

# Utjecaj kroničnog stresa i okluzijske interferencije na bol maseteričnog mišića

---

**Simonić-Kocijan, Sunčana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2010**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:829453>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-09-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sunčana Simonić-Kocijan**

**UTJECAJ KRONIČNOG STRESA I OKLUZIJSKE  
INTERFERENCIJE NA BOL MASETERIČNOG MIŠIĆA**

**Doktorski rad**

**Rijeka, 2010.**

Mentor rada:

Prof.dr.sc. Ivone Uhač, dr.dent.med.

Doktorski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Sonja Pezelj-Ribarić, dr.dent.med
2. Prof.dr.sc. Melita Valentić-Peruzović, dr.dent.med
3. Doc.dr.sc. Natalia Kučić, dr.med.

Rad ima 99 listova.

UDK: 616.724-008.64:616.8>(043.3)

## ZAHVALA

Neizmjerno hvala prof.dr.sc. Ivone Uhač na nesebičnoj pomoći i podršci tijekom izrade ovog rada.

Hvala Vedrani Braut, Kristini Pilipović i prof.dr.sc. Jasminki Giacometti na velikoj pomoći u laboratorijskom radu.

Strpljenje, razumijevanje i savjete koje su mi pružili obitelj i roditelji omogućili su izradu ove disertacije te im se iskreno zahvaljujem.

## SAŽETAK

**Uvod:** Temporomandibularni poremećaj (TMP) je muskuloskeletalni poremećaj koji obuhvaća niz kliničkih stanja karakteriziranih promjenama žvačne muskulature, temporomandibularnih zglobova (TMZ) i pridruženih struktura. Najčešći prisutan simptom je bol lokalizirana u žvačnim mišićima. Etiologija mišićne boli nije u potpunosti razjašnjena.

**Cilj** istraživanja bio je ispitati utjecaj kroničnog stresa, okluzijske interferencije te njihovog zajedničkog djelovanja na bol maseteričnog mišića. Također, cilj je bio utvrditi utjecaj ispitivanih čimbenika na sistemsku i lokalnu razinu interleukina-6 (IL-6) te utvrditi moguću povezanost razine IL-6 s mišićnom boli. Cilj je bio utvrditi doprinos kroničnog stresa, okluzijske interferencije, razine IL-6 u tkivu i plazmi na bol maseteričnog mišića te utvrditi doprinos kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u plazmi i tkivu maseteričnog mišića.

**Materijali i metode:** U eksperimentalnom radu korišteno je 50 muških Wistar štakora. Životinje su podijeljene u pet skupina od 10 štakora. Skupine sačinjavaju: skupina izložena kroničnom stresu; skupina izložena okluzijskoj interferenciji; skupina izložena kroničnom stresu i okluzijskoj interferenciji; kontrolna skupina slobodna od kroničnog stresa i okluzijske interferencije i apsolutna kontrola koju formiraju životinje slobodne od bilo kakve procedure ili dobivanja ikakve tvari. Životinje su bile podvrgnute eksperimentu 56 dana. Zadnjeg eksperimentalnog dana životinjama se procjenjivala mišićna bol nakon čega su žrtvovane, te su sakupljeni uzorci krvi i masetera, iz kojih su enzimskim imunotestom određivane vrijednosti IL-6.

**Rezultati:** Životinje izložene zajedničkom učinku okluzijske interferencije i kroničnog stresa pokazuju statistički značajno veću reakciju na bolni podražaj u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $p=0,023$ ). Također, utvrđena je značajno viša

razina IL-6 maseteričnog mišića u skupini izloženoj zajedničkom učinku okluzijske interferencije i kroničnog stresa u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $p=0,012$ ). Utvrđena je pozitivna korelacija između razine IL-6 maseteričnog mišića i boli ( $r = 0,62$ ;  $p<0,001$ ). Multiplom regresijskom analizom utvrđeno je da okluzijska interferencija pridonosi 14,01% boli maseteričnog mišića, a razina IL-6 u tkivu masetera 29,31% boli maseteričnog mišića. Kronični stres objašnjava 15,65%, a okluzijska interferencija 14,94% varijabilnosti razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.

**Zaključci:** Podatci dobiveni istraživanjem sugeriraju da jedino kombinacija okluzijske interferencije i kroničnog stresa utječe na pojačanje boli maseteričnog mišića i na povišenje razine IL-6 maseteričnog mišića. Okluzijska interferencija i IL-6 maseteričnog mišića su čimbenici koji doprinose boli žvačnih mišića.

*Ključne riječi:* Dentalna okluzija; Maseterični mišić; Orofacijalna bol; Stres, psihološki; Štakori.

## **SUMMARY**

### **INFLUENCE OF CHRONIC STRESS AND OCCLUSAL INTERFERENCE ON MASSETER MUSCLE PAIN**

**Introduction:** Temporomandibular disorder (TMD) is a musculoskeletal disorder that involves various clinical conditions of masticatory muscles, temporomandibular joints and accompanied tissues. The most prominent symptom is pain in masticatory muscles. The etiology of TMD is poorly understood.

**Objectives** of this study were to examine the individual effect of chronic stress and occlusal interference, as well as their combined influence on masseter muscle pain. The study also aimed to investigate influence of proposed etiological factors on systemic and local level of interleukine-6 (IL-6) and to find possible correlation between IL-6 and muscle pain. The aim was to estimate the contribution of chronic stress, occlusal interference and IL-6 levels on masseter muscle pain and to estimate contribution of chronic stress and occlusal interference on IL-6 levels.

**Material and methods:** Experiments were performed on 50 male Wistar rats. Animals were divided in five groups of 10 rats. Groups were as follow: chronic stressed group, group with occlusal interference, group with both chronic stress and occlusal interference, control group free of chronic stress and occlusal interference and absolute control group free of experimental procedures and formalin injection. Experimental procedure, for all animals, lasted 56 days. On last experimental day muscle pain was evaluated. Animals were decapitated and blood and tissue samples were collected to determine IL-6 levels.

**Results:** Animals submitted to combination of occlusal interference and chronic stress showed statistically significant difference of nociceptive behavioral response comparing to the control group ( $p=0,023$ ). Also, tissue level of IL-6 in group of

animals submitted to both occlusal interference and chronic stress were significantly higher than in the control group ( $p=0,012$ ). A positive correlation between the tissue IL-6 level and the masseter muscle pain was established ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ). By the means of the multiple regression analyses it was determined that the occlusal interference contributed 14,01% and muscle level of IL-6 29,31% in the development of masseter muscle pain. Chronic stress contributed 15,65% and occlusal interference 14,94% on the variability of tissue level of IL-6.

**Conclusion:** These findings suggest that only combination of occlusal interference and chronic stress influences masseter muscle pain and level of muscle IL-6. Occlusal interference and muscle IL-6 are factors that contribute in development of masseter muscle pain.

*Key words:* Dental occlusion; Masseter muscle; Orofacial pain; Rats; Stress, psychological.



## SADRŽAJ:

<b>1.</b>	<b>UVOD</b>	1
	<b>1.1. Temporomandibularni poremećaj</b>	1
	<b>1.2. Klasifikacija poremećaja žvačnih mišića</b>	1
	<b>1.3. Simptomi poremećaja žvačnih mišića</b>	5
	<b>1.4. Neuromuskularni sustav</b>	6
	1.4.1. Senzorički receptori	7
	1.4.2. Senzorička vlakna	8
	<b>1.5. Mehanizam orofacijalne boli</b>	9
	<b>1.6. Model boli žvačnih mišića</b>	12
	<b>1.7. Etiologija poremećaja žvačnih mišića</b>	16
	1.7.1. Trauma	17
	1.7.2. Parafunkcije	18
	1.7.3. Duboki bolni podražaj	19
	1.7.4. Spol	20
	1.7.5. Okluzijski čimbenici	20
	1.7.5.1. Utjecaj okluzijskih čimbenika na ortopedsku stabilnost mandibule	22
	1.7.5.2. Utjecaj okluzijskih čimbenika na aktivnost žvačnih mišića	23
	1.7.6. Psihološki stres	26
	1.7.6.1. Utjecaj stresa na adaptabilnu sposobnost organizma	27
	1.7.6.2. Utjecaj stresa na aktivnost žvačnih mišića	28
	1.7.6.3. Utjecaj stresa na prijenos i percepciju boli	29
	<b>1.8. Uloga interleukina-6 u etiopatogenezi TMP-a</b>	33
<b>2.</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA</b>	35
<b>3.</b>	<b>MATERIJALI I METODE</b>	36
	<b>3.1. Laboratorijske životinje</b>	36
	<b>3.2. Metode</b>	36
	3.2.1. Izlaganje kroničnom stresu	37
	3.2.2. Izlaganje okluzijskoj interferenciji	38
	3.2.3. Izlaganje zajedničkom djelovanju kroničnog stresa i okluzijske interferencije	39
	3.2.4. Testiranje boli maseteričnog mišića	39
	3.2.5. Sakupljanje uzoraka krvi i tkiva maseteričnog mišića	41
	3.2.6. Određivanje razine IL-6	42
	<b>3.3. Statistička obrada podataka</b>	43
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b>	44
	<b>4.1. Utjecaj ispitivanih čimbenika na bol maseteričnog mišića</b>	44
	4.1.1. Utjecaj zajedničkog djelovanja okluzijske interferencije i kroničnog stresa na bol maseteričnog mišića	44
	4.1.2. Utjecaj okluzijske interferencije na bol maseteričnog mišića	45
	4.1.3. Utjecaj kroničnog stresa na bol maseteričnog mišića	46
	4.1.4. Utjecaj formalina na bol maseteričnog mišića	47
	<b>4.2. Utjecaj ispitivanih čimbenika na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića</b>	48
	4.2.1. Utjecaj zajedničkog djelovanja okluzijske interferencije i kroničnog stresa na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	48
	4.2.2. Utjecaj okluzijske interferencije na razinu IL-6 u tkivu	50

	maseteričnog mišića	
	4.2.3. Utjecaj kroničnog stresa na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	51
	4.2.4. Utjecaj formalina na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	52
	<b>4.3. Utjecaj ispitivanih čimbenika na razinu IL-6 u plazmi</b>	53
	<b>4.4. Korelacija razine IL-6 i boli maseteričnog mišića</b>	54
	4.4.1. Korelacija razine IL-6 u tkivu i boli maseteričnog mišića	54
	4.4.2. Korelacija razine IL-6 u plazmi i boli maseteričnog mišića	55
	<b>4.5. Korelacija okluzijske interferencije i kroničnog stresa s boli maseteričnog mišića</b>	56
	4.5.1. Korelacija okluzijske interferencije i boli maseteričnog mišića	56
	4.5.2. Korelacija kroničnog stresa i boli maseteričnog mišića	57
	<b>4.6. Korelacija kroničnog stresa i okluzijske interferencije s razinom IL-6 u plazmi</b>	58
	4.6.1. Korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u plazmi	58
	4.6.2. Korelacija okluzijske interferencije i razine IL-6 u plazmi	59
	<b>4.7. Korelacija kroničnog stresa i okluzijske interferencije s razinom IL-6 u tkivu maseteričnog mišića</b>	60
	4.7.1. Korelacija okluzijske interferencije i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	60
	4.7.2. Korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	61
	<b>4.8. Doprinos ispitivanih čimbenika na bol maseteričnog mišića</b>	62
	<b>4.9. Doprinos kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića</b>	63
	<b>4.10. Doprinos kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u plazmi</b>	64
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b>	65
	<b>5.1. Bol žvačnih mišića</b>	65
	5.1.1. Utjecaj kroničnog stresa na mišićnu bol	65
	5.1.2. Utjecaj okluzijske interferencije na mišićnu bol	66
	5.1.3. Utjecaj zajedničkog djelovanja kroničnog stresa i okluzijske interferencije na mišićnu bol	68
	<b>5.2. Interleukin-6</b>	69
	5.2.1. Razina IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	69
	5.2.2. Razina IL-6 u plazmi	71
	5.2.3. Povezanost IL-6 i mišićne boli	72
	<b>5.3. Prediktori nastanka mišićne boli</b>	73
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	75
<b>7.</b>	<b>REFERENCIJE</b>	76

## **1. UVOD**

### **1.1. Temporomandibularni poremećaj**

Orofacijalna bol (bol podrijetlom iz lica i usne šupljine) jedna je od najčešćih oblika regionalne boli. U akutnom obliku najčešće je vezana uz zub ili parodont, dok je kronična bol obilježje temporomandibularnih poremećaja (TMP) i atipične boli lica (1).

Prema istraživanjima u SAD-u i Europi kronična orofacijalna bol obuhvaća 40% svih kroničnih bolnih stanja, a od toga je 10-15% vezano uz TMP (2,3).

TMP je muskuloskeletalni poremećaj koji obuhvaća niz kliničkih stanja karakteriziranih promjenama žvačne muskulature, temporomandibularnih zglobova (TMZ) i pridruženih struktura. Ograničena mogućnost otvaranja usta i zvukovi u TMZ-u u vidu škljocanja, grebanja, pucketanja koji se javljaju prilikom kretnji mandibule česti su znakovi TMP-a (4,5).

Najčešći prisutan simptom je bol koja je uglavnom lokalizirana u žvačnim mišićima, preaurikularnoj regiji i TMZ-u (6). Bol se najčešće pojačava prilikom žvakanja ili drugih funkcionalnih kretnji donje čeljusti (4,7,8).

### **1.2. Klasifikacija poremećaja žvačnih mišića**

Produbljivanje saznanja o etiopatogenezi TMP-a, kao i potreba za što točnijom dijagnozom i što uspješnijim zbrinjavanjem pacijenata rezultirala je uspostavljanjem brojnih klasifikacija poremećaja. Poremećaji žvačnih mišića dio su predloženih klasifikacija.

Dworkin i LeResche (5) su na temelju saznanja o patologiji TMP-a, s ciljem uspostave standardiziranih kriterija, predložili klasifikacijski sustav temporomandibularnih poremećaja (engl. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders, RDC/TMD). Sustav uključuje dvije osi. Prva os ( I ) obuhvaća kliničke aspekte poremećaja, svrstavajući ih na poremećaje žvačnih mišića, pomake diska i zglobne poremećaje. Os II procjenjuje poremećaje u funkciji vezane uz intenzitet boli i psihološki status. RDC/TMD omogućava uspoređivanje rezultata između istraživača te naglašava važnost psiholoških čimbenika u etiopatogenezi poremećaja. Iako se danas često primjenjuje u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima, RDC/TMD klasifikacijom nisu obuhvaćeni svi mišićni i zglobni poremećaji, već samo oni najčešći (tablica 1).

**Tablica 1. RDC/TMD klasifikacija.**

RDC/TMD klasifikacija	
Os I	Os II
Skupina I: Mišićne dijagnoze	Stupnjevana kronična bol
a. Miofascijalna bol	Stupanj 0 – nema boli u zadnjih 6 mjeseci
b. Miofascijalna bol s ograničenim otvaranjem	Stupanj I – niska disfunkcija/nizak intenzitet boli
Skupina II: Pomaci diska	Stupanj II – niska disfunkcija/visok intenzitet boli
a. Pomak diska s redukcijom	Stupanj III – visoka disfunkcija/umjereno ograničenje
b. Pomak diska bez redukcije	Stupanj IV – visoka disfunkcija/izraženo ograničenje
c. Pomak diska bez redukcije s ograničenim otvaranjem	Depresija
Skupina III:	nema
a. Artralgija	umjerena
b. Artritis	jaka
c. Artroza	Nespecifični fizikalni simptomi s bolnim sindromima
	nema
	umjereni
	jaki
	Nespecifični fizikalni simptomi bez bolnih sindroma
	nema
	umjereni
	jaki
	Ograničenja oralnih funkcija zbog boli

Okeson (9) je predložio klasifikacijski sustav za dijagnostiku temporomandibularnih poremećaja koji se temelji na Bellovoj (1) klasifikaciji. Za razliku od Bellove klasifikacije, sustav uključuje i šifre ustanovljene od strane

Američke akademije za orofacijalnu bol (engl. American Academy of Orofacial Pain, AAOP) i Međunarodnog udruženja za glavogolju (engl. Internacional Headache Society, IHS) gdje su temporomandibularni poremećaji klasificirani pod točkom 11 kao dio klasifikacije za glavobolje, kranijalne neuralgije i facijalnu bol. Klasifikacija razlikuje kategorije TMP-a na poremećaje žvačnih mišića, temporomandibularnih zglobova, kronične hipermobilitnosti donje čeljusti te poremećaje rasta. Svaka kategorija se dalje dijeli prema svojim specifičnostima. Od mišićnih poremećaja razlikuje: zaštitnu kokontrakciju, lokalnu mišićnu osjetljivost, miospazam, miofascijalnu bol, središnje potaknutu mialgiju (tablica 2) (9).

