561
	Amitriptilin	13	9,54	5,74	0,00	21,00	6,50	9,50	13,25	
OHIP ukupni 2. mj.	Placebo	18	9,58	5,67	0,00	19,50	5,88	10,75	12,63	0,096
	Amitriptilin	13	5,81	5,58	0,00	17,00	0,50	4,50	11,00	

Gledajući dinamiku ukupnoga OHIP-a, vidi se da su vrijednosti OHIP-a nakon 2 mjeseca u amitriptilinskoj skupini niže za 67,85 %, za razliku od kontrolne skupine gdje nije uočen pad vrijednosti.

**Slika 14.** Dinamika ukupnoga OHIP-a u kontrolnoj (placebo) skupini: Friedmanov test, P=0,184



**Slika 15.** Dinamika ukupnoga OHIP-a u ispitnoj skupini: Friedmanov test,  $P < 0,001$

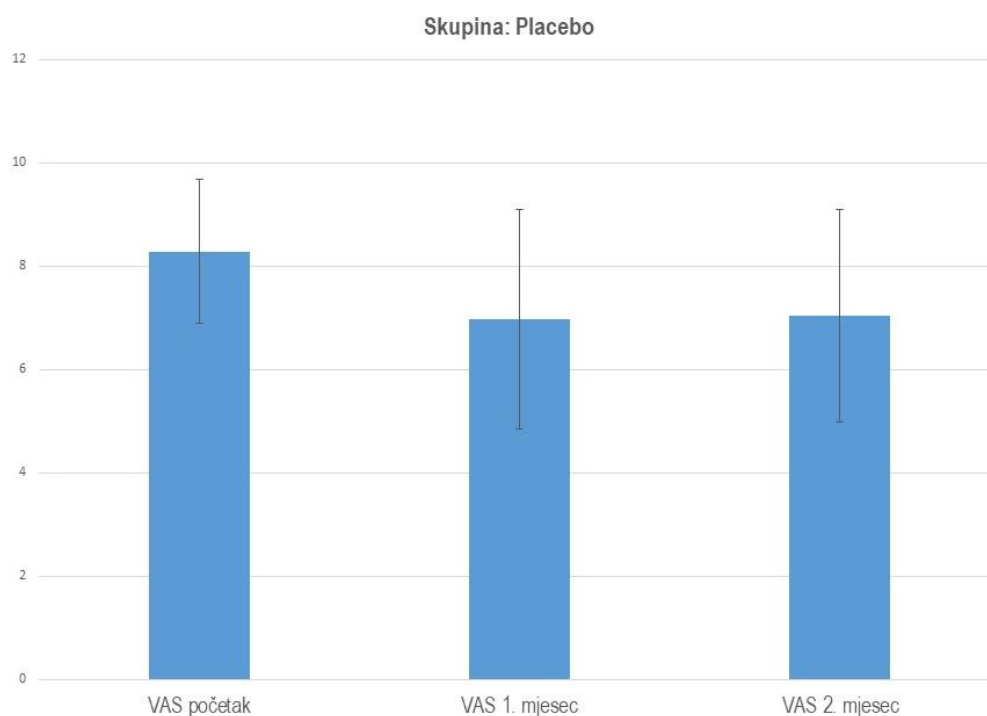
Dinamika ukupnoga OHIP-a prema skupinama prikazana je na slikama 14 i 15. Dok je u kontrolnoj skupini ta promjena statistički neznačajna ( $P=0,184$ ), u ispitnoj skupini došlo je do značajnoga smanjenja ukupnoga OHIP-a ( $P < 0,001$ ).

**Tablica 22.** Razlike u VAS-skali između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
VAS na početku	Placebo	18	8,28	1,39	5,20	10,00	7,00	8,95	9,00
	Amitriptilin	13	7,16	1,59	4,00	9,00	6,00	7,50	8,75
VAS 1. mjesec	Placebo	18	6,97	2,13	2,00	10,00	6,00	7,75	8,00
	Amitriptilin	13	3,86	3,07	0,00	9,50	0,50	4,50	5,90
VAS 2. mjesec	Placebo	18	7,04	2,06	2,70	10,00	6,00	7,50	8,00
	Amitriptilin	13	2,56	2,45	0,00	7,00	0,00	2,75	4,50

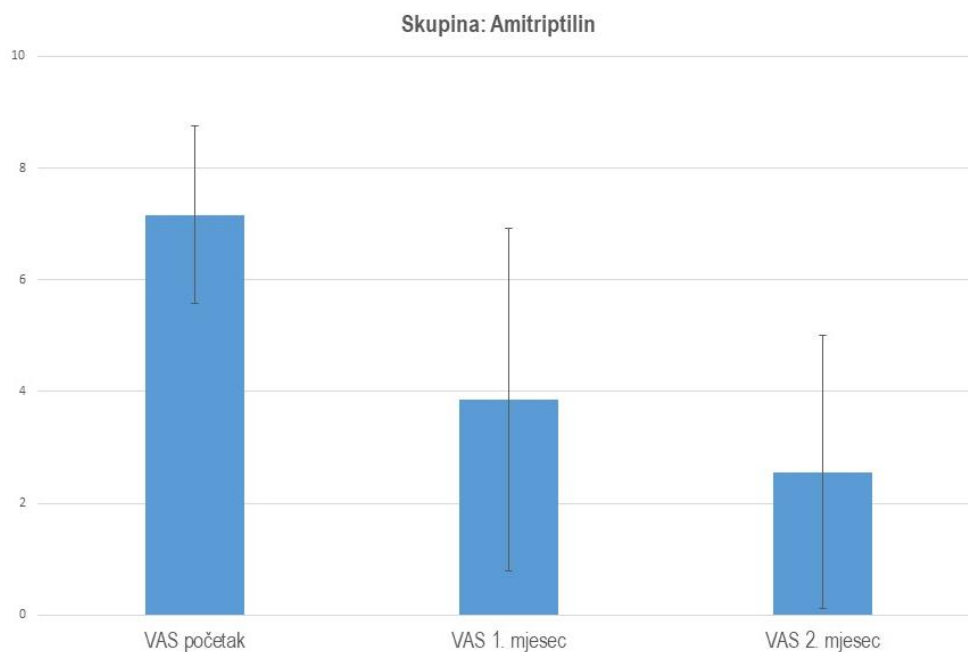
	Mann-Whitney U	Z	P
VAS na početku	73,500	-1,770	0,077
VAS 1. mjesec	36,000	-2,799	0,005
VAS 2. mjesec	17,000	-3,695	<0,001

Tablica 22 prikazuje razlike u VAS-skali između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama. Bol je bila značajno veća u kontrolnoj skupini nakon jednoga mjeseca ( $P=0,005$ ) i nakon dva mjeseca ( $P<0,001$ ), s tim da je ta razlika u doživljenoj boli bila najveća nakon dva mjeseca. Gledajući odnos medijana na početku i medijana u drugom mjesecu, možemo izračunati postotni pad vrijednosti VAS-a za kontrolnu i ispitnu skupinu po formuli  $1 - (\text{VAS 2. mj} - \text{VAS poč}) \times 100$ . Ukupan postotni pad vrijednosti VAS-a u odnosu na početne vrijednosti u ispitnoj skupini iznosi 63,3 %, a u kontrolnoj 16,2 %.



**Slika 16.** Dinamika VAS-a u kontrolnoj skupini (slika prikazuje srednje vrijednosti i standardne devijacije)





**Slika 17.** Dinamika VAS-a u ispitnoj skupini (slika prikazuje srednje vrijednosti i standardne devijacije)

U dinamici VAS-a dobivena je značajna razlika u objema skupinama. U objema skupinama došlo je do značajnoga pada vrijednosti, s time da je u ispitnoj skupini ( $P < 0,001$ ) taj pad bio veći s obzirom na pad u kontrolnoj skupini ( $P = 0,009$ ).

**Tablica 23.** Dinamika boli mjerena Friedmanovim testom

Skupina		Friedmanov test	Df	P
VAS	Placebo	9,50	2	0,009
	Amitriptilin	18,90	2	<0,001

U ispitnoj i kontrolnoj skupini primijećen je značajan pad boli po VAS-u tijekom terapije.

**Tablica 24.** Razlike u iznosu kretanja donje čeljusti (prema protokolu DKI/TMP) između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
DK na početku 4a neasist otv bez boli	Placebo Amitriptilin	18 13	30,94 34,38	7,53 7,70	18,00 20,00	48,00 50,00	24,50 30,00	31,00 34,00	35,00 38,50
DK na početku 4b max neasis otv *	Placebo Amitriptilin	18 13	35,61 40,54	7,00 6,81	20,00 24,00	48,00 50,00	31,00 38,00	36,00 41,00	40,50 45,00
DK na početku 4c max asist otvara	Placebo Amitriptilin	18 13	37,28 42,08	7,05 6,61	22,00 26,00	50,00 51,00	33,00 40,00	37,00 42,00	42,50 46,50
DK na početku 6a kretanja lat desno	Placebo Amitriptilin	18 13	9,33 10,77	3,43 3,94	2,00 3,00	15,00 18,00	7,00 9,00	9,00 11,00	12,00 13,00
DK na početku 6b kretanja lat lijevo	Placebo Amitriptilin	18 13	11,11 11,31	3,34 3,50	4,00 5,00	17,00 17,00	8,00 9,00	12,00 12,00	13,25 13,50
DK na početku 6c protru kretanja	Placebo Amitriptilin	18 13	6,72 6,85	2,52 2,48	4,00 3,00	12,00 12,00	5,00 5,00	6,00 6,00	8,50 8,50
DK 1.mjesec 4a neasist otv bez boli *	Placebo Amitriptilin	16 12	30,81 39,18	6,20 6,19	20,00 30,00	40,00 51,00	24,25 34,00	33,50 38,00	35,75 45,00
DK 1.mjesec 4b max neasis otv *	Placebo Amitriptilin	16 12	34,81 42,21	5,99 6,68	20,00 26,00	43,00 51,00	32,25 40,00	35,50 42,00	39,00 46,50
DK 1. mjesec 4c max asist otvara *	Placebo Amitriptilin	16 12	36,44 43,67	6,04 3,35	21,00 40,00	44,00 51,00	34,00 41,00	37,00 42,00	40,75 46,00
DK 1. mjesec 6a kretanja lat desno	Placebo Amitriptilin	16 12	10,56 11,27	3,74 4,25	4,00 4,00	18,00 17,00	7,25 9,00	10,50 12,00	14,25 15,00
DK 1.mjesec 6a kretanja lat lijevo	Placebo Amitriptilin	16 12	11,85 13,43	3,28 2,36	4,00 10,00	17,00 18,00	9,37 11,43	12,00 13,00	13,89 14,00
DK 1. mjesec 6c protru kretanja	Placebo Amitriptilin	16 12	6,69 8,09	2,30 2,43	5,00 4,00	12,00 11,00	5,00 6,00	6,00 9,00	7,00 10,00
DK 2. mjesec 4a neasist otv bez boli *	Placebo Amitriptilin	16 12	29,69 40,75	9,97 6,93	3,00 24,00	43,00 50,00	23,50 38,00	32,00 41,00	36,75 45,00
DK 2. mjesec 4b max neasis otv *	Placebo Amitriptilin	16 12	35,44 43,55	5,92 3,30	23,00 40,00	44,00 51,00	30,25 41,00	36,00 42,00	40,00 46,00
DK 2. mjesec 4c max asist otvara *	Placebo Amitriptilin	16 12	37,13 45,17	5,97 3,25	24,00 41,00	46,00 52,00	32,75 42,00	36,50 45,00	42,00 47,00
DK 2. mjesec 6a kretanja lat desno	Placebo Amitriptilin	16 12	10,88 12,58	3,59 3,78	6,00 5,00	17,00 19,00	7,25 11,00	11,00 12,00	13,75 15,75
DK 2. mjesec 6b kretanja lat lijevo	Placebo Amitriptilin	16 12	11,69 13,00	3,24 2,26	4,00 10,00	17,00 18,00	9,25 11,25	12,00 13,00	13,75 14,00
DK 2. mjesec 6c protru kretanja *	Placebo Amitriptilin	16 12	6,50 8,42	2,25 2,28	4,00 4,00	11,00 11,00	5,00 7,00	6,00 9,00	8,00 10,00