**Tablica 2. Klasifikacijski sustav koji se primjenjuje za dijagnostiku temporomandibularnih poremećaja.**

KLASIFIKACIJSKI SUSTAV KOJI SE PRIMJENJUJE ZA DIJAGNOSTIKU TEMPOROMANDIBULARNIH POREMEĆAJA	
I. Poremećaji mastikatornih mišića	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zaštitna mišićna kokontrakcija (11.8.4)*</li> <li>2. Lokalna mišićna osjetljivost (11.8.4)</li> <li>3. Miofascijalna bol (11.8.1)</li> <li>4. Miospazam (11.8.3)</li> <li>5. Središnje potaknuta mialgija (11.8.2)</li> </ol>
II. Poremećaji temporomandibularnog zgloba	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poremećaji kondil-disk kompleksa               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pomaci diska (11.7.2.1)</li> <li>b. Dislokacija diska s redukcijom (11.7.2.1)</li> <li>c. Dislokacija diska bez redukcije (11.7.2.2)</li> </ol> </li> <li>2. Strukturne nepodudarnosti zglobnih površina               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Devijacije oblika (11.7.1)                   <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Diska</li> <li>ii. Kondila</li> <li>iii. Zglobne jamice</li> </ol> </li> <li>b. Adhezije (11.7.7.1)                   <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Diska za kondil</li> <li>ii. Diska za zglobnu jamicu</li> </ol> </li> <li>c. Subluksacija (hipermobilnost) (11.7.3)</li> <li>d. Spontana dislokacija (11.7.3)</li> </ol> </li> <li>3. Upalni poremećaji zgloba               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sinovitis/kapsulitis (11.7.4.1)</li> <li>b. Retrodiscitis (11.7.4.1)</li> <li>c. Artritis (11.7.6)                   <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Osteoartritis (11.7.5)</li> <li>ii. Osteoartroza (11.7.5)</li> <li>iii. Poliartritis (11.7.4.2)</li> </ol> </li> <li>d. Upalni poremećaji susjednih struktura                   <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Tendinitis temporalnog mišića</li> <li>ii. Upala stilomandibularnog ligamenta</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>

III. Kronična hipomobilnost donje čeljusti	1. Ankilozna (11.7.6) a. Fibrozna (11.7.6.1) b. Koštana (11.7.6.2) 2. Mišićna kontraktura (11.8.5) a. Miofibrilarna b. Miofibrilarna 3. Koronoidna imedacija (smetnja koronoidnog nastavka)
IV. Poremećaji rasta	1. Urođeni i stečeni koštani poremećaji a. Ageneza (11.7.1.1) b. Hipoplazija (11.7.1.2) c. Hiperplazija (11.7.1.3) d. Neoplazija (11.7.1.4) 2. Urođeni i stečeni mišićni poremećaji a. Hipotrofija b. Hipertrofija (11.8.6) c. Neoplazija (11.8.7)

\* Šifra iza svakog poremećaja ustanovljena je u suradnji s AAOP i IHS.

### 1.3. Simptomi poremećaja žvačnih mišića

Iako postoje kliničke razlike između pojedinih poremećaja žvačnih mišića, bol i/ili disfunkcija su najčešći simptomi TMP-a. Bol predstavlja glavni razlog traženja liječničke pomoći. Literaturni podatci ukazuju da 10% osoba s dijagnozom TMP-a prijavljuje simptome vezane uz orofacijalnu mišićnu bol (10).

Mišićna bol (mialgija) karakterizirana je osjećajem umora i napetosti, a simptomi se mogu kretati u širokom rasponu osjetljivosti, od one blage do krajnje neugodne. Bol je najčešća tegoba bolesnika s poremećajem žvačnih mišića. Iako funkcijske aktivnosti često pojačavaju osjećaj boli, one nisu njen uzrok. Točan izvor mišićne boli predmet je brojnih istraživanja.

Izvor mišićne boli može biti vezan uz vazokonstrikciju pripadajućih krvnih žila koja nastaje kao posljedica mišićnih kontrakcija. Kod pojačane aktivnosti mišića postoji povećana potreba tkiva za kisikom i hranjivim tvarima. Međutim, česte kontrakcije mišića, praćene nedovoljno dugim periodima relaksacije, uzrokuju ishemiju tkiva te nakupljanje štetnih metaboličkih produkata. Mliječna kiselina te

algogene tvari (prostaglandin, bradikinin) koje nalazimo na mjestu ishemije mogući su uzrok mišićne boli (9,11).

Osim u samom tkivu, uzrok mišićne boli možemo naći i u promjenama na razini središnjeg živčanog sustava. Središnji živčani sustav može djelovati na aferentni put prijenosa bolnih podražaja povećanjem otpuštanja algogenih tvari u periferna tkiva, ali isto može djelovati na eferentni put te poticanjem motoričke aktivnosti uzrokovati mišićne kontrakcije (9,12,13).

Disfunkcije su simptom poremećaja žvačnih mišića koji se manifestiraju u vidu ograničenja kretnji donje čeljusti ili kao akutne malokluzije. Ograničenje kretnji nastaje zbog pokušaja izbjegavanja osjećaja nelagode prilikom funkcijskih kretnji. Pacijent ograničava kretnje unutar opsega koji ne izaziva bolne senzacije (9).

Akutne malokluzije su promjene okluzijskih odnosa koje nastaju zbog iznenadnih promjena u duljini mišića. Dolazi do promjene u položaju donje čeljusti, odnosno do promjene okluzijskih kontakata na zubima i nemogućnosti uspostavljanja habitualne okluzije (9).

#### **1.4. Neuromuskularni sustav**

Mandibula čini kretnje zahvaljujući mišićnoj aktivnosti kontroliranoj od strane središnjeg živčanog sustava. Maseterični mišić, temporalni mišić, medijalni i lateralni pterigoidni mišić sačinjavaju skupinu glavnih žvačnih mišića (9).

Motorna jedinica je osnovna komponenta neuromuskularnog sustava. Sastoji se od mišićnih vlakana inerviranih motoričkim neuronima. Motoričke jedinice zajedno s krvnim žilama i živcima koji prehranjuju i inerviraju tkivo vezane su fascijama u mišiće. Motorna jedinica inervirana motoričkim neuronima obavlja

funkciju kontrakcije. Kontrakcija mišićnih jedinica za posljedicu može imati tri različite mišićne funkcije. Izotonička kontrakcija odnosi se na kontrakciju svih jedinica i dovodi do potpunog skraćivanja cijelog mišića. Izometrička kontrakcija podrazumijeva skraćenje određenog broja motoričkih jedinica te za posljedicu ima učvršćivanje čeljusti u određenom položaju bez skraćivanja cijelog mišića. Kada se prekine stimulacija motoričkih mišićnih vlakana, dolazi do relaksacije mišića koji poprima normalnu duljinu. Sklad između kontrakcija i relaksacija žvačnih mišića jedan je od uvjeta za nesmetano obavljanje funkcija žvačnog sustava (9).

Kordinacija djelovanja žvačnog sustava regulirana je od strane središnjeg živčanog sustava (SŽS). Osnovna jedinica živčanog sustava je neuron. Informacije o stanju tkiva prenose se senzoričkim neuronima u središnji živčani sustav i više centre moždanog debla i kore gdje se interpretiraju i procjenjuju. Nakon obrade informacije motorički neuroni vode impulse na periferiju kako bi došlo do željenog djelovanja (13).

#### 1.4.1. Senzorički receptori

Žvačni sustav koristi četiri glavna tipa senzoričkih receptora (mišićna vretena, Golgijev tetivni organ, Pacinijeva tjelašca i nociceptore) od kojih su mišićna vretena, Golgijev tetivni organ i nociceptori odgovorni za primanje i prijenos informacija iz žvačnih mišića (9).

##### *Mišićna vretena*

Mišići su građeni od ektrafuzalnih i intrafuzalnih vlakana. Skupovi intrafuzalnih vlakana čine mišićna vretena. Raspoređena su unutar mišića i nadziru



duljinu mišića. Mišićna vretena su inervirana gama eferentnim vlaknima. Njihova inervacija uzrokuje kontrakciju intrafuzalnih vlakana koja dovodi do istežanja mišića. Podaci o duljini mišića prenose se u SŽS te posljedično dolazi do kontrakcije mišića. Aferentna aktivnost iz vretena može biti prisutna i u stanjima u kojima je mišić kontrahiran te gama eferentni sustav dodatno može podržavati kontrakciju (9).

#### *Golgijev tetivni organ*

Smješten je u tetivama mišića i regulira stanje napetosti. Napetosti u tetivi uzrokovane kontrakcijom mišića ili njegovim prekomjernim istežanjem podražuju Golgijev tetivni organ. Prilikom jačih zubnih kontakata dolazi do aktiviranja Golgijevog tetivnog organa. Senzorički aferentni impulsi se prenose u SŽS radi inhibicije mišićne kontrakcije i zaštite donje čeljusti od prekomjernog pritiska (9).

#### *Nociceptori*

Nociceptori se nalaze u svim tkivima žvačnog sustava. Nadziru mehaničke, kemijske i fizikalne promjene, položaj i pomak tkiva. Podražuje ih utjecaj stvarne ili potencijalne ozljede tkiva. Ovi receptori imaju visoki prag podražaja te ih aktiviraju samo podražaji visokog intenziteta. Nociceptori preko aferentnih neurona prenose informacije iz tkiva do SŽS-a gdje se one evaluiraju te prepoznaju kao nelagoda i bol (9).

#### 1.4.2. Senzorička vlakna

Senzorička (aferentna) vlakna prenose impulse s periferije prema SŽS-u. U ovisnosti o elektrofiziološkim i anatomskim karakteristikama dijele se na četiri vrste:

I, II, III i IV. Impulsi koji su odgovorni za osjet boli prenose se senzoričkim vlaknima tipa III i IV (9,14).

### **1.5. Mehanizam orofacijalne boli**

Bol je osjetno i emocionalno iskustvo koje se javlja zbog stvarnog ili potencijalnog oštećenja tkiva (15).

Ona signalizira ozljedu ili bolest s nastojanjem da zaustavi njen uzrok. Bol je dio obrambenog sustava, koji refleksnom aktivnošću sprječava daljnju destrukciju tkiva i nastoji zaštititi zahvaćeni dio tijela za vrijeme cijeljenja. Iako bol ima važnu funkciju u sprječavanju daljnje ozljede i u cjeljenju tkiva, kronična bol je bolest za sebe i negativno utječe na kvalitetu življenja. Dok akutna bol prestaje cijeljenjem primarne ozljede, kronična bol je stalna i ne prestaje nakon cijeljenja. Bol, bilo akutna ili kronična najčešći je razlog traženja liječničke pomoći (16).

Osjet boli je složen neurofiziološki proces (Slika 1). Senzoričke informacije iz kraniofacijalnih struktura prenose se u više moždane centre aferentnim putem trigeminalnog živca. Periferni nociceptori mišića, zubiju, kosti i mekih tkiva mogu se aktivirati pod utjecajem kemijskih, mehaničkih i termalnih podražaja. Tijela primarnih aferentnih vlakana (nociceptora) nalaze se u trigeminalnom gangliju. Trigeminalna nociceptorna vlakna prenose signale do kompleksa trigeminalnih jezgri u moždanom deblu. Većina nociceptivnih podražaja prima se u nucleus caudalis gdje se prekapčaju na neurone drugog reda. Sekundarni neuroni mogu primati i informacije iz okolnih struktura što je temelj nastanka duboke i reflektirajuće boli. Aksoni neurona drugoga reda dalje se uspinju kroz retikularnu formaciju koja nadzire impulse koji pristižu u moždano deblo te može pojačavati ili inhibirati ulaz impulsa u mozak. Na taj način

retikularna formacija utječe na bol i druge osjetne podražaje. Neuronu se dalje prekopčavaju u talamusu koji procjenjuje impulse te ih usmjerava u somatosenzorički centar kore velikog mozga gdje se interpretira bol. Hipotalamus predstavlja centar mozga koji je uključen u kontrolu tjelesne temperature i osnovnih tjelesnih potreba. Podložan je djelovanju psihičkog stresa koji pojačava njegovu aktivnost i utječe na nociceptivne impulse koji ulaze u mozak. Limbički sustav kontrolira emocije i ponašanje pojedinca. Centri za bol i ugodu na nesvjesnoj razini stimuliraju limbički sustav te uzrokuju promjene ponašanja na svjesnoj razini što objašnjava vezu između kroničnih bolnih stanja i depresivnog ponašanja. Čini se da impulsi iz limbičkog sustava djeluju na hipotalamus te preko njega na unutarnje funkcije i percepciju boli (9,14,17).

**Slika 1. Prikaz puteva uključenih u trigeminalnu nocicepciju.** Periferni nociceptri (1) u mišićima, zubima, kostima i mekim tkivima. Tijela primarnih nociceptora u trigeminalnom gangliju (2). Sinapse nociceptora s neuronima drugog reda u kaudalnoj trigeminalnoj jezgri (3). Neuronu drugoga reda (4) mogu primiti informacije s periferije što je odlika konvergencije (5). Pre-sinaptička i post-sinaptička modulacija (6). Senzorički korteks (7). Strukture SŽS-a uključene u modulaciju boli: korteks (8), amigdala (9), talamus (10), hipotalamus (11), siva supstanca (12). Adaptirano prema 14.

SŽS ima sposobnost modulacije senzoričkih impulsa čime se mijenja intenzitet nociceptivnih impulsa i doživljaj boli. Modulacija se može događati na razini ulaza neurona u SŽS, na putu penjanja prema kori velikog mozga ili promjenama u silaznom, eferentnom putu. Percepcija boli se može povećati ili smanjiti, ovisno o količini ulaznih nociceptivnih signala koji dođu do korteksa gdje se evaluiraju. Nociceptori mišića mogu biti podraženi različitim kemijskim tvarima (citokinima, prostaglandinima, supstancom P, bradikininima) koje se otpuštaju s periferije kao

posljedica oštećenja ili upale tkiva. Dugotrajno djelovanje spomenutih tvari može dovesti do povećane osjetljivosti nociceptora. Stalna podražnost nociceptora pojačava odgovor na stimulans, koji je normalno ispod praga podražaja, što uzrokuje dugoročne promjene na nivou SŽS-a. Promjene na nivou SŽS-a uključuju povećanu osjetljivost neurona, promjene na nivou mehanizama koji reguliraju silazne puteve te adaptacijske promjene talamusa, korteksa i viših centara. Promjene na periferiji te na nivou SŽS-a mogu dovesti do hiperalgezije, odnosno do povećane osjetljivosti receptora na podražaje koji uzrokuju bol (11,14,17,18).

Osjećaj mišićne boli najčešće je rezultat aktivacije mišićnih nociceptora senzoričkih vlakana grupe IV (19). Ova vlakna imaju visoki prag podražaja i u normalnim uvjetima nisu aktivirana pod utjecajem fizioloških kretnji ni mišićnog istezanja. Oštećenje mišićnih stanica rezultira otpuštanjem medijatora upale koji aktiviraju nociceptore i izazivaju osjećaj boli.

### **1.6. Model boli žvačnih mišića**

Žvačni mišići dio su složenog sustava koji obavlja funkciju žvakanja, gutanja, govora. Određeni čimbenici (provokacije) djeluju na žvačne mišiće uzrokujući bol i disfunkciju. Oni mogu biti lokalnog ili sustavnog podrijetla.

Lokalne provokacije su promjene senzoričkog ili proprioceptivnog podražaja. One mogu nastati zbog promjena u okluziji izazvanih neodgovarajućim protetskim nadomjeskom, nakon traume tkiva i/ili povremenih parafunkcijskih aktivnosti. Također, lokalne provokacije mogu nastati kao posljedica dubokog bolnog podražaja koji zbog osjećaja boli žvačnih ili susjednih struktura mijenja mišićnu funkciju (9,20).

Sustavne provokacije obuhvaćaju promjene na razini cijelog tijela i SŽS-a. Psihološki stres je najčešći sustavni čimbenik koji nizom mehanizama mijenja mišićnu funkciju. On djeluje preko gama eferentnog sustava mijenjajući osjetljivost mišićnih vretena ili pak simpatičkom aktivnošću djeluje na mišićno tkivo (21,22).

Brojna istraživanja su pokazala povezanost između psihološkog stresa i aktivnosti žvačnih mišića. Ustanovljeno je da stres vodi pojačanoj elektromiografskoj (EMG) aktivnosti mišića (23,24).

Odgovor na provokaciju ovisi o sposobnosti pojedinca da se nosi s promjenama, odnosno o individualnoj fiziološkoj toleranciji. Tolerancija i odgovor na lokalne i sustavne čimbenike ovise o ortopedskoj stabilnosti mandibule, konstitucijskim čimbenicima koji su uvjetovani spolom, genetikom, prehranom. Također, različite bolesti bilo akutne ili kronične imaju utjecaj na sustavne čimbenike. Promjene na nivou SŽS-a, u smislu modulacije boli, djeluju na sposobnost tolerancije. Stres je čimbenik koji može djelovati i kao provokacija i kao čimbenik koji smanjuje toleranciju. Individualne konstitucijske, psihološke i strukturalne razlike pojedinaca utječu na odgovor organizma, odnosno na fiziološku toleranciju pojedinih čimbenika (9).

Ravnoteža između povećanih zahtjeva i strukturnih promjena s jedne strane te sposobnosti adaptacije sustava s druge strane, preduvjet su za normalno odvijanje funkcija žvačnog sustava. Kada se poremete anatomsko-funkcijski odnosi do te mjere, da adaptacijski mehanizmi više ne mogu pratiti posljedice opterećenja, nastaje poremećaj.

Prvi odgovor mišića na provokaciju uzrokuje nastanak mišićne kokontrakcije. Ona može biti izazvana promjenom u osjetnim ili bolnim podražajima ili povećanjem psihološkog stresa. Kokontrakcija je odgovor SŽS-a koji mijenja mišićnu aktivnost

nastojeći zaštititi ugroženi dio od daljnjeg oštećenja. Zbog produženih perioda kontrakcija javlja se osjećaj slabosti mišića i bol prilikom izvođenja kretanja. Nakon kokontrakcije najčešće slijedi oporavak tkiva i uspostavljanje normalne funkcije. Ukoliko kokontrakcija potraje, dolazi do biokemijskih promjena u tkivu (9).

Promjene mišićnog tkiva obilježene su nakupljanjem algogenih tvari koje dovode do lokalne mišićne osjetljivosti. Lokalna mišićna osjetljivost predstavlja izvor boli te može uzrokovati zaštitnu kokontrakciju čime se stvara zatvoreni krug u kojem se navedena stanja međusobno podržavaju. Osjećaj lokalne osjetljivosti i mišićna slabost karakteriziraju poremećaj. Ako lokalna mišićna osjetljivost ne prestane, dolazi do pogoršanja poremećaja. Duboka bol izaziva promjene na nivou SŽS-a koji preko gama eferentnog puta djeluju na mišiće uzrokujući miospazam (9).

Spomenuti poremećaji su najčešće akutne prirode i mišići brzo uspostavljaju normalnu funkciju. Međutim, ako se navedeni mišićni poremećaji ne zbrinu, najvjerojatnije će progredirati u kronične i složenije bolne poremećaje. Kako mišićne promjene progrediraju, simptomatologija postaje kompleksnija i uspostava normalne funkcije je sve teža. Na progrediranje akutnog u kronični poremećaj utječu različiti čimbenici (slika 2) (9).

**Slika 2. Model boli žvačnih mišića.** Preuzeto iz 9.

Lokalni čimbenici odnose se na protrahirani uzrok, neprestano susretanje s istim uzrokom te neodgovarajuće liječenje koje ne otklanja uzrok.

Sustavni čimbenici, koji mogu biti uzrokom progrediranja poremećaja u kronični oblik, odnose se na psihološki stres, depresiju, poremećaje u modulaciji boli, poremećaje sna i budnosti, osjećaj sekundarne koristi te naučeno ponašanje (9).

Kronični bolni podražaj uzrokuje sve veći angažman središnjeg živčanog sustava koji pridonosi progrediranju poremećaja u miofascijalni bolni poremećaj te središnje potaknutu mialgiju (9).

### **1.7. Etiologija poremećaja žvačnih mišića**

Etiologija TMP-a je dugi niz godina predmet mnogobrojnih rasprava (7). Iz složenosti samog sustava, iz mnoštva simptoma i znakova koji su obilježje TMP-a te iz nemogućnosti da se izdvoji jedan čimbenik koji je karakterističan za sve osobe s dijagnozom TMP-a proizlazi stav o višezročnoj etiologiji. Nastanak mišićne boli može biti posljedica učinka perifernih bolnih (nociceptivnih) izvora u mišiću, promjena na nivou SŽS-a (senzitivizacija) i smanjene sposobnosti organizma da se nosi s promjenama (25).

Etiologija poremećaja je multidimenzionalna. Biomehanički, neuromuskularni, biopsihološki i neurobiološki čimbenici mogu utjecati na nastanak TMP-a (26).

Pojedini čimbenici mogu imati različitu ulogu u etiologiji poremećaja. Čimbenici, koji povećavaju rizik nastanka poremećaja, nazivaju se predisponirajući čimbenici. Oni uključuju strukturalne, metaboličke i psihološke promjene. Inicirajući čimbenici izazivaju početak poremećaja i prvenstveno su vezani uz traumu i pretjerano opterećenje struktura. Perpetuirajući čimbenici, kao što su parafunkcije, hormonalne promjene, psihosocijalni faktori, utječu na oporavak ili pojačavaju

napredovanje znakova i simptoma poremećaja (7). Međutim, isti čimbenik, ovisno o slučaju, može imati jednu ili više uloga i u ovisnosti o razlikama između pojedinaca može mu se pridati različita važnost.

Okeson navodi pet glavnih etioloških čimbenika TMP-a: stanje okluzije, traumatu, psihološki stres, duboki bolni podražaj i parafunkcijske aktivnosti (9). Utjecaj spola, dobi, nasljednih osobina, hipermobilnosti također se navode kao mogući etiološki čimbenici TMP-a (27).

### 1.7.1. Trauma

Trauma u području glave važan je čimbenik nastanka patološkog procesa i funkcijskih promjena stomatognatog sustava. Potrebno je razlikovati makrotraumu, koja može biti direktna ili indirektna i mikrotraumu.

Makrotrauma je iznenadna sila koja djeluje na žvačin sustav takvim intenzitetom da izazva njegove strukturne promjene. Ona može biti direktna ili indirektna.

Direktna trauma je najčešće posljedica izoliranog udarca u bradu ili nagnječenja kosti, mišića i pridruženih struktura prilikom pada, prometne nesreće, fizičkog obračuna, sportske ozljede (9). Direktna trauma može biti izazvana i jatrogeno prilikom prejakog otvaranja usta što uzrokuje istežanje mišića i ligamenata koji podupiru temporomandibularni zglob. Ubod igle prilikom lokalne anestezije, dugotrajni stomatološki zahvat ili čak zijevanje, situacije su koje mogu dovesti do traume zglobnih i susjednih mekih tkiva (28-30). Međutim, rezultati istraživanja utjecaja jatrogeno izazvane traume na simptome poremećaja, ukazuju na razliku u bolnom odgovoru u ovisnosti o postojanju simptoma TMP-a prije same traume.



Martin i suradnici (31) navode da je povezanost zahvata s TMP-om ustanovljena samo u onih osoba koje su se i prije žalile na simptome poremećaja.

Indirektna trauma nastaje kao posljedica djelovanja sile na okolne strukture. Najčešće nastaje kao posljedica trzajne ozljede vrata (engl. whiplash). Trzajna ozljeda vrata uzrokuje brzi pomak donje čeljusti te može uzrokovati promjene zglobova i mišića orofacijalne regije. Simptomi i znakovi vezani uz TMP odnosi se na bolna mišićna područja, hiperaktivnost mišićne mase prilikom otvaranja i zatvaranja usta, upalu i pregradnju zglobova (32,33). Sale (34) navodi da jedna od tri osobe izložene trzajnoj ozljedi ima rizik nastanka simptoma TMP-a koji zahtijevaju liječenje. Međutim, bol nakon trzajne ozljede je rijetka, što dovodi do zaključka da trzajna ozljeda nije glavni čimbenik rizika za nastanak TMP-a (35,36).

Mikrotrauma označava sile malog intenziteta, ali konstantnog djelovanja koje se prenose na strukture žvačnog sustava te izazivaju njihovo oštećenje, vodeći do boli i zamora mišića (37).

### 1.7.2. Parafunkcije

Sva tkiva stomatognatog sustava prilagođena su vršenju funkcijskih kretnji žvakanja, gutanja i govora. Međutim, određene aktivnosti mišićne mase stomatognatog sustava kao što su bruksizam, grickanje noktiju ili drugih predmeta, sisanje palca, grickanje usana, sluznice obraza i jezika, guranje jezika između gornjih i donjih sjekutića, dovođenje mandibule u neuobičajeni položaj, podupiranje brade dlanovima, držanje telefona bradom ili žvakanje žvakaće gume odvijaju se bez svrhe i nazivaju se parafunkcijama (38-40). Posljedica su nepodesnih navika ili u SŽS-u induciranih ekscitacijskih podražaja. Pojava bruksizma dovodi se u vezu s pretjeranom

konzumacijom alkohola i opojnih droga, pušenjem, izloženosti psihološkom stresu te neurološkim poremećajima (41,42). Parafunkcijske kretnje su često većeg opsega, odvijaju se uz upotrebu jače snage i duže traju od funkcijskih kretnji. Osoba najčešće nije svjesna takvih kretnji, stoga nije ni adekvatna njihova prevencija zaštitnim mehanizmima. Mišićna aktivnost tijekom parafunkcija odstupa od fiziološke zbog promjena u metabolizmu mišića i u neuromišićnoj regulaciji. Čini se da ponavljajuće epizode štetnog opterećenja žvačnog sustava uzrokuje simptome TMP-a (43).

Bruksizam je predložen kao injicirajući ili perpetuirajući čimbenik TMP-a. Čak 68,9 % osoba s boli žvačnih mišića škripi zubima (44). Parafunkcijske aktivnosti koje konstantno, a nepravilno opterećuju žvačni sustav smatraju se izvorom mikrotraumatskog oštećenja zuba, zglobova i žvačnih mišića (45). Povezanost noćnih i dnevnih parafunkcija s boli žvačnih mišića, rezultat je mnogobrojnih istraživanja (46-48).

Iako mnoga istraživanja sugeriraju povezanost bruksizma i TMP-a, ne postoji jedinstveno mišljenje o utjecaju parafunkcija na nastanak poremećaja, što dokazuju brojne studije koje poveznicu nisu našle (49-51).

### 1.7.3. Duboki bolni podražaj

Bolni podražaj iz sinusa, uha, zuba, vrata i okolnih struktura može dovesti do disfunkcije i boli žvačnih mišića. Iako izvor boli nije primarno vezan uz promjene žvačnih mišića djeluje na SŽS koji eferentnim putem uzrokuje mišićni odgovor. Kao odgovor najčešće nastaje zaštitna kokontrakcija sa svrhom zaštite dijela tijela od daljnjeg oštećenja. Kao posljedica kokontrakcija dolazi do ograničene mogućnosti otvaranja usta i boli prilikom izvođenja funkcijskih kretnji (9,52).

#### 1.7.4. Spol

Epidemiološka istraživanja pokazuju veću pojavnost simptoma TMP-a u žena nego muškaraca. Veća predispozicija za nastanak kronični bolnih poremećaja, posebno onih s mišićnom simptomatologijom, tumači se hormonalnim, konstitucijskim i psihosocijalnim karakteristikama (53,54).

Istraživanja pokazuju da se simptomi TMP-a pojačavaju za 30% u pacijentica koje su pod nadomjesnom hormonskom terapijom i za 20% kod žena koje koriste oralne kontraceptive (55).

#### 1.7.5. Okluzijski čimbenici

Okluzija je definirana kao statički odnos između griznih površina zubi gornje i donje čeljusti (56). Iako je stabilna i ispravna okluzija osnova za uspješno obavljanje funkcija žvačnog sustava, eventualne nepravilnosti ne dovode do jednake simptomatologije kod svih pacijenata.

Dugi niz godina se najvažnija uloga pridavala stanju okluzije kao čimbeniku nastanka TMP-a. Promjene u okluzijskim odnosima mogu uzrokovati nesklad prilikom funkcijskih kretnji mandibule, što opterećuje stomatognati sustav i stvara uvjete za nastanak TMP-a. Okluzijska interferencija se navodi kao uzrok pojačane mišićne aktivnosti koja posljedično dovodi do zamora, boli i napetosti žvačnih mišića te do sekundarnih promjena u temporomandibularnom zglobu u vidu boli i zvukova prilikom izvođenja kretnji (57-59).

Međutim, činjenica da sve osobe kod kojih postoje nepravilnosti u okluziji ne izvještavaju simptome poremećaja dok ih druge s minimalnim ili nikakvim promjena izvještavaju dovela je u upit utjecaj okluzijskih promjena na TMP.

Utjecaj okluzijskih promjena na TMP, može se objasniti promjenama neuromuskularnog sustav. Informacije o položaju i pokretima donje čeljusti priskrbuju proprioceptori koji informacije šalju u SŽS. Središnji živčani sustav povratnom spregom uzrokuje spazam mišića koji, ukoliko dugo traje, može dovesti do oštećenja tkiva. U oštećenim mišićnim područjima povišen je nivo kalcija koji je odgovoran za daljnje kontrakcije mišićnih vlakana što uzrokuju vazokonstrikciju i ishemiju te čini kontrakcije mogućim uzrokom zamora i boli mišića (60).

Osim lokalnih promjena, istraživanja sugeriraju promjene na nivou SŽS-a kao posljedicu nepravilnosti u okluziji. Povišene vrijednosti supstance P, promjene na razini trigeminalnih jezgri te promjena središnjih N-metil-D-asparat (NMDA) receptora u pacijenata s okluzijskom interferencijom, ukazuju da promjene SŽS-a imaju ulogu u mišićnoj boli (61). Središnji NMDA receptori igraju važnu ulogu u središnjoj senzitivaciji uzrokovanju upalom i/ili oštećenjem tkiva. Sistemsko injiciranje antagonista NMDA receptora nakon izazivanja okluzijske interferencije ima sposobnost blokiranja središnje senzitivacije (58).

Za razliku od istraživanja koja podupiru vezu između okluzijske interferencije i TMP-a, mnoga istraživanja nisu uspjela dokazati povezanost ili je veza bila slaba (62-66).

Prisutnost skeletnog prednjeg otvorenog zagriža, pomak između retrudiranog kontaktnog položaja i interkuspidalnog položaja veći od 2 mm, preklop zuba između 6 i 7 mm, pet ili više stražnjih zuba koji nedostaju i nisu nadomješteni, postojanje jednostranog lingvalnog križnog zagriža okluzijske su promjene koje pridonose riziku

nastanka TMP-a. Iako se ta stanja rijetko susreću u asiptomatskoj populaciji, njihova prevalencija u TMP bolesnika također je rijetki nalaz. Okluzijski parametri smatraju se čimbenicima koji povećavaju rizik ili progresiju TMP-a (65). Proučavanje utjecaja okluzije s aspekta izoliranih statičkih čimbenika dovode do zaključka da niti jedan izolirani okluzijski poremećaj ne dovodi do pojave znakova i simptoma TMP-a.

Promatrajući dinamičke odnose između mandibule i kranija, uvjetovane stanjem okluzije, može se povući poveznica s TMP-om. Stanje okluzije može djelovati na ortopedsku stabilnost mandibule i na funkciju donje čeljusti.

#### 1.7.5.1. Utjecaj okluzijskih čimbenika na ortopedsku stabilnost mandibule

Ortopedska stabilnost mandibule postoji kada je stabilan interkuspidalni položaj u skladu sa stabilnim muskuloskeletalnim položajem kondila u zglobnim jamicama. Poremećaj ortopedske stabilnosti može nastati zbog promjenjenih okluzijskih odnosa. Mišići određuju stabilan položaj kondila u zglobnim jamicama. Međutim, pri zatvaranju usta zubi se mogu naći u odnosu koji ne odgovara položaju s maksimalnim brojem kontakata, već okludiraju s manjim brojem žvačnih jedinica. Iako su zglobovi u pravilnom položaju za obavljanje funkcija žvačnog sustava, važno je uspostaviti okluzijsku stabilnost i pomakom donje čeljusti osigurati maksimalan broj okluzijskih dodira. Pomak u pravilan okluzijski položaj može rezultirati izbacivanjem kondila iz stabilnog muskuloskeletalnog položaja (9,67).

Postojanje ortopedske nestabilnosti nije isključivi čimbenik u nastanku TMP-a. Simptomi se javljaju ukoliko se poveća opterećenje struktura sustava bilo povećanjem funkcije mišića ili djelovanjem vanjske traume. Žvačne sile se ne prenose pravilno na strukture žvačnog sustava te dolazi do povećanog opterećenja zgloba te

intrakapsularnih promjena. Pacijenti u kojih postoji izraženiji poremećaj okluzije ne moraju razviti simptomatologiju TMP-a, dok pacijenti s manjim stupnjem malokluzije mogu izvještavati simptome poremećaja. Hoće li promjene u okluziji dovesti do TMP-a, ovisi o stupnju ortopedske nestabilnosti, iznosu opterećenja te adaptibilnoj sposobnosti struktura žvačnog sustava.

#### 1.7.5.2. Utjecaj okluzijskih čimbenika na aktivnost žvačnih mišića

Iznenadne i akutne promjene u okluziji mogući su čimbenici TMP-a. Rezultati nekih istraživanja dokazuju povezanost okluzijskih čimbenika i TMP-a, dok druga istraživanja povezanost nisu uspjela dokazati (58,68).

Okluzijske interferencije predstavljaju zubni kontakt koji onemogućava preostalim griznim površinama uspostavu stabilnih i harmoničnih kontakata (56). Smatra se da takva stanja mogu dovesti do pojave bolnih simptoma i utjecati na mišićnu aktivnost (58,69).

Rezultati istraživanja utjecaja okluzijske interferencije na mišićnu aktivnost nisu jedinstveni. Dok jedne studije navode povećanje mišićne aktivnosti, druge su utvrdile smanjenje mišićne aktivnosti nakon eksperimentalno izazvane okluzijske interferencije (70-72).

Veza između povišenih okluzijskih kontakata i povećane aktivnosti mišića problematika je mnogih istraživanja. Ortopedski principi negiraju takvu povezanost. Povišenjem okluzijskih kontakata dolazi do istežanja mišićnog vretena što aktivira nociceptivni refleks koji prekida aktivnost mišića zatvarača (maseteričnog, temporalnoga i medijalnog pterigoidnog mišića). Međutim, hiperaktivnost ne

uključuje samo povećanje aktivnosti stiskanja zubi, već se pojam odnosi i na povećanje mišićnog tonusa u mirovanju (9).

Povezanost bruksizma i mišićne boli temeljena je na teoriji začaranog kruga gdje se smatra da okluzijska interferencija uzrokuje hiperaktivnost i spazam mišića koji dovode do ishemije zbog kompresije krvnih žila. Ishemičke kontrakcije su bolne te aktiviraju mišićne nociceptore. Okluzijska interferencije podražuje proprioceptore i uzrokuje bruksizam sa spazmom žvačne muskulature. Ramfjord (73) je svaki pozitivan rezultat redukcije bruksizma pripisivao prilagođavanju okluzijskih kontakata. Međutim, istraživanje Rougha i suradnika (74) negira tu teoriju dokazavši da artificijalno izazvana okluzijska interferencije smanjuje bruksističku aktivnost neposredno nakon izazivanja okluzijskih promjena. Meulen (75) nije našao kliničku korelaciju između okluzijskih parametara i intenziteta boli u TMD pacijenata, što potvrđuje i istraživanje Pergamaliana (49) koji nije našao vezu između zamora žvačne muskulature i bruksizma.