\*Razlika u medijanima izmjerenih vrijednosti između ispitivanih skupina

	Mann-Whitney U	Z	P
DK na početku 4a neasist otv bez boli	89,500	-1,105	0,269
DK na početku 4b max neasis otv	65,000	-2,087	0,037
DK na početku 4c max asist otvara	68,500	-1,946	0,052
DK na početku 6a kretnja lat desno	85,000	-1,289	0,197
DK na početku 6b kretnja lat lijevo	117,000	0,000	1,000
DK na početku6c protru kretnja	109,000	-0,325	0,745
DK 1. mjesec 4a neasist otv bez boli	30,500	-2,847	0,004
DK 1. mjesec 4b max neasis otv	10,500	-3,835	<0,001
DK 1. mjesec 4c max asist otvara	9,000	-3,912	<0,001
DK 1. mjesec 6a kretnja lat desno	77,500	-0,521	0,602
DK 1. mjesec 6b kretnja lat lijevo	72,500	-1,169	0,293
DK 1. mjesec 6c protru kretnja	61,000	-1,359	0,174
DK 2. mjesec 4a neasist otv bez boli	13,000	-3,862	<0,001
DK 2. mjesec 4b max neasis otv	9,000	-4,049	<0,001
DK 2. mjesec 4c max asist otvara	9,500	-4,025	<0,001
DK 2. mjesec 6a kretnja lat desno	71,000	-1,168	0,243
DK 2. mjesec 6b kretnja lat lijevo	72,500	-1,100	0,271
DK 2. mjesec 6c protru kretnja	53,000	-2,015	0,044

Razlike u kretnjama donje čeljusti između ispitivanih skupina u promatranim vremenskim točkama (kvantitativne vrijednosti) prikazane su u tablici 24. Oznake DK 4a, 4b, 4c iznosi su vertikalne veličine kretnje otvaranja usta redoslijedom koji prati pitanja iz upitnika DKI/TMP (4a – neasistirano otvaranje usta bez boli, 4b – maksimalno neasistirano otvaranje te 4c – maksimalno asistirano otvaranje). Oznake DK 6a, 6b označavaju lateralne kretnje mandibule, a DK6c protruzijsku kretnju mandibule. U ispitnoj skupini značajno su veće vrijednosti otvaranja usta bez boli te maksimalnoga neasistirana otvaranja na početku, kao i 1. mjesec, te 2. mjesec, uz to i veća protruzijska kretnja u 2. mjesecu.

Nakon 2 mjeseca iznos bezbolnoga otvaranja usta povećao se za 20,5 % u ispitnoj skupini, a u placebo skupini taj je iznos povećan za 3,22 %.



Bol se sastoji od nekoliko dimenzija: osjetilne, ovisne o području koje boli i koliko boli, emocionalne, ovisne o tome koliko se nelagodno bol doživljava, i spoznajne, koja ovisi o tome kako interpretiramo bol s obzirom na svoja prijašnja iskustva (bol može uzrokovati strah, anksioznost i naš odgovor na to) (175). Kronična bol obično se definira kao bol koja traje duže od 6 mjeseci i pod utjecajem je centralne senzitivacije. Složeni je osjetilni i emotivni doživljaj koji varira od osobe do osobe ovisno o jačini boli i psihičkom stanju osobe. Razne su studije dokazale da se aferentni i silazni putovi boli mijenjaju ovisno o tome jesu li emocije koje osoba doživljava pozitivne ili negativne te da osobe s kroničnom boli imaju promijenjene dijelove mozga zadužene za spoznajnu i emotivnu modulaciju boli, što može biti razlog razvoja anksioznosti i depresije ili centralnoga pojačanja doživljaja boli (62). Lokalna kronična bol (određenoga područja) prisutna je u 20 – 25 % populacije (176). Pacijenti koji pate od neke vrste boli podložniji su razvijanju centralno potaknute boli. Primjer su pacijenti koji pate od upalne ili degenerativne zglobove bolesti koji četiri puta češće imaju i fibromialgiju (177). Također, više kroničnih bolnih sindroma, kao temporomandibularni poremećaji, glavobolje, fibromialgija, iritabilni kolon, ima tendenciju da se pojave zajedno, s time da je jedna bol dominantna u nekom razdoblju (178). Često se u pacijenata s kroničnom boli može vidjeti da ona postoji u obiteljskoj anamnezi, a osjetljivost na bol genetski se prenosi na sljedeće generacije. Mnogi geni imaju utjecaj na razvoj kronične boli jer utječu na ionske kanale na sinapsama te lučenje neurotransmitera. Primjer je gen KOMT (katekol O-metiltransferaza) koji je odgovoran za stvaranje adrenalina, noradrenalina i dopamina (adrenergični put boli) koji može stvarati protein s manjom enzimatskom aktivnošću, što pridonosi većemu riziku razvoja kronične boli. Može doći do promjena u autonomnoj regulaciji, promijenjenom doživljaju boli, problema sa spavanjem i anksioznosti. Promjene u genima odgovornima za serotoninški put boli pripomažu razvoju depresije i anksioznosti (179). Sve navedeno pokazuje kako je pojavnost kronične boli pod utjecajem velikoga broja čimbenika, a različiti su podaci o njezinoj učestalosti.

Za potrebe istraživanja o prevalenciji temporomandibularnih poremećaja Bertoli i suradnici pozvali su 4055 adolescenata, ali pristalo je uključiti se njih 934 u dobi od 10 do 14 godina. Za postavljanje dijagnoze koristili su os I upitnika DKI/TMP, s time da su isključili intraaurikularnu i intraoralnu palpaciju da djeci ne bi bilo nelagodno. Os II nisu primjenjivali jer nije odobrena za upotrebu u djece mlađe od 13 godina. Prevalencija TMP-a bila je 34,9 %. Najčešći simptom bila je glavobolja i bol vrata u 20,9 % ispitanika, zglobovi u 18,5 %, a zglobna bol u njih 14 % (180).

Progiante i sur. proveli su slično istraživanje. U istraživanje su uključili 1643 ispitanika dobi od 20 do 65 godina. Za postavljanje dijagnoze temporomandibularnih poremećaja služili su se upitnikom DKI/TMP te otkrili da 36,2 % populacije ima neki simptom boli, od čega je 29,5 % njih imalo mišićni poremećaj, 7,9 % problem s diskom, a 39,1 % ispitanika neki drugi oblik poremećaja. Glavobolju je imalo njih 67,9 % (30). U istraživanje Al-Khotanija u Saudijskoj Arabiji pozvano je 633 djece, a odazvalo se njih 456 dobi od 10 do 18 godina. Podijelili su ih u dobne grupe od 10 do 13 i od 14 do 18 godina. Zbog kulturološke odvojenosti muške i ženske djece po školama, djevojčice su pregledane u školama, a dječaci u stomatološkoj klinici. Za otkrivanje TMP-a također su primjenjivali upitnik DKI/TMP, os I. Rezultati su pokazali da njih 27,2 % ima barem jedan simptom TMP-a, glavobolju njih 39,8 %, s time da djeca u dobi od 10 godina nisu imala nijedan simptom. U istraživanje Franco-Micheloni i sur. također su bila uključena djeca dobi od 12 do 14 godina. Pozvali su 3117 školaraca, a odazvalo se njih 1307. Za otkrivanje TMP-a također su rabili upitnik DKI/TMP te je njih 30,4 % imalo neki simptom TMP-a, a od njih 25,2 % imalo je bolni temporomandibularni poremećaj, od čega 14,9 % kronični bolni poremećaj (31). Prevalenciju TMP-a istraživali su i Adern i sur. na populaciji starijoj od 20 godina. Studiju je završilo 2837 ispitanika. U ispitivanju nisu rabili DKI/TMP kao ostali istraživači, nego su tražili odgovore na pitanje o postojanju i jačini boli te ispitivali koliko pacijenti mogu otvoriti usta. Rezultate su saželi u jačinu boli bodovanu 0-3 te došli do zaključka da 4,9 % populacije pati od neke vrste boli zbog TMP-a (33). Slično istraživanje Adern i sur. proveli su i nakon nekoliko godina sa sličnim rezultatom od 5 % prevalencije boli uzrokovane TMP-om koja se najčešće javlja u dobi od 30 do 45 godina (181). Rađena su i istraživanja je li pojavnost tinitusa češća u pacijenata s TMP-om. Pregledna studija Mottaghija i sur. obuhvatila je 3 studije koje su se služile upitnikom DKI/TMP za otkrivanje TMP-a, dobivene rezultate uspoređivali su sa zdravom kontrolnom skupinom, imali su dovoljan broj ispitanika te su novijega datuma. Istraživanja su pokazala da 36,6 % ispitanika s TMP-om pati od tinitusa, a kontrolna skupina u 4,4 %, zatim 45,5 % naspram 26 % u korist onih s TMP-om te 35,8 % naspram 16,0 % također u korist ispitanika s TMP-om (182).

Naša se studija nije bavila prevalencijom TMP-a, ali bitni su podatci koji govore o učestalosti problema povezanih s TMP-om te koliko je bitno naći rješenje koje bi olakšalo život ljudima s tim problemom.

Trenutno ne postoji zlatni standard u liječenju temporomandibularnih poremećaja. Stabilizacijska udlaga najčešće je terapijsko sredstvo, međutim pokušava se i s mnogim

drugim načinima liječenja. Od iznimne su važnosti kognitivna terapija, kojom nastojimo povećati svijest pacijenta o postojanju poremećaja i podučiti ga kako da se nosi s boli, te fizikalna terapija, pri čemu pacijentu mogu pomoći vježbe koje može provoditi i svakodnevno kod kuće. Farmakološka terapija također može značajno ublažiti tegobe i doprinijeti uspjehu liječenja. Najčešće su korištena sredstva u liječenju TMP-a nesteroidni protuupalni lijekovi, mišićni relaksansi, opioidi, benzodiazepini i triciklički antidepresivi – osobito amitriptilin (132, 138, 144, 183, 184). Eksperimentalni dokazi, temeljeni na randomiziranim kliničkim ispitivanjima, kontroverzni su i do danas nije dokazano da je jedan tretman bolji od bilo kojega drugoga. Ova je studija procjenjivala učinkovitost tricikličkoga antidepresiva amitriptilina (25 mg) u usporedbi s placebom kod kroničnih bolesnika s TMP-om.

U starijoj studiji Sharava i sur. (128) uključenih 32 ispitanika podijeljeno je u 3 skupine. U jednoj je skupini uspoređivan učinak niske doze amitriptilina i placeba, u drugoj skupini visoke doze amitriptilina s placebom, a u trećoj se skupini uspoređivala niska doza amitriptilina s visokom dozom amitriptilina. Svaka je skupina primila obje kombinacije lijeka. Primjerice, pola prve grupe 4 tjedna primalo je nisku dozu lijeka, a pola placebo, nakon čega se napravila dvotjedna stanka pa su sljedeća 4 tjedna ispitanici koji su primali placebo pili lijek i obratno. Niska se doza sastojala od 10 mg prva dva dana sa svakodnevnim povećanjem doze za 5 mg sve dok se nije došlo do 30 mg amitriptilina. Visoka se doza sastojala od inicijalnih 50 mg s povećanjem po 25 mg dok se ne postigne doza od 150 mg. Nakon 4 tjedna razlika u jačini boli između placeba i amitriptilina bila je značajna, što nije bio slučaj nakon 1. tjedna istraživanja. Analgetski učinak visoke doze amitriptilina nasuprot niskoj dozi amitriptilina nije pokazao značajnu razliku.

McQuay i sur. proveli su dva istraživanja s utjecajem amitriptilina na kroničnu bol. U prvom dvostruko slijepoj studiji ispitivana je razlika između 25 mg amitriptilina i placeba na 33 ispitanika s kroničnom boli. Istraživanje je trajalo dva puta po 3 tjedna bez vremena prekida terapije, sveukupnoga trajanja od 6 tjedana (10 ispitanika odustalo je od studije nakon prvoga tjedna, ali ponovno su uključeni nakon 3 tjedna). Nakon 3 tjedna uočena je značajna razlika u jačini boli između tih dviju skupina (185). U drugoj studiji McQuay i sur. proveli su dvostruko slijepu studiju na 29 ispitanika. Dvadeset i jedan ispitanik završio je studiju. Ispitanici su podijeljeni u 3 skupine. Jedna je primala 25 mg, druga 50 te treća 75 mg amitriptilina u trajanju od sveukupno 9 tjedana. Istraživanje je pokazalo značajnu razliku između skupine koja je primala najveću dozu amitriptilina i one koja je primala najmanju dozu, i to u prilog najvećoj (75 mg) dozi amitriptilina (186).

Rizzatti-Barbosa i suradnici (134) dvostruko slijepom studijom dokazali su terapijski učinak amitriptilina u ublažavanju kronične boli. U studiji je sudjelovalo 12 ispitanica, podijeljenih u dvije skupine. Ispitna skupina primala je 25 mg amitriptilina dnevno, a kontrolna placebo tabletu tijekom četrnaest dana. Sedam dana prije početka terapije, tijekom četrnaest dana ispitivanja i sedam dana nakon završetka terapije bilježeni su intenzitet boli i nelagoda uzrokovana njome na VAS-skali. Studijom je potvrđen značajan terapijski učinak amitriptilina. Osjećaj boli smanjen je za 76,95 % u ispitnoj skupini, naspram 31,68 % u kontrolnoj skupini. Također je zabilježeno veće smanjenje nelagode u skupini koja je primala amitriptilin, i to za 72,95 %, naspram nelagodi koja je narasla za 8 % u skupini koja je primala placebo.

Osim druge McQuayeve studije gdje su više doze amitriptilina bile efikasnije u uklanjanju boli od nižih, ostale se navedene studije podudaraju s rezultatima dobivenima u našem istraživanju gdje su niske doze amitriptilina značajno smanjile bol, za razliku od placeba.

U studiji Plesha i sur. sudjelovalo je 25 ispitanika podijeljenih u dvije skupine, miofascijalnu (9 ispitanika) i mješovitu (13 ispitanika), to jest skupinu ispitanika s mišićnim i zglobnim poremećajima. Troje je ispitanika odustalo od istraživanja. Doza se lijeka povećavala tijekom prva 3 tjedna. Prvi tjedan pili su 10 mg, drugi tjedan 20 mg, a od trećega do šestoga tjedna komu je bilo potrebno 30 mg amitriptilina. U miofascijalnoj skupini 5 od 9 ispitanika primijetilo je značajno poboljšanje simptoma, troje je imalo blago poboljšanje, a jedan minimalno. U miješanoj skupini, 6 od 13 ispitanika prijavilo je značajno poboljšanje, petero njih umjereno, jedan minimalno, a jedan i pogoršanje stanja u odnosu na početak uzimanja amitriptilina. Rezultati nakon godine dana razlikovali su se u odnosu na rezultate nakon 6 tjedana. Nakon godine dana u miofascijalnoj grupi samo je dvoje ispitanika prijavilo značajno poboljšanje simptoma, dvoje minimalno, jedan blago, a troje i pogoršanje u odnosu na početak terapije. Kod jednoga ispitanika stanje je ostalo nepromijenjeno. U miješanoj skupini nakon godine dana rezultati su bili sljedeći: troje ispitanika imalo je značajno poboljšanje simptoma, petero blago, dvoje minimalno, dvoje pogoršanje, a kod jednoga stanje je ostalo nepromijenjeno. Autori zaključuju da amitriptilin u niskim dozama učinkovito smanjuje bol, no ne dugoročno jer s vremenom učinkovitost terapije opada (144).

Ivković i sur. uspoređivali su jačinu kronične boli TMP-a između psihijatrijskih pacijenata na antidepresivnoj terapiji i pacijenata bez terapije. U studiju su uključili 30 psihijatrijskih depresivnih pacijenata koji su oko 7 mjeseci bili na antidepresivima, a



kontrolnu skupinu činilo je 38 pacijenata koji nisu bili depresivni i došli su u kliniku zbog estetskih problema povezanih sa zubima. Depresivnim pacijentima terapija se sastojala od 75 mg tetraciklinskoga antidepressiva maprotilina i 10 mg diazepama dnevno. Pacijente su pregledali pate li uz depresiju od TMP-a, i to protokolom DKI/TMP os I te ustanovili da njih 47 % ima znakove i simptome TMP-a, od čega je 7 % imalo mišićni poremećaj, 43 % zglobni poremećaj, ostalih 21 % kombinaciju obaju poremećaja. U kontrolnoj skupini također se pomoću DKI/TMP-a pokazalo da 42 % ispitanika ima znakove i simptome TMP-a, od čega je njih 31 % imalo mišićni tip boli, 25 % zglobni, a 44 % kombinaciju obaju poremećaja. Jačinu boli ocijenili su protokolom DKI/TMP, os II, koja je ocijenjena od 0 do IV. Stupanj 0 nema TMP-a u prijašnjih 6 mjeseci, stupanj I označava laganu nesposobnost i nisku razinu boli, stupanj II laganu nesposobnost i jaku razinu boli, stupanj III visok stupanj nesposobnosti i umjerena ograničenja te stupanj IV visok stupanj nesposobnosti i jaka ograničenja. Uspoređujući te dvije skupine, 64 % psihijatrijskih bolesnika imalo je stupanj I jačinu kronične boli, a ostatak stupanj II. Kontrolna je skupina podjednako pokazivala stupanj I, II i III te dvoje pacijenata stupanj IV, što je pokazalo značajnu razliku između tih dviju skupina (187).

Ova je studija koristila značajno niže doze amitriptilina od studije Ivkovića i suradnika, ali rezultati su bez obzira na dozu pokazali da amitriptilin smanjuje bol.

U pilot-studiju Calderon i suradnika uključeno je 47 žena kojima je protokolom DKI/TMP otkriveno da pate od kronične boli uzrokovane TMP-om. Od početnih 400 pregledanih pacijenata, 60 je odgovaralo po kriterijima za istraživanje, a 47 je uključeno u studiju. Pacijentice su slučajnim odabirom raspoređene u jednu od 4 grupe. Jedna je primala amitriptilin od 25 mg, druga 25 mg u kombinaciji s kognitivnom bihevioralnom terapijom (KBT), treća placebo s kognitivno-bihevioralnom terapijom te četvrta skupina samo placebo. Ispitanice su dobile upute da piju jednu tabletu prije spavanja tijekom 7 tjedana, a druge su dvije grupe uz to jednom tjedno dolazile na 90-minutnu kognitivno-bihevioralnu terapiju. Tijekom studije 9 pacijentica odustalo je od studije, a 1 je isključena iz nje zbog nuspojava lijeka. Kontrole su rađene 1., 7., i 11. tjedan liječenja. Jačina boli mjerena VAS-om značajno je pala u grupi amitriptilina u kombinaciji s KBT-om te placebo u kombinaciji s KBT-om nakon 1. tjedna. Nakon 7. tjedna bol se značajno smanjila u svim četirima skupinama, a nakon 11. tjedna značajno je pala u grupi amitriptilina i amitriptilina u kombinaciji s KBT-om uspoređujući s početnim vrijednostima. Rezultati OHIP-a nisu se značajno razlikovali osim nakon 7. tjedna u korist skupine placebo u kombinaciji s KBT-om (188). Zaključak je

istraživanja da ako pacijent potraži pomoć u trenutku kad je bol najjača, do smanjenja boli doći će pomoću terapije ili bez nje. Taj je fenomen poznat kao „regression to the mean“, a objasnili su ga Whitney i Von Korff (189).