Učinak okluzijske interferencije se može pratiti prilikom izvođenja parafunkcijskih i funkcijskih aktivnosti, a ovisan je i o kronicitetu interferencije. Parafunkcijske aktivnosti su posljedica ekscitacijskih podražaja iz SŽS-a, dok su funkcijske aktivnosti pod utjecajem perifernih podražaja. Čini se da akutne promjene u okluziji izazivaju osjećaj nelagode. On rezultira perifernim podražajem SŽS-a koji djeluje inhibicijski te prekidaju bruksističku aktivnost. Međutim, kako se sustav adaptira na postojanje interference, aktivnost se vraća na prijašnju razinu. Čini se da prisutstvo okluzijske interferencije ne mora povećati bruksističku aktivnost. Činjenicu da mnogi bruksisti, koji imaju okluzijsku interferenciju, navode pojačanje mišićne boli, objašnjavamo povećanim tonusom mišića zatvarača koji nastaje kao posljedica zaštitne kokontrakcije, a ne pojačane učestalosti epizoda bruksizma (74,76).

Michelotti i suradnici (72) navode da se aktivnost žvačnih mišića smanjuje neposredno nakon izazivanja okluzijske interferencije, da bi se nakon dva dana vratila na vrijednosti iste onima prije postavljanja interference. Iznenadna promjena okluzijskog stanja djeluje inhibicijski na mišićnu aktivnost, ali kako se produžava vrijeme djelovanja interference mišićni se odgovor mijenja, odnosno sustav se adaptira na promjene (72).

Adaptacija stomatognatog sustava bez nastanka simptoma čest je ishod promjena u okluziji. Ritmička aktivnost izvođenja funkcionalnih kretnji regulirana je skupom neurona koji se nalaze u moždanom deblu. Neuronima primaju senzoričke podražaje iz žvačnih struktura i uspostavljaju najučinkovitiji obrazac kretnji. Okluzijska interferencija uzrokuje mijenjanje senzoričkog podražaja koji dovodi do uspostavljanja novog obrasca funkcijskih kretnji. Interferencija može mijenjati koordinaciju mišićne aktivnosti tokom žvakanja. Period kontrakcija se produžava, ali se smanjuje aktivnost podizača mandibule. Na taj se način sustav adaptira na promjene (9,77). Međutim, nakon uklanjanja interferencije obrazac kretnji i aktivnost se vraćaju na prijašnje stanje. Adaptacija sustava na okluzijsku interferenciju može se objasniti i minimalnim pomacima zuba do kojih dolazi zbog promjena smjera sila na žvačne jedinice (9).

#### 1.7.6. Psihološki stres

Psihološki stres je sustavni čimbenik koji se dovodi u vezu s mnogim bolnim stanjima. Osobe s kroničnom mišićnom boli češće pate od drugih stresom povezanih bolnih stanja kao što su migrene, gastrointestinalni ulkus, bol u leđima (78).



Povišena razina katekolamina, steroida te kortizola u pacijenata s mišićnom boli ukazuje na povišen nivo stresa (79,80).

Osobe koje se žale na bol u orofacijalnoj regiji pokazuju pojačanu somatizaciju, anksioznost i depresiju u odnosu na zdrave ispitanike (5,81-83).

Studije koje istražuju odnose između velikih životnih stresora i boli u orofacijalnoj regiji ukazale su da osobe s dijagnozom TMP-a, naročito one s mišićnim poremećajima, izvještavaju više životnih stresora u odnosu na zdrave ispitanike (84-86).

Istraživanja utjecaja dnevnih, blagih stresora kao što su stresne situacije vezane uz posao i financijske probleme smatraju se pokazateljem promjena zdravlja pojedinca i pojavnosti simptoma TMP-a s naglaskom na promjene žvačne muskulature (87).

Iako mnogi autori sugeriraju više životnih stresora u TMP pacijenata i osoba koje boluju od drugih kroničnih bolnih stanja, malo je dokaza koji potvrđuju da je stres uzrok nastanka poremećaja (88-94). Nije razjašnjeno jesu li depresija i anksioznost prisutni prije pojave simptoma TMP-a i doprinose li njihovom nastanku ili kronična bol vezana uz TMP vodi depresiji i anksioznosti.

Izlaganje akutnom i/ili kroničnom stresu dovodi do promjena u odgovoru na bolni podražaj. Studije na animalnom modelu navode da akutni stres izaziva trenutnu analgeziju. Suprotno akutnom stresu, kronični stres dovodi do povećane osjetljivosti na bolni podražaj. Povezanost stresa i boli ostvaruje se putem promjena u funkciji serotoninskog i opioidnog sustava te osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. hypotalamic-pituitary-adrenal, HPA) (95,96).

Stres predstavlja odgovor tijela na bilo kakav zahtjev. Zahtjevi ili događaji koji dovode do stresa navode se kao stresori. Stres može biti akutni i kronični.

Kronični stres nastaje u situacijama produženog djelovanja stresora, a učinak na organizam manifestira se i nakon prestanka djelovanja stresora. Blagi, umjereni stres može biti ugodan i pozitivno djelovati na emocionalni i intelektualni razvoj pojedinca (97).

#### 1.7.6.1. Utjecaj stresa na adaptabilnu sposobnost organizma

U stanjima u kojima organizam miruje dolazi do aktivacije anaboličkih procesa s ciljem skladištenja energije koja se umjereno troši za održavanje funkcija organizma, njegov rast, razvoj i reparaciju eventualnih oštećenja. U stresnim situacijama dolazi do pokretanja niza mehanizama, kako bi se stvorila energija za borbu i bijeg. Organizam je pod stalnim utjecajem stresora, bilo fizičkih ili psihičkih, koji narušavaju homeostazu. Aktivacijom centralnih i perifernih odgovora, organizam nastoji uspostaviti ravnotežu. Bez obzira je li podražaj ugodan ili ne, dovodi do promjena koje zahtijevaju aktivaciju adaptacijskih mehanizama pojedinca. Stresna situacija dovodi do općeg kataboličkog stanja (98).

Ako stanje stresa potraje, može dovesti do iscrpljenja zaliha energije te nemogućnosti stvaranja novih što rezultira smanjenjem adaptabilne sposobnosti organizma.

#### 1.7.6.2. Utjecaj stresa na aktivnost žvačnih mišića

Prema Laskinovoj teoriji stres izaziva hiperaktivnost žvačnih mišića. Spazam mišića zatvarača dovodi do boli i ograničenja funkcije i može dovesti do promjena u okluziji. Kako poremećaj progredira funkcijski problemi dovode do strukturalnih promjena u vidu mikrotraumatskih oštećenja zgloba i/ili mišićnih kontraktura (99).

Utjecaj povećane mišićne aktivnosti uzrokuje bol mišića složenim mehanizmom. Većina funkcionalnih aktivnosti odvija se zahvaljujući kontroliranim ritmičkim kontrakcijama i relaksacijama žvačnih mišića. Na taj način omogućava se normalan protok krvi, dovoljna količina kisika i normalan metabolizam tkiva. Uslijed snažne aktivnosti mišića nastaje hipertrofija koja uključuje povećanje broja miofibrila i povećanu potrebu za hranjivim tvarima. Otvaranjem kapilara protok krvi postaje veći. Međutim, svaka kontrakcija smanjuje opskrbu tkiva kisikom i hranjivim tvarima što podstiče otpuštanje vazodilatacijskih tvari kao što su adenzin, kalij, acetil-kolin, mliječna kiselina i ugljični dioksid. Zbog promjena metabolizma i prehrane tkiva te nakupljanja štetnih metaboličkih produkata (bradikinina, citokina, prostaglandina) u mišićima se javljaju spazam, bol i zamor.

Palegama i suradnici (91) navode da se učinak psihološkog stresa prvenstveno manifestira kroz poremećaje u žvačnoj muskulaturi. Smatra se da psihološki stres djeluje na mišiće preko endokrinog i neuralnog mehanizma koji su pod utjecajem limbičkog sustava i motornog korteksa koji pretvaraju emotivne i kognitivne procese u motorički odgovor, koji naposljetku dovodi do spazma.

Mišićna aktivnost ostvaruje se preko senzoričkih receptora koji primaju podražaje iz mišića te ih aferentnim vlaknima prenose u SŽS. Moždana kora i deblo prilagođavaju podražaj te preko eferentnih vlakana izazivaju motorički odgovor. Gama eferentni sustav odgovoran je za refleksnu aktivnost mišića. Smatra se da stres djeluje na hipotalamus i limbičke strukture koje aktiviraju gama eferentni sustav. Njegovom aktivacijom dolazi do kontrakcije intrafuzalnih mišićnih vlakana što dovodi do istezanja senzoričkih regija mišićnog vretena. Sada kada je vreteno istegnuto, potreban je manji podražaj za izazivanje refleksne aktivnosti i rezultira

povećanjem mišićnog tonusa (9). Povećanje aktivnosti gama eferentnog sustava može potaknuti parafunkcijske aktivnosti (100).

Povećana mišićna aktivnost, povećanje mišićnog tonusa i parafunkcijske aktivnosti mogući su uzrok boli žvačnih mišića.

### 1.7.6.3. Utjecaj stresa na prijenos i percepciju boli

Iako bol nastaje kao posljedica pristizanja nociceptivnih podražaja u moždanu koru, stupanj patnje nije uvijek proporcijalan stupnju oštećenja tkiva. Iz same definicije boli koja obuhvaća i senzoričku i emocionalnu komponentu vidi se važnost utjecaja psiholoških čimbenika na doživljaj boli. Melzack (101) je u svojoj teoriji neuromatriksa pretpostavio da je osjećaj boli rezultat prvenstveno promjena na nivou SŽS-a, a ne posljedica senzoričkih informacija izazvanih ozljedom i/ili upalom, odnosno promjenama na periferiji. U trenutku kada je nemoguće održati homeostazu, neuromatriks stvara destruktivne uvjete koji dovode do nastanka bolnih stanja.

Doživljaj boli ovisan je osim o senzoričkim informacijama i o emocionalnom stanju, kognitivnim sustavu, bolnom ponašanju te socijalnim faktorima i faktorima okoline. Pri pokušaju da pojedinac kontrolira osjećaj boli, postoji mogućnost prilagodbe odgovora na bol te s druge strane maladaptivan odgovor (26,102).

Psihičko stanje pacijenata igra važnu ulogu u liječenju TMP-a. Povećana sposobnost nošenja sa stresorom navodi se kao važan čimbenik pozitivnog odgovora na terapiju TMP-a. Pacijenti s izraženijim pozitivnim stavom trpe manju bol i psihički distress od osoba koje se loše nose sa stresnim situacijama (103,104).

Gameiro i suradnici (96) sugeriraju da stres utječe na biološke procese prijenosa i percepcije bolnih podražaja. Smatraju da stres izaziva promjene opioidnog

i serotoninskog sustava te promjene na razini HPA osovine. Nemogućnost sustava da se adaptira na promjene rezultira orofacijalnom boli. Orofacijalna bol, izazvana stresom, može predstavljati dodatni stresor te se tako zatvara krug u kojemu stres i stresor podržavaju jedan drugoga (Slika 3) (96).

**Slika 3. Zatvoreni krug stres-bol-stres.** Adaptirano prema 96.

#### *Utjecaj stresa na HPA osovinu*

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda glavni je stresni hormonski sustav čije se abnormalnosti dovode u vezu s kroničnim bolnim stanjima. Stres, bilo psihološki, inflamatorni ili traumatski djeluje na HPA osovinu. Aktivacijom HPA osovine dolazi do otpuštanja kortizola. Kortizol je glavni glukokortikoid koji ima važnu ulogu u održavanju homeostaze cijelog organizma i njegovog odgovora na stres. Kortizol osigurava visoku koncentraciju glukoze u krvi, potrebnu za preživljavanje i bijeg nakon ozljede. Da bi se osigurale dovoljne količine glukoze kortizol izaziva razgradnju mišićnih proteina, inhibira ugradnju kalcija u kosti te suprimira regeneracijske procese. U normalnim uvjetima kortizol je negativnom povratnom spregom reguliran od strane HPA osovine koja ograničava izloženost tkiva glukokortikoidima kako bi se prekinuo njihov katabolički i imunosupresivni učinak (105,106).

U uvjetima kronične izloženosti organizma stresu dolazi do stalnog otpuštanja kortizola koji izaziva slabost, zamor i bol u mišićima. Kortizol suprimira imunološki sustav. Supresija imunološkog sustava uključuje nakupljanje otpadnih produkata,

bakterija, virusa koji uzrokuju povećanje razine citokina i posljedično otpuštanje kortizola s njegovim štetnim učincima. Supresija imunološkog odgovora s vremenom slabi te vodi pretjeranom imunološkom odgovoru, autoimunim poremećajima i kroničnim bolnim stanjima (107).

TMP se dovodi u vezu s disfunkcijom HPA osovine čija povećana aktivacija može dovesti do hiperalgezije. Viša razina kortizola u pacijenata s orofacijalnom boli u usporedbi s onima koji pate od generalizirane mišićne boli sugerira da je bol u orofacijalnoj regiji jači stimulans od boli lokalizirane u drugim djelovima tijela (80).

#### *Utjecaj stresa na opioidni sustav*

Prisutnost endogenih opioida i njihovih receptora u svim tkivima naglašava njihovu ulogu u funkciji i ponašanju organizma, uključujući regulaciju boli, otpuštanje neurotransmitera, autonomnu i neuroendokrinu modulaciju (108).

Opioidni sustav se aktivira u stanju stresa nastojeći smanjiti bolnu reakciju. Kronični stres može modificirati aktivnost opioidnog sustava te smanjiti njegovu učinkovitost što dovodi do pojačane osjetljivosti na podražaj (95,96).

#### *Utjecaj stresa na serotoninski sustav*

Serotonin je jedan od glavnih medijatora boli čije se promjene dovode u vezu s TMP-om. Povišene koncentracije 5HT u mastikatornim mišićima povezuju se s boli i hiperalgezijom. Senzitivizacija mišićnih nociceptora sa serotoninom dovodi do snižavanja praga podražaja i pojačanja boli (109).

Centralne promjene serotoninskog sustava navode se kao rezultat izlaganja stresnim situacijama. Dok akutni stres izaziva povećanje koncentracije serotonina u višim moždanim područjima, kronični stres smanjuje količinu serotonina u moždanim strukturama koje su podložne njegovom utjecaju. Anksioznost i stres uzrokuju deficit

u centralnom prijenosu serotonina, što rezultira senzitivacijom središnjeg puta prijenosa boli (95,110).

### **1.8. Uloga interleukina-6 u etiopatogenezi TMP-a**

Interleukin-6 (IL-6) je citokin uključen u kontrolu i koordinaciju imunološkog odgovora i sudjeluje u percepciji i modulaciji boli. Klasificiran je kao proupalni, ali i kao protuupalni citokin. Dok jedne studije navode da IL-6 sudjeluje u pojačanju osjetljivosti tkiva na bolni podražaj te napredovanju upalne reakcije, druge studije ističu njegovo analgetsko i protuupalno djelovanje (111-113).

IL-6 ima važnu ulogu u metabolizmu skeletalnih mišića (114). Mišići ga pojačano stvaraju prilikom tjelevoježbe povezane s boli, ali ga nalazimo u cirkulaciji i mišićnom tkivu nakon kontrakcija koje nisu povezane s boli, sugerirajući njegovu ulogu u regeneraciji tkiva (115,116).

Medijatori upale na mjestu ozljede tkiva podražuju nociceptore i stimuliraju otpuštanje TNF alfa. TNF alfa stimulira otpuštanje IL-1 i IL-6, koji pridonosi hiperalgeziji podraživanjem perifernih nociceptora te snižavanjem praga podražaja (117).

Smatra se da promjene u aktivnosti i/ili oštećenje mišića uzrokuju upalnu reakciju, praćenu promjenama u razinama bradikinina, prostaglandina, serotonina, faktora rasta te citokina koji zajedno utječu na bolnost i osjetljivost tkiva te na mogućnost regeneracije (111,113,118).

Medijatori upale na mjesto oštećenja dolaze iz samog oštećenog tkiva, završetaka nociceptivnih primarnih aferentnih vlakana, stanica imunološkog odgovora te cirkulacijom iz udaljenih područja. Svi medijatori međusobno surađuju, formirajući

odgovor organizma na ozljedu. Međutim supstance koje se javljaju kao odgovor na ozljedu nerijetko su iste one koje sudjeluju u modulaciji i percepciji boli. Upalna reakcija nije ograničena samo na periferne promjene, već uzrokuje promjene na nivou SŽS-a. I centralni i periferni mehanizmi sudjeluju u bolnoj reakciji uzrokovanoj upalom (119).

Osobe s dijagnozom TMP-a imaju povećane vrijednosti IL-6 i drugih proinflammatoryh citokina u sinovijalnoj tekućini temporomandibularnih zglobova (120-122). Koncentracija proupalnih citokina pokazuje povezanost s boli prilikom otvaranja usta i žvakanja (123).

Okluzijska interferencija može uzrokovati mikrotraumatske promjene TMZ-a koje dovode do imunološkog odgovora s povišenim vrijednostima IL-6 i drugih proupalnih citokina (45).

Na povezanost sa simptomatologijom poremećaja ukazuju i istraživanja utjecaja indirektna traume i ekcentrične mišićne aktivnosti koje zbog ponavljajućih kontrakcija uzrokuju povećanje proupalnih citokina (123,124).

Stresor, bilo fizički ili psihološki, sudjeluje u modulaciji sekrecije medijatora upale preko HPA osovine. Između interleukina i kortizola postoji negativna povratna sprega. IL-6 aktivira HPA osovinu, da bi kortizol negativnom povratnom spregom suprimirao upalnu reakciju i spriječio oštećenje organizma prejakom aktivacijom imunološkog sustava. Međutim, stalne visoke koncentracije kortizola rezultiraju smanjenom osjetljivošću stanica na njegovo djelovanje što rezultira visokim koncentracijama upalnih citokina (125).



## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Polazi se od pretpostavke da je etiologija orofacijalne boli složena i višezročna. Iako okluzijska interferencija i psihološki stres mogu dovesti do niza promjena koje izazivaju simptome TMP-a, pretpostavka je da pod utjecajem njihovog zajedničkog djelovanja ta simpatologija postaje jače izražena. Budući da iz etičkih razloga nisu moguća istraživanja zajedničkog učinka kroničnog stresa i okluzijske interferencije na promjene maseteričnog mišića ljudi, istraživanje se provelo na životinjskom modelu.

Cilj ovog istraživanja je:

1. Ispitati utjecaj kroničnog stresa, okluzijske interferencije i njihovog zajedničkog djelovanja na bol maseteričnog mišića.
2. Utvrditi razinu IL-6 u plazmi i tkivu maseteričnog mišića te utvrditi moguću povezanost s boli.
3. Ispitati utjecaj različitih etioloških čimbenika: kroničnog stresa, okluzijske interferencije i njihovog zajedničkog djelovanja na razinu IL-6 u plazmi te tkivu maseteričnog mišića.
4. Utvrditi doprinos ispitivanih čimbenika: kroničnog stresa, okluzijske interferencije, razine IL-6 u tkivu i plazmi na bol maseteričnog mišića.
5. Utvrditi doprinos kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u plazmi i tkivu maseteričnog mišića.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Laboratorijske životinje**

U eksperimentalnom radu korišteno je 50 muških Wistar štakora tjelesne mase 200-300 g, uzgojenih u Institutu za medicinska istraživanja u Zagrebu. Štakori su za vrijeme trajanja pokusa bili smješteni u vivariju Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. Grupirani su u kaveze po pet životinja, u prostoriji s kontroliranom temperaturom od 22°C–24°C i smjenom svjetla i tame svakih 12 sati. Hranjene su standardnom laboratorijskom hranom i vodom *ad libidum*. Uvjeti su osigurani najmanje sedam dana prije početka pokusa i provodili su se za cijelo vrijeme njegovog trajanja. Životinje su podijeljene u pet skupina od 10 štakora. Skupine sačinjavaju: skupina izložena kroničnom stresu; skupina izložena okluzijskoj interferenciji; skupina izložena kroničnom stresu i okluzijskoj interferenciji; kontrolna skupina slobodna od kroničnog stresa i okluzijske interferencije i apsolutna kontrola koju formiraju životinje slobodne od bilo kakve procedure ili dobivanja ikakve tvari.

#### **3.2. Metode**

Za testiranje utjecaja različitih etioloških čimbenika na bolnost maseteričnog mišića i na promjene u vrijednosti IL-6 u krvi i tkivu maseteričnog mišića osmišljen je model u štakora. Istraživanje se provelo na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. Sedam dana prije početka pokusa životinje su smještene u standardnim uvjetima vivarija Zavoda za farmakologiju kako bi se isključio učinak stresa kojega su životinje proživjele prilikom transporta iz Zagreba u Rijeku. Životinje

su sudjelovale u eksperimentu 56 dana. Zadnjeg eksperimentalnog dana životinjama se vrednovala mišićna bol nakon čega su žrtvovane te su sakupljeni uzorci krvi i maseteričnog mišića, iz kojih su određivane vrijednosti IL-6. Pokus se provodio između 8.00 i 15.00 sati.

### 3.2.1. Izlaganje kroničnom stresu

Stres se izazvao ometanjem životinja u trajanju od jednog sata dnevno, pet dana u tjednu, tijekom osam tjedana, odnosno nakon što je životinja 40 puta prošla postupak ometanja. Ometanje se provodilo stavljanjem životinje u plastičnu cijev na vremenski period od jednog sata. Plastična cijev, promjera 7 cm i dužine 30 cm, ima unutrašnji mobilni zid. Mobilnim zidom cijev je prilagodljiva veličini pojedine životinje. Zid je postavljen u položaj koji životinji onemogućava kretanje. Stražnji dio cijevi ima fiksni zid s otvorom za zrak promjera 1 cm. Cijev je tijekom pokusa pričvršćena ljepljivom trakom za podlogu kako se ne bi pomicala (110).

48. dana, životinje su anestetizirane kloral hidratom (360 mg/kg, i.p. ), kako bi isključili mogući utjecaj anestezije korištene u životinja iz skupine s okluzijskom interferencijom. Imobilizacija životinja se provodila između 10.00 i 12.00 sati u tihoj prostoriji pri temperaturi od 22 °C–24 °C.

### 3.2.2. Izlaganje okluzijskoj interferenciji

Okluzijska interferencija izazvala se 48. dana od početka pokusa, za vrijeme kojega su životinje bile smještene u vivariju, u standardnim uvjetima, slobodne od manipulacije. Životinje su anestetizirane kloral hidratom (360 mg/kg, i.p.) kako bi se

omogućilo postavljanje okluzijske interferencije. Grizne površine gornjih desnih kutnjaka tretirane su samojetkajućim, svjetlosnopolimerizirajućim adhezivnim materijalom (AdheSe One, Vivapen, Ivoclar Vivadent AG, Lichtenstein). Materijal je nanesen na grizne površine te je nakon 30 s ispuhan komprimiranim zrakom, nakon čega je polimeriziran polimerizacijskom lampom u trajanju od 10 s. Prethodno pripremljena pločica od kompozitnog materijala (Gradia direct, GC Dental products corp., Aichi, Japan) debljine 1 mm, fiksirana je na pripremljene površine zuba tekućim kompozitnim materijalom (Tetric EvoFlow, Ivoclar Vivadent AG, Lichtenstein). Grizne površine donjih desnih kutnjaka također su tretirane samojetkajućim adhezivnim materijalom po prethodno opisanom postupku. Na pripremljene površine nanesen je tekući kompozitni materijal te je polimeriziran 20 s. Premazivanjem antagonističkih žvačnih jedinica tekućim kompozitom prevenira se mogućnost gubitka vertikalne dimenzije prilikom abrazivnih pokreta donje čeljusti (126,127). Životinje su izložene utjecaju okluzijske interferencije u periodu od osam dana.

### 3.2.3. Izlaganje zajedničkom djelovanju kroničnog stresa i okluzijske interferencije

Životinjama se 48. dana, od početka izazivanja kroničnog stresa, izazvala okluzijska interferencija. Nakon anesteziranja, životinjama se postavila pločica kompozitnog materijala prema prije objašnjenom postupku izazivanja okluzijske intrferencije. Sljedećih osam dana, odnosno do završetka pokusa, životinje su bile izložene kombiniranom djelovanju kroničnog stresa i okluzijske interferencije.

### 3.2.4. Testiranje boli maseteričnog mišića

56. dana, po završetku pokusa, skupini životinja izloženoj kroničnom stresu, skupini izloženoj okluzijskoj interferenciji, skupini izloženoj kroničnom stresu i okluzijskoj interferenciji te kontrolnoj skupini slobodnoj od kroničnog stresa i okluzijske interferencije testirala se bol maseteričnog mišića orofacijalnim formalinskim testom. Orofacijalni formalinski test je model koji se koristi u istraživanjima za ispitivanje duboke boli kao što su bol žvačnih mišića i TMZ-a (95,109,128).

Postupak testiranja odvijao se između 08.00 i 15.00 sati u tihoj prostoriji pri temperaturi od 22°C–24°C. Svaka životinja je prije testa smještena u komoru za promatranje (posuda od pleksiglasa dimenzija 50x30x30 cm) na perid od 30 minuta, kako bi se priviknula na okolinu. Tijekom formalinskog testa životinje nisu imale pristup hrani niti vodi.

Formalin (37% vodena otopina formaldehida) je otopljen u fiziološkoj otopini do koncentracije od 5%. Nakon perioda adaptacije, volumen od 0.05 ml, 5% formalina ubrizgan je u srednju regiju desnog maseteričnog mišića iglom od 27 gauge. Da bi se olakšao postupak ubrizgavanja formalina, životinje su pažljivo omotane plastičnom mrežicom te su oslobođene u najkraćem vremenu (do 15 s) i vraćene u komoru za promatranje (109).

Bolnost se očitavala po opisanom modelu ponašanja. Grebanje orofacijalne regije i intenzivna trešnja glavom smatraju se ponašanjima uzrokovanim bolnim podražajem. Vrijeme u sekundama, koje je životinja provela u grebanju orofacijalne regije i broj trešnje glavom mjerili su se u periodu od 45 minuta. Budući da trešnja glavom slijedi jednaki obrazac u trajanju od jedne sekunde, svaki trzaj je izražen kao jedna sekunda (128,129). Kombinacija grebanja i trešnje glavom navodi se kao bolji

pokazatelj intenziteta boli od pojedinačog ponašanja te se sukladno tome vrednovala suma spomenutih ponašanja (128).

Ponašanje je pratila uvijek ista osoba po principu slijepa probe.

Životinje apsolutne kontrole su za vrijeme trajanja pokusa bile smještene u vivariju, u standardnim uvjetima slobodne od eksperimentalnih procedura i dobivanja ikakve tvari. Po završetku pokusa, 56. dan mjerilo im se spontano grebanje i trešnja glavom tijekom 45 min.

Po završetku mjerenja spomenutih ponašanja u najkraćem vremenskom roku životinje su dekapitirane te su sakupljeni uzorci tkiva i krvi. Nakon dekapitacije, skupinama životinja kojima se izazvala okluzijska interferencija, provjerala se prisutnost kompozitne pločice.

### 3.2.5. Sakupljanje uzoraka krvi i tkiva maseteričnog mišića

#### *Sakupljanje krvi*

Nakon formalinskog testa u najkraćem vremenskom roku životinje su dekapitirane. Krv se sakupila u 3 ml-ski vakutajner (BD Vacutainer, Velika Britanija) s antikoagulansom heparinom. Uzorci krvi iscentrifugirani su na 2 000xg 10 minuta pri temperaturi od 4°C, nakon čega je sakupljen supernatant plazma te je spremljen na -80°C do analize.

#### *Ekstrakcija maseteričnog mišića*

Nakon dekapitacije životinja izolirani su desni maseterični mišići. Uzorci su smrznuti tekućim dušikom te su do analize pohranjeni na -80°C.

#### *Homogeniziranje tkiva maseteričnog mišića*

Neposredno prije postupka određivanja IL-6, izvagani su uzorci maseteričnog mišića i homogenizirani u otopini fosfatnog pufera (PBS, pH 7.4) u omjeru 1:50. Fosfatni pufer (PBS, pH 7.4) koji sadrži 0.4 mol/l NaCl, 0.05% Tween-20, 0.5% bovine serum albumina, 0.1 mmol/l benzetonium klorida, 10 mmol/l EDTA, i 20 KI/ml aprotinina svježe je pripremljen. Homogenati su iscentrifugirani na 12 000xg 60 minuta pri temperaturi od 4°C nakon čega se skupio supernatant tkiva. Dobiveni uzorci korišteni su kao plazma.

### 3.2.6. Određivanje razine IL-6

Koncentracija IL-6 u plazmi i supernatantu tkivu određivana je metodom enzimatskog imunotesta korištenjem komercijalnog Interleukin-6 ELISA kita (Interleukin-6 (rat) ELISA, IBL-Hamburg, GmbH, Germany), prema tvorničkom protokolu. Interleukin-6 ELISA kit kompetitivni je imunotest za kvantitativno određivanje IL-6 u biološkim tekućinama. Kit kvantitativno mjeri IL-6 koristeći specifična monoklonalna protutjela na IL-6 koja se vežu za IL-6 u standardu ili uzorku.

#### *Enzimski test određivanja vrijednosti IL-6*

Jažice mikrotitracijske pločice prekrivene su monoklonalnim protutjelima na štakorski IL-6. Jažice su dva puta isprane s 400 µl pufera za ispiranje (PBS, 1% Tween) koji je odstajao u jažicama 10 s prije aspiracije. Standardi IL-6 (S1-S8) pripremljeni su prema tvorničkom protokolu na mikrotitracijskoj pločici. U blank jažice dodano je 100 µl, a u jažice predviđene za uzorke IL-6 50 µl pufera (PBS, 1% Tween 20 i 10% BSA). U jažice za uzorak dodani su uzorci plazme ili supernatanta tkiva. U sve jažice dodano je 50 µl biotin konjugata (protu-štakorska IL-6 protutjela).

Mikrotitracijska pločica je zatvorena folijom te inkubirana dva sata na sobnoj temperaturi na tresilici. Nakon inkubacije jažice su ispražnjene i isprane šest puta s puferom za ispiranje. U sve jažice je dodano 100  $\mu$ l Streptavidin-HRP. Mikrotitracijska pločica je zatvorena folijom te inkubirana jedan sat na sobnoj temperaturi uz trešnju. Nakon inkubacije jažice su ispražnjene i isprane šest puta s puferom za ispiranje. 100  $\mu$ l supstrat otopine (tetrametil-benzidin) dodano je u sve jažice. Nakon inkubacije u mraku, otprile 10 minuta kada je najviši standard poprimio tamnoplavu boju, 100  $\mu$ l stop otopine (1M fosforna kiselina) dodano je u sve jažice te je prekinuta enzimatska reakcija. Mikrotitracijska pločica je odmah prenesena u optički čitač (EL808IU, Biotek, SAD) gdje je mjerena optička gustoća pri valnoj duljini od 450 nm. Koncentracija IL-6 dobivena je pomoću programske podrške (KC4, V30 Assay software) koja pomoću standardne krivulje izračunava koncentracije.

### **3.3. Statistička obrada podataka**

Dobiveni podatci obrađeni su pomoću programa za statističku obradu podataka Statistica 8.1. (StatSoft Inc. Tulsa, SAD).

Odabir mjera centralne tendencije i mjera varijabilnosti za ispitivane varijable utvrdio se Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za testiranje razlika normalno distribuiranih rezultata suma broja grebanja i trešnje glavom u određenom vremenskom intervalu korištena je jednosmjerna analiza varijance s LSD (eng. least significant difference) post hoc testom. Za testiranje razlika rezultata koji nisu pokazali normalnu distribuciju, vrijednosti IL-6 u tkivu i plazmi korištena je Kruskal-Wallis analiza i Mann-Whitney test. Povezanosti između varijabli utvrđene su pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije ili Spearman Rank korelacijskog testa.



Za određivanje značajnosti i doprinosa pojedinog ispitivanog čimbenika na količinu interleukina i bol maseteričnog mišića koristila se multipla regresijska analiza. Doprinos pojedinog čimbenika prikazan je produktom regresijskog koeficijenta ( $\beta$ ) i Pearsonovog koeficijenta korelacije ( $r$ ). Statistička značajnost određivana je na razini  $p < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

### **4.1. Utjecaj ispitivanih čimbenika na bol maseteričnog mišića**

Utvrđena je statistički značajna razlika u ponašanju uzrokovanom bolnim podražajem između ispitivanih skupina ( $p < 0,001$ ).

#### **4.1.1. Utjecaj zajedničkog djelovanja okluzijske interferencije i kroničnog stresa na bol maseteričnog mišića**

Životinje izložene zajedničkom učinku okluzijske interferencije i kroničnog stresa pokazuju statistički značajno veću reakciju na bolni podražaj u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $p = 0,027$ ) (slika 4).

**Slika 4. Suma grebanja i trešnje glavom u životinja izloženih zajedničkom djelovanju okluzijske interferencije i kroničnog stresa te kontrolne skupine.**

\* označava statističku značajnost

#### **4.1.2. Utjecaj okluzijske interferencije na bol maseteričnog mišića**

Utjecaj okluzijske interferencije u periodu od osam dana ne utječe značajno na ponašanje izazvano injiciranjem 1,5% otopine formalina u maseterični mišić (slika 5). Nije nađena statistički značajna razlika ( $p=0,093$ ) između kontrolne skupine i skupine životinja s okluzijskom interferencijom.

**Slika 5. Suma grebanja i trešnje glavom u životinja izloženih okluzijskoj interferencije te životinja kontrolne skupine.**

#### 4.1.3. Utjecaj kroničnog stresa na bol maseteričnog mišića

Izlaganje kroničnom stresu ne mijenja značajno odgovor na bolni podražaj. Nije nađena statistički značajna razlika između kontrolne skupine i skupine životinja izloženih kroničnom stresu ( $p= 0,543$ ) (slika 6).

**Slika 6. Suma grebanja i trešnje glavom u životinja izloženih kroničnom stresu te životinja kontrolne skupine.**

#### 4.1.4. Utjecaj formalina na bol maseteričnog mišića

Utvrđena je značajna razlika u ponašanju između kontrolne skupine životinja i životinja apsolutne kontrole ( $p=0,032$ ). Životinje podvrgnute formalinskom testu pokazuju značajno učestalije grebanje i trešnju glavom u usporedbi sa životinjama kojima se mjerilo spontano ponašanje (slika 7).

**Slika 7. Suma grebanja i trešnje glavom u životinja apsolutne kontrole te životinja kontrolne skupine.**

\* označava statističku značajnost

## 4.2. Utjecaj ispitivanih čimbenika na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Vrijednosti IL-6 u tkivu maseteričnog mišića pokazuju statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina ( $p=0,004$ ).

### 4.2.1. Utjecaj zajedničkog djelovanja okluzijske interferencije i kroničnog stresa na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Utvrđena je značajno viša razina IL-6 u tkivu maseteričnog mišića skupine izložene zajedničkom učinku okluzijske interferencije i kroničnog stresa u usporedbi s kontrolnom skupinom životinja ( $p=0,012$ ) (slika 8). Utjecaj zajedničkog učinka okluzijske interferencije i kroničnog stresa značajno utječe na povećanje razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.