Haviv i sur. tijekom četiri godine uključili su 42 pacijenta u svoju studiju koji su po obrascu DKI/TMP patili od mišićnoga TMP-a i boli koja je trajala minimalno 3 mjeseca. U studiji se istraživala kvaliteta boli (probadajuća, žareća itd.), a umjesto VAS-a primjenjivali su riječima opisnu skalu (engl. *VPS – verbal pain scale*) na kojoj 0 označava stanje bez boli, a 10 najgoru zamislivu bol. Ispitanici su prva dva tjedna primali 10 mg amitriptilina dnevno, i to prije spavanja. Nakon dva tjedna ponovno su pregledani te ako su imali kakve nuspojave od amitriptilina, prebačeni su na 12,5 mg nortriptilina koji je također triciklički antidepresiv, a ako se bol nije smanjila, doza se lijeka povećala. Doza obaju lijekova dalje se po potrebi povećavala. Pacijentima kojima nije bilo lakše nakon doze 25-35 mg lijek je zamijenjen za 300 mg gabapentina dnevno, koja se povećavala za 300 mg svaki treći dan sve dok se nije došlo do doze od 900 mg dnevno. Nakon 20 tjedana pacijenti su ponovno pregledani, a poboljšanje se pratilo smanjenjem boli. Trinaestero pacijenata završilo je studiju na amitriptilinu, 10 na nortriptilinu, a 19 na gabapentinu. Rezultati VPS-a pokazali su značajno manju bol u grupi koja je liječena tricikličkim antidepresivima s obzirom na početak istraživanja, kao i u grupi liječenoj gabapentinom. Prosječna dnevna doza amitriptilina bila je  $14,4 \pm 7$  mg dnevno (od 23 ispitanika na tricikličkim antidepresivima) (190).

Hiroki i sur. proveli su istraživanje na 144 štakora. Štakorima su ligacijom (vezanjem pa rezanjem) spinalnoga živca L5 prouzročili neuropatsku bol. Dvadeset i jedan dan nakon operacije intraperitonealno su primili injekcije amitriptilina (10 mg/kg) 5 dana za redom, a počeli su ga primati dvadeset i jedan dan nakon operacije. Tako su imali i grupu koja je primala duloksetin, zatim grupu za pregabalin i gabapenzin, iste doze kao i amitriptilina. Rezultati su pokazali jak analgetski učinak amitriptilina. Ostali lijekovi također su djelovali analgetski, ali prestankom njihova davanja taj je učinak slabio, što sugerira njihovu konstantnu uporabu (191).

Slično istraživanje proveli su i Hoshino H. i sur. koji su također radili ligaciju spinalnoga živca L5u štakora. Uspoređivali su količinu serotonina i noradrenalina u dorzalnog rogu leđne moždine između grupe štakora koja je nakon ligacije primala duloksetin u različitim dozama (3, 10, 30 mg/kg), grupe štakora koja je primala amitriptilin, također u različitim dozama (3, 10, 30 mg/kg), te grupe štakora kojoj nije rađena ligacija spinalnoga živca L5. Razine serotonina i noradrenalina gledali su na početku, nakon 2 tjedna i

nakon 4 tjedna. Rezultati su pokazali da je u normalnih štakora bez ligacije, a primili su duloksetin ili amitriptilin, količina noradrenalina i serotonina porasla u dorzalnog rogu leđne moždine. Dva tjedna nakon početka studije količina noradrenalina i serotonina bila je viša i u štakora kojima je rađena ligacija i primali su duloksetin i onih koji su primali amitriptilin nasuprot neozlijeđenim štakorima. Nisu se pokazale neke razlike u dozama (192).

Tražeci rješenje za uklanjanje boli u pacijenata s TMP-om, istraživači su osim studija s amitriptilinom kao lijekom izbora uključili i druge tricikličke antidepresive, kao nortriptilin, maprotilin te druge lijekove kao gabapentin i duloksetin. Studije su koncipirane i u kombinacijama niskih doza amitriptilina s KBT-om.

Rezultati dobiveni u studijama podudaraju se s rezultatima dobivenima u ovom istraživanju, a to je da niske doze amitriptilina ili općenito tricikličkoga antidepresiva same ili u kombinaciji s još nekim načinom liječenja značajno smanjuju bol. U ovom istraživanju prosječna vrijednost VAS-a prije početka istraživanja bila je 8,28 u placebo skupini, a u ispitnoj skupini 7,16 od maksimalnih 10, što pokazuje da na početku istraživanja nije bilo značajne razlike u jačini boli između skupina. Nakon mjesec dana prosječna vrijednost boli pala je u objema skupinama. Nakon 2 mjeseca vrijednost VAS-a bila je značajno niža u ispitnoj skupini. Bol nije bila potpuno uklonjena, ali bila je smanjena, i to za 63,3 % u ispitnoj skupini za razliku od kontrolne skupine u kojoj je bol bila niža za 16,2 %.

Da bi se procijenio utjecaj boli na svakodnevni život ispitanika, korišten je upitnik za procjenu utjecaja oralnoga zdravlja na kvalitetu života (engl. *Oral health related quality of life- OHRQoL*). Upitnik se sastoji od 49 pitanja (engl. *OHIP-49 Oral Health Impact Profile*) podijeljenih u 7 skupina, a u ovom istraživanju služili smo se skraćenom verzijom koja ima 14 pitanja, OHIP-14. Svakoj od 7 skupina posvećena su po dva pitanja: funkcionalna ograničenja, bol, psihološka nelagoda, fizička onesposobljenost, psihološka onesposobljenost, socijalna nesposobnost i hendikep (171-174).

Almoznino i sur. (193) također su istraživali utjecaj temporomandibularne boli na kvalitetu života hebrejskom verzijom upitnika OHIP-14. U studiju je bilo uključeno četiristo ispitanika, dvjesto ispitanika kojima je pomoću upitnika DKI/TMP potvrđeno da pate od TMP-a i dvjesto bez TMP-a koji su služili kao kontrola. Ispitanici su VPS-om (engl. *verbal pain scale*, verbalna skala boli) određivali trenutnu jačinu boli te najjaču bol koju su osjetili u posljednjih 6 mjeseci. Iz grupe s TMP-a 13 ispitanika isključeno je zbog nedostajućih podataka, tako da je njih 387 završilo studiju. Gledajući sveukupni zbroj bodova, ispitanici s TMP-om imali su viši zbroj, što znači da im je bilo teže, a ta je razlika gledajući po

pojedinačnoj grupaciji bila najveća za tjelesnu bol, tjelesna ograničenja te psihološke nesposobnosti i nelagode nasuprot kontrolnoj skupini.

Blanco-Aguilera i sur. (194) također su procjenjivali percepciju oralnoga zdravlja. U studiju su uključili 407 ispitanika kojima je upitnikom DKI/TMP potvrđeno da imaju orofacijalnu bol i TMP. Španjolskom verzijom upitnika OHIP-14 procjenjivan je utjecaj boli na njihovu percepciju kvalitete života. Izračunali su i „jačinu kronične boli“ (engl. *chronic pain grade*) kombinirajući VAS-skalu kojom su ocjenjivali trenutnu jačinu boli, maksimalnu doživljenu jačinu boli te prosječnu jačinu boli i stupanj nesposobnosti, to jest koliko dana su bili nesposobni funkcionirati. Zaključili su da većina pacijenata pati od stupnja II, to jest jake boli, a maloga stupnja nesposobnosti i stupnja I, to jest lagane boli bez nesposobnosti. Rezultati se podudaraju s rezultatima dobivenim našim istraživanjem gdje je također najviše ispitanika bilo stupanj II nesposobnosti. Podijelili su ispitanike u dvije grupe ovisno o dužini trajanja boli na one koje boli kraće ili duže od godinu dana. Ispitanici koji pate od kronične boli duže od 11 mjeseci imali su lošiju percepciju svojega zdravlja od onih koji su kraće patili od kronične boli te su žene imale lošiju percepciju oralnoga zdravlja nasuprot muškarcima, premda je studiju činilo 89,7 % žena.

Rusanen i sur. (195) istraživali su kakva je percepcija kvalitete života u pacijenata s teškom malokluzijom te orofacijalnom boli i TMP-om. Istraživanje su provodili tijekom 3 godine. U studiju je uključeno 120 ispitanika s malokluzijom i nekima od funkcijskih poremećaja kao što su bol i problemi sa žvakanjem, a 94 ih je završilo studiju. Popunjavali su finsku verziju upitnika OHIP-14 da se vidi utjecaj boli na kvalitetu života u posljednjih mjesec dana, a jačinu boli za posljednju godinu dana određivali su VAS-om. TMP su otkrivali Helkimovim disfunkcijskim indeksom. Žene su imale lošiju percepciju kvalitete života nego muškarci, ali ta razlika nije bila značajna, za razliku od rezultata VAS-a koji su pokazali da je stupanj boli u žena viši.

Stenman i sur. istraživali su percepciju kvalitete života s obzirom na oralno zdravlje u pacijenata starijih od 70 godina. Prospektivna studija započeta je 1968. godine u žena dobi 38-60 godine kojima je uzet medicinski, psihološki i zubni status. Studija je nastavljena 2000./2001. godine na ispitanicama koje su još bile žive i koje su pristale sudjelovati u studiji. Slične epidemiološke studije koje su rađene na muškarcima i ženama u tom području uključene su u ove rezultate tako da je u studiji bilo sveukupno 318 žena i 243 muškarca 70 i više godina starosti. Uzet je detaljan zubni status i popunjavan je švedski OHIP-14. Rezultati OHIP-a 14 iznenađujuće su dobri jer pacijenti nisu patili od orofacijalne boli. Rezultati OHIP-

a bili su viši samo zbog uporabe totalnih proteza, poteškoća pri žvakanju koje im otežavaju hranjenje te izgleda zubi (196).

Da trajanje boli ima utjecaja na percepciju oralnoga zdravlja, pokazalo je i istraživanje Tjakkes GH i sur. (197). Oni su uspoređivali utjecaj na kvalitetu života s obzirom na trajanje bolnoga stanja TMP-a. U studiju su uključili 95 ispitanika koje su po upitniku DKI/TMP svrstali u neku vrstu TMP-a. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine. Prva se skupina sastojala od 15 ispitanika s bolnim stanjem do godine dana, druga skupina od 16 ispitanika s boli koja je trajala 1-3 godine te treća skupina od 64 ispitanika koji imaju bolno stanje duže od 3 godine. Naše se istraživanje ne može komparirati s dobivenim rezultatima jer se studija vremenski nije provodila toliko dugo. Upitnik korišten za procjenu kvalitete života s obzirom na oralno zdravlje bila je danska verzija *The Medical Outcome Short Form Health Survey* (SF-36) koja sadrži 36 pitanja podijeljenih u 8 podgrupa. Rezultati su uspoređeni s danskom studijom koja je bila provedena na općoj populaciji od 1742 ispitanika. Rezultati su pokazali da su vrijednosti u prvoj skupini bile lošije u jednoj podgrupi upitnika (od njih 8) nasuprot općoj populaciji. Druga je skupina imala lošije vrijednosti u 4 podgrupe pitanja, a treća skupina u 6 podgrupa pitanja što je pokazalo da su ispitanici s dugotrajnijim TMP-om imali lošiju percepciju kvalitete života. Uspoređujući međusobno te tri skupine, rezultati su pokazali da su se pacijenti u 3. skupini osjećali lošije za podgrupu pitanja vezanih uz fizičko funkcioniranje i tjelesnu bol nasuprot onima u 1. skupini, ali između 2. i 3. skupine nije bilo neke razlike.

Barbosa i sur. (198) procjenjivali su kvalitetu života u djece i adolescenata s TMP-om. Slučajnim odabirom u 9 različitih državnih škola uključili su 547 djece dobi od 8 do 14 godina, čiji su roditelji pristali na istraživanje u studiji. Pomoću upitnika DKI/TMP izdvojili su djecu s jednim znakom i jednim simptomom TMP-a u jednu skupinu ispitanika, a djecu bez znakova i simptoma u drugu. Za procjenu percepcije kvalitete života s obzirom na oralno zdravlje služili su se upitnikom prilagođenim djeci CPQ (*Child Perceptions Questionnaire*). Skupina s TMP-om pokazala je lošiju percepciju kvalitete života nasuprot kontrolnoj skupini.

Oberoi i sur. uključili su 500 ispitanika s nekom vrstom orofacijalne boli (bila to zubobolja ili TMP-i) koja je trajala duže od 3 mjeseca. Von Korffovim upitnikom htjeli su odrediti stupanj jačine kronične boli tako da odrede jačinu boli i stupanj nesposobnosti skalom od 0 do 10 za svako od 7 pitanja. Među ispitanicima najviše je zabilježen kronični stupanj 2 (visoka nesposobnost, umjereno ograničavajuća, 26,8 %) i stupanj 3 (niska nesposobnost, snažna bol u 34,8 %) kronične boli. Dokazali su da orofacijalna bol ima velik utjecaj na razne

dnevne aktivnosti (48,4 % ispitanika), socijalne aktivnosti (44,4 % ispitanika) i na rad (38,4 % ispitanika) (1996).

Na početku ovog istraživanja najviše vrijednosti upitnika OHIP-14 bile su za podskupinu tjelesna bol i psihološka nelagoda. Valja naglasiti da je tijekom istraživanja i 2 mjeseca terapije došlo do značajnoga pada vrijednosti nelagoda i nesposobnosti u svih sedam skupina upitnika OHIP-14 u ispitnoj skupini. Vrijednosti OHIP-a također su pale i u kontrolnoj skupini, no statistički su značajnije samo u podskupini za tjelesnu bol. Ističemo da je percepcija kvalitete života bila značajno bolja u svim podskupinama OHIP-a u ispitnoj skupini. Ukupna vrijednost OHIP-a u kontrolnoj skupini nakon 2 mjeseca terapije jednaka je početku istraživanja, a u ispitnoj skupini znatno je snižena, i to za 67,85 %. Iz toga proizlazi da su niske doze amitriptilina omogućile bolju kvalitetu života. U ispitnoj skupini primijećene su značajno veće vrijednosti bezbolnoga otvaranja usta nakon 2 mjeseca, vrijednost se pritom povećala čak za 20,5 %, a u kontrolnoj skupini riječ je o povećanju tek za 3,22 %.



Rezultati ovoga istraživanja pokazali su sljedeće:

- na početku istraživanja ispitna i kontrolna skupina nisu se razlikovale po intenzitetu boli izmjerenom VAS-om. Na početku nije bilo razlike između njih s obzirom na ukupni rezultat OHIP-a. Gledajući zasebne podskupine OHIP-a, vrijednosti za psihološku nesposobnost bile su značajno više u ispitnoj skupini nasuprot kontrolne skupine, a za sve ostale podskupine OHIP-a nije bilo razlike među skupinama na početku istraživanja;
- na početku istraživanja najviše vrijednosti upitnika OHIP-14 bile su za podgrupu tjelesna bol i psihološka nelagoda;
- na početku istraživanja kontrolna skupina imala je nešto češće izražene znakove depresije, međutim ta razlika nije bila i statistički značajna, isto vrijedi i za razliku u nespecifičnim fizikalnim simptomima;
- nakon 2 mjeseca vrijednost VAS-a bila je značajno niža s obzirom na početak u objema ispitivanim skupinama (ispitna skupina  $P < 0,001$ ; kontrolna skupina  $P = 0,009$ ). Ukupan postotni pad vrijednosti VAS-a u odnosu na početne vrijednosti u ispitnoj skupini iznosi 63,3 %, a u kontrolnoj 16,2 %. Niske doze amitriptilina u pacijenata s kroničnim temporomandibularnim poremećajima smanjuju bol, ali ne uklanjaju je potpuno;
- nakon 2 mjeseca istraživanja vrijednost ukupnoga OHIP-a nije značajno promijenjena u kontrolnoj skupini s obzirom na početak istraživanja ( $P = 0,184$ ), dok je u ispitnoj skupini ( $p < 0,001$ ) značajno snižena i to za 67,85 %.  
Niske doze amitriptilina omogućile su bolju percepciju kvalitete života;
- gledajući rezultate za svaku podskupinu OHIP-a, vidi se da je percepcija kvalitete života bila značajno bolja u svim podskupinama OHIP-a u ispitnoj skupini. Vrijednosti OHIP-a pale su u kontrolnoj skupini, ali statistički značajnije samo u podskupini za tjelesnu bol;
- u ispitnoj skupini primijećene su značajno veće vrijednosti bezbolnoga otvaranja usta, maksimalnoga neasistirana otvaranja te maksimalno asistiranoga otvaranja usta nakon 1. i 2. mjeseca liječenja u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon 2 mjeseca iznos bezbolnoga otvaranja usta povećao se za 20,5 % u ispitnoj skupini, a u placebo skupini taj je iznos povećan za 3,22 %.

Cilj ovoga istraživanja bio je ustanoviti mogu li niske doze tricikličkoga antidepresiva amitriptilina umanjiti kroničnu bol u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima te



ima li kronična bol utjecaja na kvalitetu života. Nakon provedenih ispitivanja na temelju prikazanih rezultata dokazali smo da amitriptilin može znatno umanjiti kroničnu bol u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima, ali ju ne može potpuno ukloniti. Također smo utvrdili da amitriptilin umanjuje funkcijska ograničenja pacijenata i poboljšava kvalitetu života.

Dobiveni rezultati dakle potvrđuju postavljene hipoteze da je terapija niskim dozama amitriptilina djelotvornija u smanjenju boli i poboljšanju mandibularne dinamike u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima u odnosu na kontrolnu skupinu te da k tomu učinkovitije djeluje na poboljšanje kvalitete života vezane uz oralno zdravlje u pacijenata s temporomandibularnim poremećajima, što je razvidno iz statistički značajne razlike smanjenja intenziteta boli i poboljšanja kvalitete života između svih triju mjerenja.

## **6. LITERATURA**

1. Schiffman EL, Fricton JR, Haley DP, Shapiro BL. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc.* 1990;120(3):295-303. Epub 1990/03/01.
2. McCreary CP, Clark GT, Merrill RL, Flack V, Oakley ME. Psychological distress and diagnostic subgroups of temporomandibular disorder patients. *Pain.* 1991;44(1):29-34. Epub 1991/01/01.
3. Okeson JP. Temporomandibularni poremećaji i okluzija. 1. hrvatsko izdanje ed. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2008. 673 p.
4. De Leeuw R, Klasser GD. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. Chicago: Quintessence; 2013.
5. Westesson PL, Larheim TA, Tanaka H. Posterior disc displacement in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(11):1266-73; discussion 73-4. Epub 1998/11/20.
6. Westesson PL, Kurita K, Eriksson L, Katzberg RW. Cryosectional observations of functional anatomy of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;68(3):247-51. Epub 1989/09/01.
7. Liedberg J, Westesson PL, Kurita K. Sideways and rotational displacement of the temporomandibular joint disk: diagnosis by arthrography and correlation to cryosectional morphology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(6):757-63. Epub 1990/06/01.
8. Kurita K, Westesson PL, Tasaki M, Liedberg J. Temporomandibular joint: diagnosis of medial and lateral disk displacement with anteroposterior arthrography. Correlation with cryosections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):364-8. Epub 1992/03/01.
9. Isberg-Holm AM, Westesson PL. Movement of disc and condyle in temporomandibular joints with clicking. An arthrographic and cineradiographic study on autopsy specimens. *Acta odontologica Scandinavica.* 1982;40(3):151-64. Epub 1982/01/01.
10. Tallents RH, Hatala M, Katzberg RW, Westesson PL. Temporomandibular joint sounds in asymptomatic volunteers. *J Prosthet Dent.* 1993;69(3):298-304. Epub 1993/03/01.
11. Davant TSt, Greene CS, Perry HT, Lautenschlager EP. A quantitative computer-assisted analysis of disc displacement in patients with internal derangement using sagittal view magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51(9):974-9; discussion 9-81. Epub 1993/09/01.

12. Westesson PL, Bifano JA, Tallents RH, Hatala MP. Increased horizontal angle of the mandibular condyle in abnormal temporomandibular joints. A magnetic resonance imaging study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(3):359-63. Epub 1991/09/01.
13. Nilner M, Petersson A. Clinical and radiological findings related to treatment outcome in patients with temporomandibular disorders. *Dentomaxillofac Radiol.* 1995;24(2):128-31. Epub 1995/05/01.
14. Stegenga B, de Bont LG, Boering G, van Willigen JD. Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49(10):1079-88. Epub 1991/10/01.
15. Scapino RP. The posterior attachment: its structure, function, and appearance in TMJ imaging studies. Part 2. *J Craniomandib Disord.* 1991;5(3):155-66. Epub 1991/01/01.
16. Scapino RP. The posterior attachment: its structure, function, and appearance in TMJ imaging studies. Part 1. *J Craniomandib Disord.* 1991;5(2):83-95. Epub 1991/01/01.
17. Stegenga B. Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement. *J Orofac Pain.* 2001;15(3):193-205. Epub 2001/09/29.
18. Eversole LR, Machado L. Temporomandibular joint internal derangements and associated neuromuscular disorders. *J Am Dent Assoc.* 1985;110(1):69-79. Epub 1985/01/01.
19. Stegenga B, de Bont LG, Dijkstra PU, Boering G. Short-term outcome of arthroscopic surgery of temporomandibular joint osteoarthrosis and internal derangement: a randomized controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993;31(1):3-14. Epub 1993/02/01.
20. Minakuchi H, Kuboki T, Matsuka Y, Maekawa K, Yatani H, Yamashita A. Randomized controlled evaluation of non-surgical treatments for temporomandibular joint anterior disk displacement without reduction. *Journal of dental research.* 2001;80(3):924-8. Epub 2001/05/31.
21. De Bont LG, Boering G, Liem RS, Havinga P. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a light microscopic and scanning electron microscopic study of the articular cartilage of the mandibular condyle. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43(7):481-8. Epub 1985/07/01.
22. Castelli WA, Nasjleti CE, Diaz-Perez R, Caffesse RG. Histopathologic findings in temporomandibular joints of aged individuals. *J Prosthet Dent.* 1985;53(3):415-9. Epub 1985/03/01.
23. Israel HA, Diamond B, Saed-Nejad F, Ratcliffe A. Osteoarthritis and synovitis as major pathoses of the temporomandibular joint: comparison of clinical diagnosis with

arthroscopic morphology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(9):1023-7; discussion 8. Epub 1998/09/12.