### **Slika 8. Razina IL-6 maseteričnog mišića u kontrolnoj skupini i skupini s zajedničkim djelovanjem okluzijske interferencije i kroničnog stresa.**

\* označava statističku značajnost

1-Kontrola

5-Kronični stres+okluzijska interferencija

### 4.2.2. Utjecaj okluzijske interferencije na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Razina IL-6 u tkivu maseteričnog mišića skupine s okluzijskom interferencijom u odnosu na kontrolnu skupinu životinja bila je povišena iako nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,057$ ) (slika 9).

**Slika 9. Razina IL-6 maseteričnog mišića u kontrolnoj skupini i skupini s okluzijskom interferencijom.**

1-Kontrola  
3-Okluzijska interferencija

4.2.3. Utjecaj kroničnog stresa na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Razina IL-6 maseteričnog mišića u skupini životinja s kroničnim stresom u odnosu na kontrolnu skupinu bila je povišena iako nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,171$ ) (slika 10).

**Slika 10. Razina IL-6 maseteričnog mišića u kontrolnoj skupini i skupini s kroničnim stresom.**

1-Kontrola  
4-Kronični stres

4.2.4. Utjecaj formalina na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Nije zabilježena statistički značajna razlika razine IL-6 između skupine apsolutne kontrole i kontrolne skupine ( $p=0,269$ ) (slika 11). Formalinski test nije utjecao na promjene vrijednosti IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.

**Slika 11. Razina IL-6 maseteričnog mišića u kontrolnoj skupini i skupini apsolutne kontrole.**

1-Kontrola  
2-Apsolutna kontrola

### **4.3. Utjecaj ispitivanih čimbenika na razinu IL-6 u plazmi**

Nije utvrđena statistički značajna razlika razine IL-6 u plazmi između ispitivanih skupina ( $p=0,054$ ) (slika 12). Ni kombinacija niti pojedinačni učinak ispitivanih čimbenika nije značajno utjecao na promjene vrijednosti IL-6 u plazmi životinja.

#### **Slika 12. Razina IL-6 u plazmi ispitivanih skupina.**

- 1-Kontrola
- 2-Apsolutna kontrola
- 3-Okluzijska interferencija
- 4-Kronični stres
- 5-Kronični stres+okluzijska interferencija

### **4.4. Korelacija razine IL-6 i boli maseteričnog mišića**

#### **4.4.1. Korelacija razine IL-6 u tkivu i boli maseteričnog mišića**

Povezanost razine IL-6 maseteričnog mišića i boli iskazana je pozitivnim koeficijentom korelacije, odnosno s povećanjem IL-6 značajno se povećava odgovor na bolni podražaja. Povezanost razina IL-6 i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem maseteričnog mišića prikazana je na slici 13.

$$r = 0,6175; p < 0,001$$

#### **Slika 13. Korelacija razine IL-6 maseteričnog mišića i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem.**

##### **4.4.2. Korelacija razine IL-6 u plazmi i boli maseteričnog mišića**

Povezanost razine IL-6 u plazmi i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem iskazana je negativnim koeficijentom korelacije, ali s promjenom razine IL-6 u plazmi ponašanje se ne mijenja značajno.

Povezanost razine IL-6 u plazmi i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem prikazana je na slici 14.

$$r = -0,118; p = 0,439$$

**Slika 14. Korelacija razine IL-6 u plazmi i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem.**

#### **4.5. Korelacija okluzijske interferencije i kroničnog stresa s boli maseteričnog mišića**

##### **4.5.1. Korelacija okluzijske interferencije i boli maseteričnog mišića**

Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija između prisutstva okluzijske interferencije i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ). Povezanost ponašanja i okluzijske interferencije prikazana je na slici 15.

$$r = 0,49; p < 0,001$$

**Slika 15. Korelacija ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem i okluzijske interferencije.**

##### **4.5.2. Korelacija kroničnog stresa i boli maseteričnog mišića**

Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija između kroničnog stresa i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem ( $r=0,312$ ;  $p=0,037$ ) (Slika 16).

$$r = 0,312; p = 0,037$$

**Slika 16. Korelacija kroničnog stresa i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem.**

#### **4.6. Korelacija kroničnog stresa i okluzijske interferencije s razinom IL-6 u plazmi**

##### 4.6.1. Korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u plazmi

Povezanost između kroničnog stresa i razine IL-6 u plazmi iskazana je negativnim koeficijentom korelacije, ali povezanost nije statistički značajna ( $r = -0,283$ ;  $p = 0,059$ ) (slika 17).

$$r = -0,283; p = 0,059$$

**Slika 17. Korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u plazmi.**

##### 4.6.2. Korelacija okluzijske interferencije i razine IL-6 u plazmi

Povezanost okluzijske interferencije i razine IL-6 u plazmi nije pokazala statističku značajnost ( $r = 0,022$ ;  $p = 0,884$ ) (slika 18).

$$r = 0,022; p = 0,884$$

**Slika 18. Korelacija okluzijske interferencije i razine IL-6 u plazmi.**

#### **4.7. Korelacija kroničnog stresa i okluzijske interferencije s razinom IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.**

4.7.1. Korelacija okluzijske interferencije i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Prisutnost okluzijske interferencije pozitivno je i značajno korelirala s razinom IL-6 u tkivu maseteričnog mišića ( $r=0,418$ ;  $p=0,004$ ) (slika 19).

$$r = 0,418; p = 0,004$$

#### **Slika 19. Korelacija okluzijske interferencije i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.**

4.7.2. Korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u maseteričnom mišiću ( $r=0,426$ ;  $p=0,003$ ) (slika 20).

$$r = 0,426; p = 0,003$$

#### **Slika 20. Korelacija kroničnog stresa i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.**

#### **4.8. Doprinos ispitivanih čimbenika na bol maseteričnog mišića**

U multiploj regresijskoj analizi doprinosa etioloških čimbenika na ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem maseteričnog mišića analizirani su:

- kronični stres
- okluzijska interferencija



- razina IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

- razina IL-6 u plazmi

Ukupni doprinos ispitivanih čimbenika na ponašanje uzrokovano bolnim podražajem je značajan ( $R^2=0,455$ ;  $p<0,001$ ). Značajnost i udio doprinosa pojedinog ispitivanog čimbenika prikazan je u tablici 3. Razina IL-6 u tkivu maseteričnog mišića i prisutnost okluzijske interference su prediktori sa statistički značajnim koeficijentom regresije. Prisutnost okluzijske interferencije objašnjava 14,01% varijabilnosti ponašanja, a IL-6 u mišićnom tkivu 29,31%.

**Tablica 3. Udio ukupnog doprinosa ispitivanih čimbenika na ponašanje uzrokovano bolnim podražajem.**

Čimbenik	$\beta$ koeficijent regresije	SE $\beta$	p	r	Udio ukupnog doprinosa (%)
IL-6 u tkivu maseteričnog mišića	0,475	0,14	0,001*	0,617	29,31
IL-6 u plazmi	-0,077	0,122	0,53	-0,118	0,91
kronični stres	0,04	0,134	0,766	0,312	1,25
okluzijska interferencija	0,286	0,129	0,032*	0,49	14,01

\* označava ststističku značajnost

$\beta$ -koeficijent regresije- doprinos pojedinog čimbenika na ponašanje uzrokovano bolnim podražajem

SE $_{\beta}$  – standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta

r – koeficijent korelacije između pojedinog čimbenika i ponašanja uzrokovano bolnim podražajem

#### **4.9. Doprinos kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića**

Kronični stres i okluzijska interferencija su čimbenici čiji je ukupni doprinos na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića značajan ( $R^2=0,306$ ;  $p<0,001$ ). Udio i

značajnost svakog od ispitivanih čimbenika prikazan je u tablici 4. Kronični stres objašnjava 15,65%, a okluzijska interferencija 14,94% varijabilnosti razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.

**Tablica 4. Udio ukupnog doprinosa kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 maseteričnog mišića.**

Čimbenik	$\beta$ koeficijent regresije	SE $\beta$	p	r	Udio ukupnog doprinosa (%)
kronični stres	0,367	0,130	0,007*	0,426	15,65
okluzijska interferencija	0,357	0,130	0,009*	0,418	14,94

\* označava sttističku značajnost

$\beta$ -koeficijent regresije - doprinos pojedinog čimbenika na promjene u razini IL-6 maseteričnog mišića

SE $_{\beta}$  – standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta

r – koeficijent korelacije između pojedinog čimbenika i razine IL-6 maseteričnog mišića

#### **4.10. Doprinos kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u plazmi**

Utvrđeno je da su kronični stres i okluzijska interferencija čimbenici koji ne doprinose značajno promjenama razine IL-6 u plazmi ( $R^2=0,085$ ;  $p=0,154$ ) (tablica 5).

**Tablica 5. Udio ukupnog doprinosa kroničnog stresa i okluzijske interferencije na razinu IL-6 u plazmi.**

Čimbenik	$\beta$ koeficijent regresije	SE $\beta$	p	r	Udio ukupnog doprinosa (%)
kronični stres	-0,295	0,15	0,055	-0,283	8,35
okluzijska interferencija	0,071	0,15	0,635	0,022	0,16

$\beta$ -koeficijent regresije - doprinos pojedinog čimbenika na promjene u razini IL-6 u plazmi  
 $SE_{\beta}$  – standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta  
 $r$  – koeficijent korelacije između pojedinog čimbenika i razine IL-6 u plazmi

## **5. RASPRAVA**

### **5.1. Bol žvačnih mišića**

#### 5.1.1. Utjecaj kroničnog stresa na mišićnu bol

Rezultati istraživanja pokazuju da iako postoji povećan odgovor na bolni podražaj životinja podvrgnutih kroničnom stresu u odnosu na kontrolnu skupinu, razlika nije statistički značajna. Na temelju kroničnog stresa nije moguće diferencirati grupe životinja. Međutim, utvrđena je značajna pozitivna korelacija između stresa i ponašanja uzrokovanog bolnim podražajem što ukazuje na važnost psihološkog stresa u etiologiji TMP-a.

Stres se navodi kao mogući etiološki čimbenik mnogih kroničnih bolnih stanja uključujući temporomandibularni poremećaj. Podaci istraživanja navode da kronični stres može izazvati hiperalgeziju. Povećana osjetljivost na bolni podražaj može nastati kao rezultat hiperaktivnosti žvačne muskulature koja nastaje kao posljedica kroničnog stresa. Također, kronični stres dovodi do promjena na nivou opioidnog i serotoninškog sustava, HPA osovine te promjena imunološkog sustava koji su uključeni u regulaciju boli (95,130).

Rezultati istraživanje Gameira i suradnika (95) pokazuju povećani odgovor na bolni podražaj temporomandibularnih zglobova nakon izlaganja kroničnom stresu. Uzrok nesuglasju s rezultatima dobivenima ovim istraživanjem može biti u razlici između ispitivanih tkiva. Iako se bol u žvačnim mišićima navodi kao vodeći simptom TMP-a, postoji samo nekoliko istraživanja orofacijalnog bolnog odgovora izazvanog

stimuliranjem mišićnog tkiva. Prijašnje studije su bile usmjerene na ispitivanje učinka stresa na bolnost temporomandibularnih zglobova. Mišićno tkivo drugačije reagira na bolnu provokaciju od zglobnog tkiva. Upala zgloba aktivira jači nociceptivni odgovor. Noksični stimulans injiciran u zglob izaziva jaču mišićnu aktivnost nego injiciran direktno u mišić (131-134).

Brojna istraživanja smatraju psihološki stres važnom komponentom u razumjevanju TMP-a, ali malo je studija koje potvrđuju njegovu ulogu u nastanku samog poremećaja. Iako se stres dovodi u vezu s mnogim kroničnim bolnim stanjima, nije jasno je li on uzrok ili nastaje kao posljedica bolnog stanja (94,135).

Velike razlike u rezultatima između ispitivanih životinja unutar iste skupine ukazuju na velike individualne razlike u sposobnosti nošenja sa stresnim situacijama. Adaptabilna sposobnost pojedinca na stres važan je čimbenik koji diktira odgovor na bolni podražaj (136,137).

#### 5.1.2. Utjecaj okluzijske interferencije na mišićnu bol

Utjecaj okluzijskih promjena na simptome TMP-a tema je i mjesto razilaženja mnogobrojnih istraživanja. Dok jedna istraživanja smatraju okluzijsku interferenciju čimbenikom koji vodi do mišićne boli i ostalih simptoma TMP-a, rezultati drugih studija negiraju povezanost ili je ona slaba (58,68,70,138-141).

Ovo istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u ponašanju uzrokovanom bolnim podražajem između skupine životinja s okluzijskom interferencijom i kontrolne skupine.

Rezultati ove studije su u suglasju s istraživanjima Pullingera i suradnika koji navode da se okluzijski čimbenici osim nekoliko definiranih stanja, ne mogu smatrati glavnim uzročnicima TMP-a. Oni su zaključili da na temelju pojedinog okluzijskog

čimbenika nije moguće razlikovati zdrave ispitanike od onih sa simptomima poremećaja te da je utjecaj okluzijskih čimbenika na TMP zanemariv (65,142).

Rezultati brojnih istraživanja sugeriraju da okluzijska interferencija nije štetna u zdravih pojedinaca, kod kojih postoji sposobnost adaptacije na promjene u okluziji (143,144). Michelotti i suradnici (72) navode da akutno izazvana okluzijska interferencija ne uzrokuje bol maseteričnog i temporalnog mišića. Zdravi pacijenti imaju sposobnost adaptacije na okluzijske promjene smanjenjem mišićne aktivnosti, minimalnim promjenama u položaju zubi ili mijenjanjem obrazaca izvođenja kretnji (9,68,72).

Okluzijska interferencija smanjuje vremenski period u kojem su zubi u kontaktu prilikom funkcijskih aktivnosti. Michelotti navodi da se period kontakata smanjuje nakon postavljanja okluzijske interferencije. Čini se da do redukcije učestalosti zubnih kontakata dolazi zbog izbjegavanja nelagode koja nastaje prilikom okludiranja s interferencijom (72). Prilikom abrazivnih pokreta donje čeljusti može doći do trošenja kompozitne pločice. Da bi prevenirali mogućnost trošenja interference, kao mogućeg razloga nepostojanja simptoma TMP-a, antagonistički zubi su premazani tekućim kompozitom (127).

Akagava i suradnici (145) su na temelju analize histoloških promjena maseteričnog mišića pratili posljedice promjena u okluzijskim odnosima. Oni navode da već nakon sedam dana od povišenja okluzijske vertikalne dimenzije degenerativne procese u tkivu zamjenjuje regeneracija miofibrila s ciljem uspostave normalne histološke građe mišića. Regeneracija miofibrila je mogući mehanizam adaptacije na promjene u okluziji.

### 5.1.3. Utjecaj zajedničkog djelovanja kroničnog stresa i okluzijske interferencije na mišićnu bol

Suprotno nedostatku značajnih razlika u ponašanju između kontrolne skupine i skupine izložene pojedinačnom djelovanju kroničnog stresa i okluzijske interferencije, rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajno veći bolni odgovor u grupi izloženoj istovremenom djelovanju obiju izazvanih procedura. Mnoge studije koje su dokazale neškodljivost okluzijskih promjena u zdravih pacijenata, navode mogućnost maladaptivnog odgovora u osoba s povijesti TMP-a ili onih ozloženih psihološkom stresu (68,72,136,144).

Iako okluzijska intrferencija i kronični stres pojačavaju ponašanje uzrokovano bolnim podražajem, značajni ujecaj imaju samo u uvjetima u kojima djeluju zajedno. Kao posljedica kroničnog stresa može doći do hiperaktivnosti žvačne muskulature. U uvjetima kroničnog stresa povećana je učestalost zubnih kontakata te je oslabljen mehanizam izbjegavanja okluzijske interferencije. Zbog nemogućnosti izbjegavanja kontakata koji izazivaju nelagodu može doći do pojačanja boli žvačne muskulature. U stanju kroničnog stresa oslabljeni su adaptacijski i regenerativni mehanizmi što rezultira nemogućnošću uspostave normalne građe i funkcije mišića, odnosno smanjena je sposobnost stomatognatog sustava da tolerira provokacije.

## **5.2. Interleukin-6**

### 5.2.1. Razina IL-6 u tkivu maseteričnog mišića

Kako bi isključili mogući učinak formalinske otopine na promjene razine IL-6 životinje su dekapitirane u najkraćem vremenskom roku nakon mjerenja odgovora na bolni podražaj. Formalinska otopina, injicirana u maseterični mišić, nije utjecala na razlike u razini IL-6 što potvrđuju rezultati dobiveni usporedbom razine IL-6 između

kontrolne skupine i skupine apsolutne kontrole. Rezultati su u suglasju s literaturnim podacima koji navode da injiciranje upalnih supstanci (formalinske otopine i drugih noksličnih tvari) ne uzrokuje promjene razine IL-6 u periodu od sat vremena, unutar kojega su izolirani uzorci maseteričnog mišića (111,146). Promjene razine IL-6, između ispitivanih skupina, posljedica su eksperimentalno izazvane okluzijske interferencije, stresa te njihovog zajedničkog djelovanja.

Iako rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u razini IL-6 maseteričnog mišića, između grupe izložene kroničnom stresu i grupe s okluzijskom interferencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom, vrijednosti su bile povišene. Također, utvrđena je značajna povezanost između ispitivanih čimbenika i razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.

Psihološki stres, iako nije uzrokovao značajne promjene u razini IL-6, može sudjelovati u modulaciji imunološkog odgovora preko osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. HPA osovina svoju ulogu u regulaciji upalnog odgovora ostvaruje preko kortizola. U uvjetima stresa dolazi do pojačanog lučenja kortizola koji suprimira imunološku reakciju. Međutim, stalno povišene vrijednosti kortizola, prisutne u uvjetima kroničnog stresa, rezultiraju smanjenom osjetljivošću upalnih stanica na njegovo suprimirajuće djelovanje te mogu dovesti do povećane produkcije upalnih citokina (147,148).