24. Rugh JD, Solberg WK. Oral health status in the United States: temporomandibular disorders. *J Dent Educ.* 1985;49(6):398-406. Epub 1985/06/01.

25. De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, Van 't Hof MA, Battistuzzi PG, Kalsbeek H, et al. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. *Journal of dental research.* 1993;72(11):1509-18. Epub 1993/11/01.

26. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, et al. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc.* 1990;120(3):273-81. Epub 1990/03/01.

27. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(3):291-305. Epub 1997/01/01.

28. Anastassaki A, Magnusson T. Patients referred to a specialist clinic because of suspected temporomandibular disorders: a survey of 3194 patients in respect of diagnoses, treatments, and treatment outcome. *Acta odontologica Scandinavica.* 2004;62(4):183-92. Epub 2004/10/30.

29. Manfredini D. *Current concepts on temporomandibular disorders.* London, Berlin, Cgicago: Quintessence; 2010.

30. Progiante PS, Pattussi MP, Lawrence HP, Goya S, Grossi PK, Grossi ML. Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringa Study). *The International journal of prosthodontics.* 2015;28(6):600-9. Epub 2015/11/03.

31. Franco-Micheloni AL, Fernandes G, de Godoi Goncalves DA, Camparis CM. Temporomandibular Disorders in a Young Adolescent Brazilian Population: Epidemiologic Characterization and Associated Factors. *J Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(3):242-9. Epub 2015/08/06.

32. Zakrzewska JM. Temporomandibular disorders, headaches and chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(1):61-3; discussion 3. Epub 2015/02/03.

33. Adern B, Stenvinkel C, Sahlqvist L, Tegelberg A. Prevalence of temporomandibular dysfunction and pain in adult general practice patients. *Acta odontologica Scandinavica.* 2014;72(8):585-90. Epub 2014/05/29.

34. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 1113 p.
35. BERNE RM, LEVY MN, KOEPPEN BM, STANTON BA. PHYSIOLOGY. 5th ed. St.Louis, Missouri: Mosby; 2004.
36. Rath C. Afferent Neurons vs. Efferent Neurons. 2014 [cited 2018. 11.6.]; Available from: <https://www.thinglink.com/scene/512679845486919681>.
37. Neurotransmitters. 2002 [cited 2018 12.05.]; Available from: [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles\\_pdf/neurotransmitters\\_02.pdf](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles_pdf/neurotransmitters_02.pdf).
38. Turk DC, Melzack R. Handbook of pain assessment. 2 ed. New York: Guilford Press; 2001.
39. D'Purb DJ. Essay // Biopsychology: How our Neurons work. 2014 [cited 2018. 11.6.]; Available from: <https://dpurb.com/2014/08/19/essay-biopsychology-how-our-neurons-work/>.
40. BERNE RM, LEVY MN, KOEPPEN BM, STANTON BA. PHYSIOLOGY. 5th ed. BERNE RM, LEVY MN, KOEPPEN BM, STANTON BA, editors. St. Louis, Missouri: Mosby; 2004.
41. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. J Clin Invest. 2010;120(11):3760-72. Epub 2010/11/03.
42. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M. Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
43. Li XF, Stutzmann GE, LeDoux JE. Convergent but temporally separated inputs to lateral amygdala neurons from the auditory thalamus and auditory cortex use different postsynaptic receptors: in vivo intracellular and extracellular recordings in fear conditioning pathways. Learn Mem. 1996;3(2-3):229-42. Epub 1996/09/01.
44. Stutzmann GE, McEwen BS, LeDoux JE. Serotonin modulation of sensory inputs to the lateral amygdala: dependency on corticosterone. J Neurosci. 1998;18(22):9529-38. Epub 1998/11/05.
45. Byers MR, Dong WK. Comparison of trigeminal receptor location and structure in the periodontal ligament of different types of teeth from the rat, cat, and monkey. J Comp Neurol. 1989;279(1):117-27. Epub 1989/01/01.
46. Loeser JD, Butler SH, Chapman R, Turk DC. Bonica's Management of Pain. 3 ed. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins; 2001.

47. Takemura M, Sugiyo S, Moritani M, Kobayashi M, Yonehara N. Mechanisms of orofacial pain control in the central nervous system. *Arch Histol Cytol.* 2006;69(2):79-100. Epub 2006/07/05.
48. Olsson KA, Westberg KG. Integration in trigeminal premotor interneurons in the cat. 2. Functional characteristics of neurones in the subnucleus-gamma of the oral nucleus of the spinal trigeminal tract with a projection to the digastric motoneurone subnucleus. *Exp Brain Res.* 1991;84(1):115-24. Epub 1991/01/01.
49. Westberg KG, Olsson KA. Integration in trigeminal premotor interneurons in the cat. 1. Functional characteristics of neurones in the subnucleus-gamma of the oral nucleus of the spinal trigeminal tract. *Exp Brain Res.* 1991;84(1):102-14. Epub 1991/01/01.
50. Westberg KG, Sandstrom G, Olsson KA. Integration in trigeminal premotor interneurons in the cat. 3. Input characteristics and synaptic actions of neurones in subnucleus-gamma of the oral nucleus of the spinal trigeminal tract with a projection to the masseteric motoneurone subnucleus. *Exp Brain Res.* 1995;104(3):449-61. Epub 1995/01/01.
51. Turk DC, Melzack R. *Handbook of pain assessment.* 2 ed. New York: Guilford Press; 2001. 93-8 p.
52. Mannon RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain.* 2000;16(3 Suppl):S144-56. Epub 2000/10/03.
53. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology.* 2002;59(5 Suppl 2):S2-7. Epub 2002/09/11.
54. Groenewegen HJ, Uylings HB. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res.* 2000;126:3-28. Epub 2000/12/06.
55. *Trigeminal Ganglion Anatomy.* 2018.
56. *Cranial Nerves of the Pons and Midbrain.* 208 [cited 2018 11.6.]; Available from: <http://what-when-how.com/neuroscience/the-cranial-nerves-organization-of-the-central-nervous-system-part-3/>.
57. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain.* 2 ed. Seattle: IASP Press; 1994.
58. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003;26(6):303-7. Epub 2003/06/12.
59. Grahek N. *Feeling Pain and Being in Pain.* 2 ed. London: The MIT Press; 2007.

60. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84. Epub 2005/06/28.
61. Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(4):314-20. Epub 2008/03/21.
62. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(7):502-11. Epub 2013/05/31.
63. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med*. 2010;16(11):1277-83. Epub 2010/10/16.
64. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):192-200. Epub 2014/01/30.
65. Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:371-80. Epub 2008/12/17.
66. Flor H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med*. 2003(41 Suppl):66-72. Epub 2003/06/24.
67. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164(3878):444-5. Epub 1969/04/25.
68. Tsou K, Jang CS. Studies on the Site of Analgesic Action of Morphine by Intracerebral Micro-Injection. *Sci Sin*. 1964;13:1099-109. Epub 1964/07/01.
69. Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science*. 1977;197(4299):183-6. Epub 1977/07/08.
70. Richardson DE, Akil H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery*. 1977;1(2):199-202. Epub 1977/09/01.
71. Gao K, Kim YH, Mason P. SEROTONERGIC pontomedullary neurons are not activated by antinociceptive stimulation in the periaqueductal gray. *J Neurosci*. 1997;17(9):3285-92. Epub 1997/05/01.
72. Waters AJ, Lumb BM. Inhibitory effects evoked from both the lateral and ventrolateral periaqueductal grey are selective for the nociceptive responses of rat dorsal horn neurones. *Brain Res*. 1997;752(1-2):239-49. Epub 1997/03/28.



73. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005. p. 125-42.
74. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev.* 2004;46(3):295-309. Epub 2004/12/02.
75. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):214-25. Epub 2009/01/17.
76. Wei F, Dubner R, Zou S, Ren K, Bai G, Wei D, et al. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain. *J Neurosci.* 2010;30(25):8624-36. Epub 2010/06/25.
77. Foo H, Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev.* 2003;7(2):145-54. Epub 2003/03/12.
78. Morgan MM, Whittier KL, Hegarty DM, Aicher SA. Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain.* 2008;140(2):376-86. Epub 2008/10/18.
79. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(12):613-7. Epub 2004/11/09.
80. Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res.* 2009;1280:52-9. Epub 2009/05/12.
81. Sasaki M, Obata H, Kawahara K, Saito S, Goto F. Peripheral 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism attenuates primary thermal hyperalgesia and secondary mechanical allodynia after thermal injury in rats. *Pain.* 2006;122(1-2):130-6. Epub 2006/03/11.
82. Green GM, Scarth J, Dickenson A. An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT(3) receptors in the anaesthetized rat. *Pain.* 2000;89(1):81-8. Epub 2000/12/13.
83. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH. Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation. *Neurotherapeutics.* 2009;6(4):703-12. Epub 2009/10/01.
84. Ruffolo RR, Jr., Hieble JP. Alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Ther.* 1994;61(1-2):1-64. Epub 1994/01/01.

85. Kawasaki Y, Kumamoto E, Furue H, Yoshimura M. Alpha 2 adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons. *Anesthesiology*. 2003;98(3):682-9. Epub 2003/02/28.
86. Pan YZ, Li DP, Pan HL. Inhibition of glutamatergic synaptic input to spinal lamina II(o) neurons by presynaptic alpha(2)-adrenergic receptors. *J Neurophysiol*. 2002;87(4):1938-47. Epub 2002/04/04.
87. Sonohata M, Furue H, Katafuchi T, Yasaka T, Doi A, Kumamoto E, et al. Actions of noradrenaline on substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord revealed by in vivo patch recording. *J Physiol*. 2004;555(Pt 2):515-26. Epub 2003/12/16.
88. Summers RJ, McMartin LR. Adrenoceptors and their second messenger systems. *J Neurochem*. 1993;60(1):10-23. Epub 1993/01/01.
89. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2006;80(2):53-83. Epub 2006/10/13.
90. Budai D, Harasawa I, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through alpha2-adrenergic receptors. *J Neurophysiol*. 1998;80(5):2244-54. Epub 1998/11/18.
91. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E. An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systemically and intrathecally administered combinations of clonidine and opiates. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;255(3):1107-16. Epub 1990/12/01.
92. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth Analg*. 1998;87(3):591-6. Epub 1998/09/05.
93. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995;61(3):391-9. Epub 1995/06/01.
94. Lee MC, Zambreau L, Menon DK, Tracey I. Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. *J Neurosci*. 2008;28(45):11642-9. Epub 2008/11/07.
95. Glazer EJ, Steinbusch H, Verhofstad A, Basbaum AI. Serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis and paragigantocellularis of the cat contain enkephalin. *J Physiol (Paris)*. 1981;77(2-3):241-5. Epub 1981/01/01.
96. Basbaum AI. Descending control of pain transmission: possible serotonergic-enkephalinergic interactions. *Adv Exp Med Biol*. 1981;133:177-89. Epub 1981/01/01.

97. Fields HL, Basbaum AI. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol.* 1978;40:217-48. Epub 1978/01/01.
98. Belcher G, Ryall RW, Schaffner R. The differential effects of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and raphe stimulation on nociceptive and non-nociceptive dorsal horn interneurons in the cat. *Brain Res.* 1978;151(2):307-21. Epub 1978/08/04.
99. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol.* 1997;78(2):746-58. Epub 1997/08/01.
100. Terayama R, Dubner R, Ren K. The roles of NMDA receptor activation and nucleus reticularis gigantocellularis in the time-dependent changes in descending inhibition after inflammation. *Pain.* 2002;97(1-2):171-81. Epub 2002/05/29.
101. Wei F, Ren K, Dubner R. Inflammation-induced Fos protein expression in the rat spinal cord is enhanced following dorsolateral or ventrolateral funiculus lesions. *Brain Res.* 1998;782(1-2):136-41. Epub 1998/03/31.
102. Cahusac PM, Morris R, Hill RG. A pharmacological study of the modulation of neuronal and behavioural nociceptive responses in the rat trigeminal region. *Brain Res.* 1995;700(1-2):70-82. Epub 1995/11/27.
103. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci.* 2006;27 Suppl 2:S130-3. Epub 2006/05/12.
104. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain.* 1978;101(1):1-18. Epub 1978/03/01.
105. Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;54(1):129-41. Epub 1996/05/01.
106. Fay RA, Norgren R. Identification of rat brainstem multisynaptic connections to the oral motor nuclei using pseudorabies virus. III. Lingual muscle motor systems. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(3):291-311. Epub 1998/03/12.
107. Fay RA, Norgren R. Identification of rat brainstem multisynaptic connections to the oral motor nuclei in the rat using pseudorabies virus. II. Facial muscle motor systems. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(3):276-90. Epub 1998/03/12.
108. Fay RA, Norgren R. Identification of rat brainstem multisynaptic connections to the oral motor nuclei using pseudorabies virus. I. Masticatory muscle motor systems. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(3):255-75. Epub 1998/03/12.

109. Yamamura H, Malick A, Chamberlin NL, Burstein R. Cardiovascular and neuronal responses to head stimulation reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine. *J Neurophysiol.* 1999;81(2):479-93. Epub 1999/02/26.
110. Wu LJ, Toyoda H, Zhao MG, Lee YS, Tang J, Ko SW, et al. Upregulation of forebrain NMDA NR2B receptors contributes to behavioral sensitization after inflammation. *J Neurosci.* 2005;25(48):11107-16. Epub 2005/12/02.
111. Wang H, Wei F, Dubner R, Ren K. Selective distribution and function of primary afferent nociceptive inputs from deep muscle tissue to the brainstem trigeminal transition zone. *J Comp Neurol.* 2006;498(3):390-402. Epub 2006/07/28.
112. Ikeda T, Terayama R, Jue SS, Sugiyo S, Dubner R, Ren K. Differential rostral projections of caudal brainstem neurons receiving trigeminal input after masseter inflammation. *J Comp Neurol.* 2003;465(2):220-33. Epub 2003/09/02.
113. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 1992;355(6355):75-8. Epub 1992/01/02.
114. Coggeshall RE, Lekan HA, Doubell TP, Allchorne A, Woolf CJ. Central changes in primary afferent fibers following peripheral nerve lesions. *Neuroscience.* 1997;77(4):1115-22. Epub 1997/04/01.
115. Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP. Activation of the somatosensory cortex during Abeta-fiber mediated hyperalgesia. A MSI study. *Brain Res.* 2000;871(1):75-82. Epub 2000/07/07.
116. Randolph CS, Greene CS, Moretti R, Forbes D, Perry HT. Conservative management of temporomandibular disorders: a posttreatment comparison between patients from a university clinic and from private practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;98(1):77-82. Epub 1990/07/01.
117. Skeppar J, Nilner M. Treatment of craniomandibular disorders in children and young adults. *J Orofac Pain.* 1993;7(4):362-9. Epub 1993/01/01.
118. Carlsson GE. Long-term effects of treatment of craniomandibular disorders. *Cranio.* 1985;3(4):337-42. Epub 1985/09/01.
119. Brown DT, Gaudet EL, Jr. Outcome measurement for treated and untreated TMD patients using the TMJ scale. *Cranio.* 1994;12(4):216-22. Epub 1994/10/01.
120. Rugh JD. Psychological components of pain. *Dent Clin North Am.* 1987;31(4):579-94. Epub 1987/10/01.

121. Erlandson PM, Jr., Poppen R. Electromyographic biofeedback and rest position training of masticatory muscles in myofascial pain-dysfunction patients. *J Prosthet Dent.* 1989;62(3):335-8. Epub 1989/09/01.
122. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112(3):372-80. Epub 2004/11/25.
123. Singer E, Dionne R. A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle pain. *J Orofac Pain.* 1997;11(2):139-46. Epub 1997/04/01.
124. Harkins S, Linford J, Cohen J, Kramer T, Cueva L. Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. *J Craniomandib Disord.* 1991;5(3):179-86. Epub 1991/01/01.
125. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1991;34(5):552-60. Epub 1991/05/01.
126. Stanko JR. Review of oral skeletal muscle relaxants for the craniomandibular disorder (CMD) practitioner. *Cranio.* 1990;8(3):234-43. Epub 1990/07/01.
127. Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. *J Orofac Pain.* 2002;16(1):64-70. Epub 2002/03/14.
128. Sharav Y, Singer E, Schmidt E, Dionne RA, Dubner R. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain.* 1987;31(2):199-209. Epub 1987/11/01.
129. Tura B, Tura SM. The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res.* 1990;518(1-2):19-22. Epub 1990/06/04.
130. Dionne RA. Antidepressants for chronic orofacial pain. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21(10):822-4, 6, 8. Epub 2002/03/23.
131. Haas DA. Pharmacologic considerations in the management of temporomandibular disorders. *J Can Dent Assoc.* 1995;61(2):105-9, 12-4. Epub 1995/02/01.
132. Pettengill CA, Reisner-Keller L. The use of tricyclic antidepressants for the control of chronic orofacial pain. *Cranio.* 1997;15(1):53-6. Epub 1997/01/01.
133. Kreisberg MK. Tricyclic antidepressants: analgesic effect and indications in orofacial pain. *J Craniomandib Disord.* 1988;2(4):171-7. Epub 1988/01/01.

134. Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MT, de Andrade ED, Ambrosano GM, de Barbosa JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio*. 2003;21(3):221-5. Epub 2003/08/02.
135. Harris M, Feinmann C, Wise M, Treasure F. Temporomandibular joint and orofacial pain: clinical and medicolegal management problems. *Br Dent J*. 1993;174(4):129-36. Epub 1993/02/20.
136. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1992;49(2):205-19. Epub 1992/05/01.
137. Ardid D, Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain*. 1992;49(2):279-87. Epub 1992/05/01.
138. Tversky J, Reade PC, Gerschman JA, Holwill BJ, Wright J. Role of depressive illness in the outcome of treatment of temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(6):696-9. Epub 1991/06/01.
139. Mohamed SE, Christensen LV, Penchas J. A randomized double-blind clinical trial of the effect of amitriptyline on nocturnal masseteric motor activity (sleep bruxism). *Cranio*. 1997;15(4):326-32. Epub 1998/03/03.
140. Raigrodski AJ, Christensen LV, Mohamed SE, Gardiner DM. The effect of four-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study. *Cranio*. 2001;19(1):21-5. Epub 2002/02/15.
141. Raigrodski AJ, Mohamed SE, Gardiner DM. The effect of amitriptyline on pain intensity and perception of stress in bruxers. *J Prosthodont*. 2001;10(2):73-7. Epub 2001/08/21.
142. Shukla R, Sinh M. Migraine: prophylactic treatment. *J Assoc Physicians India*. 2010;58 Suppl:26-9. Epub 2010/11/06.
143. Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(1):41-55. Epub 2010/11/26.
144. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD, Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *Journal of oral rehabilitation*. 2000;27(10):834-41. Epub 2000/11/07.

145. Fantoni F, Salvetti G, Manfredini D, Bosco M. Current concepts on the functional somatic syndromes and temporomandibular disorders. *Stomatologija*. 2007;9(1):3-9. Epub 2007/04/24.
146. Magnusson T, Syren M. Therapeutic jaw exercises and interocclusal appliance therapy. A comparison between two common treatments of temporomandibular disorders. *Swed Dent J*. 1999;23(1):27-37. Epub 1999/06/17.
147. Austin BD, Shupe SM. The role of physical therapy in recovery after temporomandibular joint surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(5):495-8. Epub 1993/05/01.
148. Gage JP. Collagen biosynthesis related to temporomandibular joint clicking in childhood. *J Prosthet Dent*. 1985;53(5):714-7. Epub 1985/05/01.
149. Okeson JP. *Temporomandibularni poremećaji i okluzija*. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2008.
150. Goharian RK, Neff PA. Effect of occlusal retainers on temporomandibular joint and facial pain. *J Prosthet Dent*. 1980;44(2):206-8. Epub 1980/08/01.
151. Lundh H, Westesson PL, Kopp S, Tillstrom B. Anterior repositioning splint in the treatment of temporomandibular joints with reciprocal clicking: comparison with a flat occlusal splint and an untreated control group. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(2):131-6. Epub 1985/08/01.
152. Pavone BW. Bruxism and its effect on the natural teeth. *J Prosthet Dent*. 1985;53(5):692-6. Epub 1985/05/01.
153. Solberg WK, Clark GT, Rugh JD. Nocturnal electromyographic evaluation of bruxism patients undergoing short term splint therapy. *Journal of oral rehabilitation*. 1975;2(3):215-23. Epub 1975/07/01.
154. Greene CS, Laskin DM. Long-term evaluation of treatment for myofascial pain-dysfunction syndrome: a comparative analysis. *J Am Dent Assoc*. 1983;107(2):235-8. Epub 1983/08/01.
155. Clark GT. A critical evaluation of orthopedic interocclusal appliance therapy: design, theory, and overall effectiveness. *J Am Dent Assoc*. 1984;108(3):359-64. Epub 1984/03/01.
156. Clark GT, Beemsterboer PL, Rugh JD. Nocturnal masseter muscle activity and the symptoms of masticatory dysfunction. *Journal of oral rehabilitation*. 1981;8(3):279-86. Epub 1981/05/01.

157. Laskin DM, Block S. Diagnosis and treatment of myofacial pain-dysfunction (MPD) syndrome. *J Prosthet Dent.* 1986;56(1):75-84. Epub 1986/07/01.
158. Kurita H, Ikeda K, Kurashina K. Evaluation of the effect of a stabilization splint on occlusal force in patients with masticatory muscle disorders. *Journal of oral rehabilitation.* 2000;27(1):79-82. Epub 2000/01/13.
159. Farrar WB. Craniomandibular practice: the state of the art; definition and diagnosis. *J Craniomandibular Pract.* 1982;1(1):4-12. Epub 1982/12/01.
160. Clark GT. Treatment of jaw clicking with temporomandibular repositioning: analysis of 25 cases. *J Craniomandibular Pract.* 1984;2(3):263-70. Epub 1984/06/01.
161. Carraro JJ, Caffesse RG. Effect of occlusal splints on TMJ symptomatology. *J Prosthet Dent.* 1978;40(5):563-6. Epub 1978/11/01.
162. Tsuga K, Akagawa Y, Sakaguchi R, Tsuru H. A short-term evaluation of the effectiveness of stabilization-type occlusal splint therapy for specific symptoms of temporomandibular joint dysfunction syndrome. *J Prosthet Dent.* 1989;61(5):610-3. Epub 1989/05/01.
163. Marbach JJ, Raphael KG. Future directions in the treatment of chronic musculoskeletal facial pain: the role of evidence-based care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(1):170-6. Epub 1997/01/01.
164. Dao TT, Lavigne GJ. Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism? *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):345-61. Epub 1998/08/26.
165. Kreiner M, Betancor E, Clark GT. Occlusal stabilization appliances. Evidence of their efficacy. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(6):770-7. Epub 2001/07/04.
166. Turp JC, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. *Clin Oral Investig.* 2004;8(4):179-95. Epub 2004/06/05.
167. Forssell H, Kalso E. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? *J Orofac Pain.* 2004;18(1):9-22; discussion 3-32. Epub 2004/03/17.
168. Abbott DM, Bush FM. Occlusions altered by removable appliances. *J Am Dent Assoc.* 1991;122(2):79-81. Epub 1991/02/01.
169. Brown DT, Gaudet EL, Jr., Phillips C. Changes in vertical tooth position and face height related to long term anterior repositioning splint therapy. *Cranio.* 1994;12(1):19-22. Epub 1994/01/01.



170. Shi CS, Wang HY. Postural and maximum activity in elevators during mandible pre- and post-occlusal splint treatment of temporomandibular joint disturbance syndrome. *Journal of oral rehabilitation*. 1989;16(2):155-61. Epub 1989/03/01.
171. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994;11(1):3-11. Epub 1994/03/01.
172. Slade GD, Strauss RP, Atchison KA, Kressin NR, Locker D, Reisine ST. Conference summary: assessing oral health outcomes--measuring health status and quality of life. *Community Dent Health*. 1998;15(1):3-7. Epub 1998/10/29.
173. Biazevic MG, Rissotto RR, Michel-Crosato E, Mendes LA, Mendes MO. Relationship between oral health and its impact on quality of life among adolescents. *Braz Oral Res*. 2008;22(1):36-42. Epub 2008/04/22.
174. Jensen PM, Saunders RL, Thierer T, Friedman B. Factors associated with oral health-related quality of life in community-dwelling elderly persons with disabilities. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(4):711-7. Epub 2008/02/21.
175. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2015;126:167-83. Epub 2015/09/04.
176. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(3):403-25. Epub 2007/07/03.
177. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatology international*. 2014;34(9):1275-80. Epub 2014/03/05.
178. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychological medicine*. 2009;39(3):497-505. Epub 2008/06/27.
179. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nature reviews Rheumatology*. 2013;9(6):340-50. Epub 2013/04/03.
180. Bertoli FMP, Bruzamin CD, Pizzatto E, Losso EM, Brancher JA, de Souza JF. Prevalence of diagnosed temporomandibular disorders: A cross-sectional study in Brazilian adolescents. *PloS one*. 2018;13(2):e0192254. Epub 2018/02/09.
181. Adern B, Minston A, Nohlert E, Tegelberg A. Self-reportance of temporomandibular disorders in adult patients attending general dental practice in Sweden from 2011 to 2013. *Acta odontologica Scandinavica*. 2018;76(7):530-4. Epub 2018/06/23.

182. Mottaghi A, Menendez-Diaz I, Cobo JL, Gonzalez-Serrano J, Cobo T. Is there a higher prevalence of tinnitus in patients with temporomandibular disorders? A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation*. 2018. Epub 2018/08/21.
183. Martorell-Calatayud L, Garcia-Mira B, Penarrocha-Diago M. Orofacial pain management: an update. *Med Oral*. 2004;9(4):293-9. Epub 2004/08/05.
184. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56. Epub 2004/02/20.
185. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia*. 1992;47(8):646-52. Epub 1992/08/01.
186. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia*. 1993;48(4):281-5. Epub 1993/04/01.
187. Ivkovic N, Mladenovic I, Petkoci S, Stojic D. TMD chronic pain and masseter silent period in psychiatric patients on antidepressive therapy. *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35(6):424-32. Epub 2008/02/21.
188. Calderon Pdos S, Tabaquim Mde L, Oliveira LC, Camargo AP, Ramos Netto Tde C, Conti PC. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders: a pilot study. *Braz Dent J*. 2011;22(5):415-21. Epub 2011/10/21.
189. Whitney CW, Von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain*. 1992;50(3):281-5. Epub 1992/09/01.
190. Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29(2):144-51. Epub 2015/04/24.
191. Hiroki T, Suto T, Saito S, Obata H. Repeated Administration of Amitriptyline in Neuropathic Pain: Modulation of the Noradrenergic Descending Inhibitory System. *Anesth Analg*. 2017. Epub 2017/09/28.
192. Hoshino H, Obata H, Saito S. Antihyperalgesic effect of duloxetine and amitriptyline in rats after peripheral nerve injury: Influence of descending noradrenergic plasticity. *Neurosci Lett*. 2015;602:62-7. Epub 2015/07/03.
193. Almoznino G, Zini A, Zakuto A, Sharav Y, Haviv Y, Hadad A, et al. Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29(3):231-41. Epub 2015/08/06.

194. Blanco-Aguilera A, Blanco-Hungria A, Biedma-Velazquez L, Serrano-Del-Rosal R, Gonzalez-Lopez L, Blanco-Aguilera E, et al. Application of an oral health-related quality of life questionnaire in primary care patients with orofacial pain and temporomandibular disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e127-35. Epub 2013/10/15.
195. Rusanen J, Silvola AS, Tolvanen M, Pirttiniemi P, Lahti S, Sipila K. Pathways between temporomandibular disorders, occlusal characteristics, facial pain, and oral health-related quality of life among patients with severe malocclusion. *Eur J Orthod*. 2012;34(4):512-7. Epub 2011/07/29.
196. Stenman U, Ahlqwist M, Bjorkelund C, Hakeberg M. Oral health-related quality of life--associations with oral health and conditions in Swedish 70-year-old individuals. *Gerodontology*. 2012;29(2):e440-6. Epub 2011/06/29.
197. Tjakkes GH, Reinders JJ, Tenvergert EM, Stegenga B. TMD pain: the effect on health related quality of life and the influence of pain duration. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:46. Epub 2010/05/04.
198. Barbosa TS, Leme MS, Castelo PM, Gaviao MB. Evaluating oral health-related quality of life measure for children and preadolescents with temporomandibular disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:32. Epub 2011/05/17.
199. Oberoi SS, Hiremath SS, Yashoda R, Marya C, Rekhi A. Prevalence of Various Orofacial Pain Symptoms and Their Overall Impact on Quality of Life in a Tertiary Care Hospital in India. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014;13(4):533-8. Epub 2015/08/01.



Ratka Borić Brakus rođena je 15. svibnja 1980. u Čakovcu. Osnovnu i srednju školu završila je u Varaždinu, a godine 2005. diplomirala je na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na istom Fakultetu u Zagrebu 2007. započinje specijalizaciju iz stomatološke protetike, a 2009. upisuje poslijediplomski doktorski studij. Specijalizirala je 2010. te se zaposlila kao specijalist protetike na Stomatološkoj poliklinici u Splitu i na Medicinskom fakultetu u Splitu, gdje je radila kao asistentica sve do 2017. Trenutno je zaposlena u privatnoj stomatološkoj ordinaciji Salona Dental. Udana je i majka je dvoje djece.

Popis objavljenih radova:

Brakus I., Filipović Zore I., Borić R., Siber S., Švegar D., Kuna T. Analysis of impacted and retained teeth operated at Department of Oral Surgery, School of Dental medicine, Zagreb. Coll Antropol. 2010; 34(1); 229-33.

Vidović N., Meštrović S., Đogaš Z., Buković D., Brakus I., Brakus RB., Kovačić I. Craniofacial morphology of Croatian Patients with obstructive sleep apnea. Coll Antropol. 2013; 37(1); 271-9.

Brakus I., Borić Brakus R., Poljak K., Filipović Zore I. Aquacel® Ag and Ozone in Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ) Therapy: a Case Report. Acta Stom Croat. 2013; 47(3); 241-245.

Alajbeg ZI., Brakus RB., Brakus I. Comparison of amitriptyline with stabilization splint and placebo in chronic TMD patients: a pilot study. Acta Stom Croat. 2018; 52(2): 114-122.