Kronični stres i okluzijska interferencija mogu utjecati na razinu IL-6 izazivanjem mišićne hiperaktivnosti. Mišićne kontrakcije, ako dugo traju, mogu dovesti do lokalnih promjena s povišenim vrijednostima IL-6 (149).

Značajno povišene vrijednosti IL-6 maseteričnog mišića u grupi izloženoj zajedničkom učinku okluzijske interferencije i kroničnog stresa ukazuju da je kombinacija ispitivanih čimbenika dovela do snažne lokalne reakcije.

Pretpostavljamo da zajedničko djelovanje okluzijske interferencije i kroničnog stresa izaziva pojačanu kontrakciju i/ili oštećenje žvačnih mišića. Zbog smanjenih perioda relaksacije dolazi do vazokonstrikcije krvnih žila i posljedične ishemije te nakupljanja štetnih metaboličkih produkata. Smatra se da promjene mišića, bez obzira dali nastaju kao posljedica povećane aktivnosti ili oštećenja, u podlozi imaju upalnu reakciju. Mnogobrojna istraživanja navode povišene vrijednosti IL-6, bradikinina, prostaglandina, serotonina te faktora rasta u mišićnom tkivu, nakon kontrakcija i oštećenja mišića (123,150).

#### 5.2.2. Razina IL-6 u plazmi

Vrijednosti IL-6, nekih uzoraka, bili su ispod detekcijskog limita eseja. Da bi napravili statističku obradu podataka, za takve vrijednosti koristili smo najnižu detektabilnu vrijednost IL-6.

Razina IL-6 u plazmi životinja, između ispitivanih skupina, nije pokazala značajnu razliku. Također nije utvrđena povezanost između ispitivanih čimbenika i promjena razine interleukina u plazmi. Čini se da okluzijska interferencija i kronični stres ne utječu na promjene razine IL-6 u sistemskej cirkulaciji.

Iako je kombinacija kroničnog stresa i okluzijske interferencije uzrokovala povišene vrijednosti IL-6 u tkivu maseteričnog mišića, sistemske vrijednosti nisu pokazale razliku između ispitivanih skupina.

Rezultati potvrđuju rezultate drugih istraživanja koja navode selektivan odgovor citokina na promjene maseteričnog mišića, naglašavajući da je razina citokina u krvi neovisna o njihovoj lokalnoj razini (111,146).

Razlike u vrijednosti IL-6 između plazme i tkiva mogu se objasniti kratkim vremenom poluživota cirkulirajućih citokina (151).



Peake (149) sugerira da je, za razliku od lokalnog proupalnog odgovora, okarakteriziranog visokim razinama IL-6, sistemski odgovor usmjeren prema suprimiranju upalne reakcije, s gotovo nepromjenjenim vrijednostima cirkulirajućih proupalnih citokina.

### 5.2.3. Povezanost IL-6 i mišićne boli

Rezultati ove studije utvrdili su značajnu povezanost razine IL-6 maseteričnog mišića s boli, dok sistemske vrijednosti ne pokazuju povezanost s boli.

Smatra se da mnoga bolna stanja, uključujući mišićna i zglobna, uzrok imaju u upali tkiva. Upalna reakcija okarakterizirana je otpuštanjem citokina koji podražuju nociceptore (nociceptivne puteve) i uzrokuju bol (121,152,153).

Interleukin-6 je citokin uključen u kontrolu i kordinaciju imunološkog odgovora i sudjeluje u percepciji i modulaciji boli. Iako nismo našli promjene u sistemskim vrijednostima IL-6, niti postoji njihova korelacija s boli, rezultati se mogu objasniti činjenicom da sistemske vrijednosti IL-6 nisu mjerilo lokalnih mišićnih ni zglobnih promjena. Boljim pokazateljem mišićnih poremećaja smatraju se promjene lokalnih vrijednosti citokina (111). Supstance koje sudjeluju u upalnoj reakciji često su iste one odgovorne za bol. Čini se da IL-6 svoje djelovanje na bol ostvaruje prvenstveno promjenama na nivou samog tkiva. Povećanje razine IL-6 nakon ozljede, upale i stresa, doprinosi boli i osjetljivosti tkiva (113,118). Senzorička informacija iz perifernog tkiva se putem nociceptora prenosi neuronima u SŽS do korteksa gdje se prepoznaje kao bol. Mišićna bol, uzrokovana zajedničkim djelovanjem okluzijske interferencije i kroničnog stresa, može biti posljedica produžene ekscitacije perifernih nociceptora od strane IL-6. Eksperimentalne studije pokazale su da lokalno injiciranje

bradikinina, citokina (IL-6, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) i prostaglandina utječe na nocicepciju uzrokujući hiperalgeziju (113,154).

### 5.3. Prediktori nastanka mišićne boli

Multiplom regresijskom analizom, ispitivanja doprinosa okluzijske interferencije, kroničnog stresa i razine IL-6 u tkivu i plazmi na ponašanje uzrokovano bolnim podražajem, utvrđeno je da su okluzijska interferencija i razina IL-6 u tkivu značajni prediktori nastanka mišićne boli. Rezultati ovog istraživanja su u suglasju s istraživanjem Zhanga i suradnika. Oni navode da utjecaj mikrotraume, uzrokovane okluzijskom interferencijom, te imunološka reakcija okarakterizirana povišenim vrijednostima interleukina doprinose nastanku TMP-a (45). Daljnom analizom dobivenih rezultata, utvrdili smo da su i kronični stres i okluzijska interferencija značajni prediktor povećanja razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića. Čini se da kronični stres, iako nije direktni prediktor nastanka mišićne boli, svoj učinak manifestira kroz promjene lokalne razine IL-6. Mnoga kronična bolna stanja koja se dovode u vezu s psihološkim poremećajima obilježena su povišenim vrijednostima IL-6 (155-157).

Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da je IL-6 citokin koji utječe na pojačanje boli žvačnih mišića i čije su povišene vrijednosti rezultat lokalnih mišićnih promjena.

Rezultati ove studije u skladu su s brojnim istraživanjima koja podržavaju koncepcije višezročne etiologije te naglašavaju da ni psihološki stres ni okluzijska interferencija nisu isključivi čimbenici nastanka TMP-a (54,158,159).

Ovo istraživanje skreće pozornost prema važnosti uzajamnog djelovanja kroničnog stresa i okluzijske interferencije na mišićnu bol. Iako izolirano djelovanje

okluzijske intrferencije ne uzrokuje povećanje bolnosti, ona je značajan prediktor boli mastikatornih mišića. Posebna pažnja treba biti usmjerena na njeno dijagnosticiranje i prevenciju prilikom stomatoloških zahvata. Utjecaj stresora svakodnevnog života čini ju potencijalnom opasnošću i čimbenikom nastanka mišićnih poremećaja. Iako se okluzijska interferencija i razina IL-6 maseteričnog mišića smatraju značajnim prediktorima u nastanku mišićne boli njima je u ovom istraživanju objašnjeno samo 43.32% rezultata, dok su drugi faktori, koji nisu obuhvaćeni ovim istraživanjem, odgovorni za preostali udio doprinosa u nastanku mišićne boli. Razlike u vrijednostima bolnog odgovora i IL-6 unutar iste skupine životinja, ukazuju na velike individualne razlike u adaptacijskim sposobnostima organizma na izazvane okluzijske promjene, odnosno na različitu sposobnost nošenja sa stresnim situacijama.

Orofacijalna bol je složena i višezročna. Iako okluzijska interferencija i psihološki stres nisu izazvali povećanu bolnost maseteričnog mišića, ona je izazvana pod utjecajem njihovog zajedničkog djelovanja. Ovo istraživanje daje jedno od mogućih objašnjenja zašto neke osobe u kojih postoji okluzijska interferencija ne izvještavaju simptome TMP-a, dok druge s minimalnim okluzijskim promjenama izvještavaju jaku bol. Iako, povezanost razine IL-6 i boli maseteričnog mišića ukazuje na lokalne mišićne promjene, mehanizam nastanka orofacijalne boli izuzetno je kompleksan i zahtjeva daljnje studije koje bi uključile i druge potencijalne medijatore boli i/ili upale, a izvan opsega su ove studije.

## 6. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Kronični stres i okluzijska interferencija, u uvjetima u kojima djeluju samostalno, ne utječu na bol maseteričnog mišića. Povećana bolnost maseteričnog mišića nastaje kao posljedica zajedničkog djelovanja okluzijske interferencije i kroničnog stresa.
2. Utvrđena je značajna povezanost razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića s boli. Utvrđena razina IL-6 u plazmi nije pokazala povezanost s boli.
3. Pojedinačni učinak kroničnog stresa i okluzijske interferencije nije značajno utjecao na razinu IL-6 u plazmi kao ni tkivu maseteričnog mišića. Zajedničko djelovanje kroničnog stresa i okluzijske interferencije značajno je utjecalo na razinu IL-6 u tkivu maseteričnog mišića, dok nije imalo učinak na razinu IL-6 u plazmi.
4. Multiplom regresijskom analizom utvrđeno je da značajni utjecaj na bolnost maseteričnog mišića imaju okluzijska interferencija i razina IL-6 u tkivu. Kronični stres i razina IL-6 u plazmi nisu značajni prediktori u nastanku boli žvačnih mišića.
5. Multiplom regresijskom analizom utvrđeno je da su i okluzijska intrferencija i kronični stres značajni prediktori u povećanju razine IL-6 u tkivu maseteričnog mišića.

## 7. REFERENCIJE

1. Okeson JP, ur. *Orofacial pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management*. Illinois: Quintessence; 1996, str. 1-15, 45-52.
2. Feinmann C. *The Mouth, the Face and the Mind*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
3. LeResche L. Epidemiology of orofacial pain. U: Lund JP, Lavigne GL, Dubner R, Sessle BJ. *Orofacial pain. From basic science to clinical management*. Chicago: Quintessence, 2001; str. 15-25.
4. McNeill C, Mohl N, Rugh J, Tanaka T. Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research. *J Am Dent Assoc* 1990;120:253.
5. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specification, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-55.
6. Cooper BC, Kleinberg I. Examination of a large patient population for the presence of symptoms and signs of temporomandibular disorders. *Cranio* 2007;25:114-26.
7. McNeill C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prosthet Dent* 1997;77:510-22.
8. Karibe H, Goddard G, Gear RW. Sex differences in masticatory muscle pain after chewing. *J Dent Res* 2003;82:112-116.
9. Okeson JP. *Temporomandibularni poremećaji i okluzija*. 5. izdanje, 1.hrvatsko izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 29-65, 191-204, 215-216, 321-344.
10. Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofac Pain* 2001;15:117-45.
11. Mense S. Muscle pain: Mechanisms and Clinical Significance. *Dtch Arstebf Int* 2008;105:214-9.
12. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:117-36.
13. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1991;54:241-289.
14. Benoliel R, Epstein J, Eliav E, Jurevic R, Elad D. Orofacial pain in cancer: Part I-mechanisms. *J Dent Res* 2007;66:491-505.
15. Merskey H, Bogduk N, ur. *Classification of chronic pain. Task force on taxonomy*, International Association of the Study of Pain. 2. izdanje. Seattle: IASP Press; 1994, str. 210-3.
16. McNeill C, Dubner R. What is pain and how do we classify orofacial pain? U: Lund JP, Lavigne GL, Dubner R, Sessle BJ. *Orofacial pain. From basic science to clinical management*. Chicago: Quintessence, 2001; str. 3-14.
17. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:57-91.
18. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57:1-164.
19. Hoheisel U, Unger T, Mense S. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neutrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in rat. *Pain* 2005;114:168-176.
20. Okeson JP: *Bells orofacial pain*. 5. izdanje. Chicago: Quintessence; 1995, str. 45-59.

21. Roatta S, Windhorst U, Djupsjöbacka M, Lytvynenko S, Passatore M. Effects of sympathetic stimulation on the rhythmical jaw movements produced by electrical stimulation of the cortical masticatory areas of rabbits. *Exp Brain Res* 2005;162:14-22.
22. Passatore M, Roatta S. Modulation operated by the sympathetic nervous system on jaw reflexes and masticatory movement. *Arch Oral Biol* 2007;52:343-6.
23. Zeredo JL, Kumei Y, Shibazaki T, Yoshida N, Toda K. Measuring biting behavior induced by acute stress in the rat. *Behav Res Methods* 2009;41:761-4.
24. Tsai CM, Chou SL, Gale EN, McDall WD Jr. Human masticatory muscle activity and jaw position under experimental stress. *J Oral Rehabil* 2002;29:44-51.
25. Mense S. What is different about muscle pain? *Schmerz* 2003;17:459-63.
26. Suvinen TI, Reade PC, Hanes KR, Könönen M, Kempainen P. Temporomandibular disorder subtypes according to self-reported physical and psychosocial variables in female patients: a re-evaluation. *J Oral Rehabil* 2005;32:166-73.
27. Poveda Roda R, Bagan JV, Díaz Fernández JM, Hernández Bazán S, Jiménez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:292-8.
28. Kim HI, Lee JY, Kim YK, Kho HS. Clinical and psychological characteristics of TMD patients with trauma history. *Oral Dis* 2010;16:188-92.
29. Fischer DJ, Mueller BA, Critchlow CW, LeResche L. The association of temporomandibular disorder pain with history of head and neck injury in adolescents. *J Orofac Pain* 2006;20:191-8.
30. Pullinger AG, Seligman DA. Trauma history in diagnostic groups of temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:429-534.
31. Martin MD, Wilson KJ, Ross BK, Souter K. Intubation risk factors for temporomandibular joint/facial pain. *Anesth Prog* 2007;54:109-14.
32. Klobas L, Tegeberg A, Axelsson S. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in individuals with chronic whiplash-associated disorders. *Swed Dent J* 2004;28:29-36.
33. Friedman MH, Weisberg J. The craniocervical connection: a retrospective analysis of 300 whiplash patients with cervical and temporomandibular disorders. *Cranio* 2000;18:163-7.
34. Salé H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *J Am Dent Assoc* 2007;138:1084-91.
35. Kasch H, Hjorth T, Svensson P, Nyhuus L, Jensen TS. Temporomandibular disorders after whiplash injury: a controlled, prospective study. *J Orofac Pain* 2002;16:118-28.
36. Ferrari R, Russell AS. Epidemiology of whiplash: an international dilemma. *Ann Rheum Dis* 1999;58:1-5.
37. Hutchins MO, Skjonsby HS. Microtrauma to Rat superficial masseter muscle following lengthening contractions. *J Dent Res* 1990;69:1580-1585.

38. Lavigne GJ, Rompre PH, Poirier G, Huard H, Kato T, Montplaisir JY. Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. *J Dent Res* 2001;80:443-48.
39. Gavish A, Halachmi M, Winocur E, Gazit E. Oral habits and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescent girls. *J Oral Rehabil* 2000;27:22-32.
40. Winocur E, Littner D, Adams I, Gavish A.: Oral habits and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescent girls: a gender comparison. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:482-7.
41. Ahlberg J, Savolainen A, Rantala M, Lindholm H, Könönen M. Reported bruxism and biopsychosocial symptoms: a longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004;32:307-11.
42. Winocur E, Gavish A, Voikovitch M, Emodi-Perlman A, Eli I. Drugs and bruxism: a critical review. *J Orofac Pain* 2003;17:99-111.
43. Schierz O, John MT, Schroeder E, Lobbezoo F. Association between anterior tooth wear and temporomandibular disorder pain in a German population. *J Prosthet Dent* 2007;97:305-9.
44. Manfredini D, Cantini E, Romagnoli M, Bosco M. Prevalence of bruxism in patients with different research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) diagnoses. *Cranio* 2003;21:279-85.
45. Zhang ZK, Ma XC, Gao S, Gu ZY, Fu KY. Studies on contributing factors in temporomandibular disorders. *Chin J Dent Res* 1999;2:7-20.
46. Glaros AG, Burton E. Parafunctional clenching, pain, and effort in temporomandibular disorders. *J Behav Med* 2004;27:91-100.
47. Pereira LJ, Costa RC, França JP, Pereira SM, Castelo PM. Risk indicators for signs and symptoms of temporomandibular dysfunction in children. *J Clin Pediatr Dent* 2009;34:81-6.
48. Velly AM, Gornitsky M, Philippe P. Contributing factors to chronic myofascial pain: a case control study. *Pain* 2003;104:491-499.
49. Pergamalian A, Rudy TE, Zaki HS, Greco CM. The association between wear facets, bruxism, and severity of facial pain in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 2003;90:194-200.
50. Pullinger AG, Seligman DA. The degree to which attrition characterized differentiated patient group of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1993;7:196-208.
51. Hirsch C, John MT, Lobbezoo F, Setz JM, Schaller HG. Incisal tooth wear and self-reported TMD pain in children and adolescents. *Int J Prosthodont* 2004;17:205-10.
52. Carlson CR, Okeson JP, Falace DA, Nitz AJ, Lindroth JE. Reduction of pain and EMG activity in the masseter region by trapezius trigger point injection. *Pain* 1993;55:397-400.
53. Johansson A, Unell L, Carlsson GE, Söderfeldt B, Halling A. Gender difference in symptoms related to temporomandibular disorders in a population of 50-year-old subjects. *J Orofac Pain* 2003;17:29-35.
54. Huang GJ, LeResche L, Critchlow CW, Martin MD, Drangsholt MT. Risk factors for Diagnostic Subgroups of painful temporomandibular disorders. *J Dent Res* 2002;81:284-8.

55. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997;69:153-60.
56. The glossary of prosthodontics terms. *J Prosthet Dent* 2005;94:10-92.
57. Schmitter M, Balke Z, Hassel A, Ohlmann B, Rammelsberg P. The prevalence of myofascial pain and its association with occlusal factors in a threshold country non-patient population. *Clin Oral Investig* 2007;11:277-81.
58. Cao Y, Xie QF, Li K, Light AR, Fu KY. Experimental occlusal interference induces long-term masticatory muscle hyperalgesia in rats. *Pain* 2009;144:287-93.
59. Alen P. Occlusion and temporomandibular disorders (TMD): still unsolved question? *J Dent Res* 2002;81:518-9.
60. Bani D, Bani T, Bergamini M. Morphologic and biochemical changes of the masseter muscles induced by occlusal wear: studies in a rat model. *J Dent Res* 1999;78:1735-44.
61. Yu YF, Gu ZY, Fu KY. Central mechanisms of masticatory muscle pain induced by occlusal interference. *Hua Xi Kou Qiang Yi* 2007;25:588-90.
62. Seligman DA, Pullinger AG. Analysis of occlusal variables, dental attrition, and age for distinguishing healthy controls from female patients with intracapsular temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 2000;83:76-82.
63. Marklund S, Wänman A. Incidence and prevalence of myofascial pain in the jaw-face region. A one-year prospective study on dental students. *Acta Odontol Scand* 2008;66:113-21.
64. Seligman DA, Pullinger AG. Association of occlusal variables among refined TM patient diagnostic groups. *J Craniomandib Disord* 1989;3:227-36.
65. Pullinger AG, Seligman DA, Gornbein JA. A multiple logistic regression analysis of the risk and relative odds of temporomandibular disorders as a function of common occlusal features. *J Dent Res* 1993;72:968-79.
66. Landi N, Manfredini D, Tognini F, Romagnoli M, Bosco M. Quantification of the relative risk of multiple occlusal variables for muscle disorders of the stomatognathic system. *J Prosthet Dent* 2004;92:190-5.
67. Dawson PE. A classification system for occlusions that relates maximal intercuspatation to the position and condition of the temporomandibular joints. *J Prosthet Dent* 1996;75:60-6.
68. Michelotti A, Farella M, Streenks MH, Gallo LM, Palla S. No effect of experimental occlusal interferences on pressure pain thresholds of the masseter and temporalis muscles in healthy women. *Eur J Oral Sci* 2006;114:167-170.
69. Clark GT, Tsukiyama Y, Baba K, Watanabe T. Sixty-eight years of experimental occlusal interference studies: what have we learned? *J Prosthet Dent* 1999;82:704-13.
70. Christensen LV, Rassouli NM. Experimental occlusal interferences. Part II. Masseteric EMG responses to an intercuspal interference. *J Oral Rehabil* 1995;22:521-31.
71. Riise C, Sheikholeslam A. Influence of experimental interfering occlusal contacts on the activity of the anterior temporal and masseter muscles during mastication. *J Oral Rehabil* 1984;11:325-33.
72. Michelotti A, Farella M, Gallo LM, Veltri A, Palla S, Martina R. Effect of occlusal interference on habitual activity of human masseter. *J Dent Res* 2005;84:644-648.



73. Ramfjord SP. Bruxism, a clinical and electromyographic study. *J Am Dent Assoc* 1961;62:21-44.
74. Rough JD, Barghi N, Drago CJ. Experimental occlusal discrepancies and nocturnal bruxism. *J Prosthet Dent* 1984;51:548-553.
75. van der Meulen MJ, Lobbezoo F, Aartman IH, Naeije M. Self-reported oral parafunctions and pain intensity in temporomandibular disorder patients. *J Orofac Pain* 2006;20:31-5.
76. Shiau YY, Syu JZ. Effect of working side interferences on mandibular movement in bruxers and non-bruxers. *J Oral Rehabil* 1995;22:145-51.
77. Yashiro K, Fukuda T, Takada K. Masticatory jaw movement optimization after introduction of occlusal interference. *Oral Rehabil* 2009;37:163-170.
78. Korszun A, Papadopoulos E, Demitrack M, Engleberg C, Crofford L. The relationship between temporomandibular disorders and stress-associated syndromes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:416-20.
79. Vanderas AP, Menenakou M, Papagiannoulis L. Emotional stress and craniomandibular dysfunction in children. *Cranio* 2001;19:123-129.
80. Korszun A, Young EA, Singer K, Carlson NE, Brown MB, Crofford L. Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. *J Dent Res* 2002;81:279-83.
81. Madland G, Feinmann C, Newman S. Factors associated with anxiety and depression in facial arthromyalgia. *Pain* 2000;84:225-32.
82. Wright AR, Gatchel RJ, Wildenstein L, Riggs R, Buschang P, Ellis E 3rd. Biopsychosocial differences between high-risk and low-risk patients with acute TMD-related pain. *J Am Dent Assoc* 2004;135:474-83.
83. Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, Kronmüller KT, Schmitter M. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. *J Dent* 2010;38:369-76.
84. Uhač I, Kovac Z, Muhvić-Urek M, Kovacević D, Francisković T, Simunović-Soskić M. The prevalence of temporomandibular disorders in war veterans with post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 2006;171:1147-9.
85. Muhvić-Urek M, Uhač I, Vuksić-Mihaljević Z, Leović D, Blečić N, Kovac Z. Oral health status in war veterans with post-traumatic stress disorder. *J Oral Rehabil* 2007;34:1-8.
86. Le Resche L, Truelove EL, Dworkin SF. Temporomandibular disorders: a survey of dentists knowledge and beliefs. *J Am Dent Assoc* 1993;124:90-4, 97-106.
87. Akhter R, Hassan NM, Aida J, Kanehira T, Zaman KU, Morita M. Association between experience of stressful life events and muscle-related temporomandibular disorders in patients seeking free treatment in a dental hospital. *Eur J Med Res* 2007;12:535-40.
88. De Leeuw R, Bertoli E, Schmidt JE, Carlson CR. Prevalence of traumatic stressors in patients with temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg* 2005;63:42-50.
89. de Leeuw R, Studts JL, Carlson CR. Fatigue and fatigue-related symptoms in an orofacial pain population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:168-74.
90. Ferrando M, Andreu Y, Galdón MJ, Durá E, Poveda R, Bagán JV. Psychological variables and temporomandibular disorders: distress, coping,

- and personality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:153-60.
91. Pallegama RW, Ranasinghe AW, Weerasinghe VS, Sitheeque MA. Anxiety and personality traits in patients with muscle related temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2005;32:701-707.
  92. Glaros AG, Williams K, Lausten L. The role of parafunctions, emotions and stress in predicting facial pain. *J Am Dent Assoc* 2005;136:451-8.
  93. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ i sur. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther* 2005;7:992-1000.
  94. McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ. Does chronic pain predict future psychological distress? *Pain* 2002;96:239-45.
  95. Gameiro GH, Andrade da S, de Castro M, Pereira LF, Tambeli CH, Veiga MC. The effects of restraint stress on nociceptive responses induced by formalin injected in rat's TMJ. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;82:338-44.
  96. Gameiro GH, da Silva Andrade A, Nouer DF, Ferraz de Arruda Veiga MC. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? *Clin Oral Invest* 2006;10:261-268.
  97. Kučkalić A. Liječenje psihičkih poremećaja ustanovljenih stresom. Sarajevo: Sarajevo-Publishing; 1998, str. 13-19.
  98. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinologi of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:695-728.
  99. Laskin DM. Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 1969;79:147-53.
  100. Nicholson RA, Lakatos CA, Gramling SE. EMG reactivity and oral habits among facial pain patients in a scheduled-waiting competitive task. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1999;24:235-247.
  101. Melzack R. Pain-an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:880-4.
  102. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain* 2005;9:613-33.
  103. Schnurr RF, Rollman GB, Brooke RI. Are there psychologic predictors of treatment outcome in temporomandibular joint pain and dysfunction? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:550-8.
  104. Brister H, Turner JA, Aaron LA, Mancl L. Self-efficacy is associated with pain, functioning, and coping in patients with chronic temporomandibular disorder pain. *J Orofac Pain* 2006;20:115-24.
  105. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ* 2001;65:1378-82.
  106. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-71.
  107. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract* 2005;5:85-94.
  108. Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:729-41.

109. Okamoto K, Imbe H, Tashiro A i sur. The role of peripheral 5HT2A and 5HT1A receptors on the orofacial formalin test in rats with persistent temporomandibular joint inflammation. *Neuroscience* 2005;130:465-74.
110. Gameiro GH, Gameiro PH, Andrade Ada S i sur. Nociception and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. *Physiol Behav* 2006;87:643-9.
111. Watanabe M, Guo W, Zou S, Sugiyo S, Dubner R, Ren K. Antibody array analysis of peripheral and blood cytokine levels in rats masseter inflammation. *Neurosci Lett* 2005;382:128-33.
112. Chen Q, Xia J, Lin M, Zhou H, Li B. Serum interleukin-6 in patients with burning mouth syndrome and relationship with depression and perceived pain. *Mediators Inflamm* 2007;2007:45327.
113. Dina OA, Green PG, Levine JD. Role of IL-6 in chronic muscle hyperalgesic priming. *Neuroscience* 2008;152:521-525.
114. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6 : possible biological effects. *J Physiol* 2001;536:329-37.
115. MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC. Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med* 1995;20:24-40.
116. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contractink human skeletal muscle. *Am J Phisiol Endocrinol Metab* 2002;283:1272-8.
117. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992;107:660-4.
118. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of inteleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003;96:1096-103.
119. Bennett GJ, Sessle BJ. Basic sciense issues related to improved diagnoses for chronic orofacial pain. *Anesth Prog* 1990;37:108-112.
120. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:135-41.
121. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Brit J of Oral and Maxillofac Surg* 2002;40:418-423.
122. Keneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-1beta, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:276-84.
123. Ono T, Maekawa K, Watanabe S, Oka H, Kuboki T. Muscle contraction accelerates IL-6 mRNA expression in the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 2007;52:479-86.
124. Al-Shatti T, Barr AE, Safadi FF, Amin M, Barbe MF. Increase in inflammatory cytokines in median nerves in rat model of repetitive motion injury. *J Neuroimmunol* 2005;167:13-22.

125. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *J Psychiatry* 2003;160:1554-65.
126. Nishide N, Baba S, Hory N, Nishikawa H. Histological study of rat masseter muscle following experimental occlusal alteration. *J Oral Rehabil* 2001;28:294-98.
127. Yabushita T, Zeredo JL, Fujita K, Toda K, Soma K. Functional adaptability of jaw-muscle spindles after bite-raising. *J Dent Res* 2006;85:849-53.
128. Roveroni RC, Parada CA, Cecilia M, Veiga FA, Tambeli CH. Development of a behavioral model of TMJ pain in rats : the TMJ formalin test. *Pain* 2001;94:185-191.
129. Okamoto K, Imbe H, Tashiro A, Kumabe S, Senba E. Blokade of peripheral 5HT3 receptor attenuates the formalin-induced nocifensive behavior in persistent temporomandibular joint inflammation of rat. *Neurosci Lett* 2004;367:259-63.
130. Laskin DM. Myofascial pain dysfunction syndrome: etiology. U: Sarnet B, Laskin DM. *The temporomandibular joint. A Biological Basis for Clinical practice.* Springfield: Charles C. Thomas, 1980; str. 289.
131. Ro JY, Svensson P, Capra N. Effects of experimental muscle pain on electromyographic activity of masseter muscle in the rat. *Muscle Nerve* 2002;25:576-84.
132. Berberich P, Hoheisel U, Mense S. Effects of a carrageenan-induced myositis on the discharge properties of group III and IV muscle receptors in the cat. *J Neurophysiol* 1988;59:1395-409.
133. Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol* 1985;54:1109-22.
134. Yu XM, Sessle BJ, Vernon H, Hu JW. Effects of inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint on jaw and neck muscle activity. *Pain* 1995;60:143-9.
135. Macfarlane TV, Kincey J, Worthington HV. The association between psychological factors and oro-facial pain: a community-based study. *Eur J Pain* 2002;6:427-34.
136. Ando M. Relationships among mental health, coping styles, and mood. *Psychol Rep* 2002;90:606-12.
137. Antonova IN. Changes in the masticatory muscles, periodontal tissues, and the pharyngeal ring in Wistar rats in chronic psychophysical stress. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:891-6.
138. Selaimen CM, Jeronymo JC, Brilhante DP, Lima EM, Grossi PK, Grossi ML. Occlusal risk factors for temporomandibular disorders. *Angle Orthod* 2007;77:471-7.
139. Magnusson T, Egermarki I, Carlsson GE. A prospective investigation over two decades on signs and symptoms of temporomandibular disorders and associated variables. A final summary. *Acta Odontol Scand* 2005;63:99-109.
140. Gesch D, Bernhardt O, Mack F, John U, Kocher T, Alte D. Association of malocclusion and functional occlusion with subjective symptoms of TMD in adults: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Angle Orthod* 2005;75:183-90.
141. Marklund S, Wänman A. Incidence and prevalence of myofascial pain in the jaw-face region. A one-year prospective study on dental students. *Acta Odontol Scand* 2008;66:113-21.

142. Pullinger AG, Seligman DA. Quantification and validation of predictive values of occlusal variables in temporomandibular disorders using a multifactorial analysis. *J Prosthet Dent* 2000;83:66-75.
143. Niemi PM, Le Bell Y, Kylmä M, Jämsä T, Alanen P. Psychological factors and responses to artificial interferences in subjects with and without a history of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand* 2006;64:300-5.
144. Le Bell Y, Jämsä T, Korri S, Niemi PM, Alanen P. Effect of artificial occlusal interferences depends on previous experience of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand* 2002;60:219-22.
145. Akagava Y, Nikai H, Tsuru H. Histologic changes in rat masticatory muscles subsequent to experimental increase of the occlusal vertical dimension. *J Prosthet Dent* 1983;50:725-32.
146. Loram LC, Fuller A, Cartmell T, Mitchell B, Mitchell D. Behavioural, histological and cytokine response during hyperalgesia induced by carrageenan injection in rat tail. *Physiology and Behavior* 2007;92:873-880.
147. Yoshihara T, Shigeta K, Hasegawa H, Ishitani N, Masumoto Y, Yamasaki YJ. Neuroendocrine responses to psychological stress in patients with myofascial pain. *Orofac Pain* 2005;19:202-8.
148. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008;22:24-32.
149. Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev* 2005;11:64-85.
150. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 1997;499:833-841.
151. Bocci V. Interleukins. *Clinical pharmacokinetics and practical implications. Clin Pharmacokinet* 1991;21:274-284.
152. Armstrong R. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sport Exerc* 1990;22:429-435.
153. Basbaum AI, Woolf CJ. Pain. *Curr Biol* 1999;9:429-431.
154. Chichorro JG, Lorenzetti BB, Zampronio AR. Involvement of bradykinin, cytokines, sympathetic amines and prostaglandins in formalin-induced orofacial nociception in rats. *Br J Pharmacol* 2004;141:1175-1184.
155. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:383-91.
156. Musselman DL, Miller AH, Porter MR et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-7.
157. Hirano D, Nagashima M, Ogawa R, Yoshino S. Serum levels of interleukin 6 and stress related substances indicate mental stress condition in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:490-5.
158. Clark GT. Etiologic theory and the prevention of temporomandibular disorders. *Adv Dent Res* 1991;5:60-6.
159. Greene CS. Etiology of temporomandibular disorders. *Semin Orthod* 1995;1:222-8.

**Sunčana Simonić-Kocijan, dr.dent.med.**  
**Životopis**

**DATUM I MJESTO ROĐENJA:**

10. srpnja 1978. god, Rijeka

**ADRESA:**

Klančina 12, 51 262 Kraljevica

e-mail: [suncana.simonic-kocijan@medri.hr](mailto:suncana.simonic-kocijan@medri.hr)

**ZAPOSLENJE:**

Katedra za stomatološku protetiku, Studij dentalne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Krešimirova 40, HR-51000 Rijeka

**IZOBRAZBA:**

1992.-1996. Prva sušačka hrvatska gimnazija u Rijeci

1996.-2003. Medicinski fakultet u Rijeci, Studij dentalne medicine

2005.-2010. Poslijediplomski znanstveni studij „Biomedicina“ na Medicinskom fakultetu

Sveučilišta u Rijeci

**ČLANSTVA:**

Hrvatska stomatološka komora

**NASTAVNA DJELATNOST:**

Izvođenju vježbi na kolegiju Preklinička fiksna protetika

Sudjelovanje u izvođenju kliničkih vježbi na kolegiju Fiksna protetika

**RAD NA PROJEKTU:**

2004. -2006. god. znanstveni novak na projektu „ Posttraumatski stresni poremećaj i funkcija stomatognatog sustava“ voditeljice prof.dr.sc. Ivone Uhač, dr.dent.med.

Od 2006. god. znanstveni novak na projektu „Etiopatogeneza orofacijalne boli“ voditeljice prof.dr.sc. Ivone Uhač, dr.dent.med.

**NAGRADE:**

2009. Prva nagrada za poster prezentaciju na 2. Međunarodnom kongresu Hrvatskog društva za stomatološku protetiku, Zagreb 11.- 12. prosinac 2009.

**PUBLIKACIJE:**

**Znanstveni radovi s CC prepoznatljivošću:**

1. **Simonić-Kocijan S**, Uhač I, Braut V, Kovač Z, Pavičić Kovačević D, Fugošić V, Urek Muhvić M. Influence of chronic stress and occlusal interference on masseter muscle pain in rat. [Coll Antropol](#) 2009;33:863-6.
2. Pavičić DK, Delić Z, Lajnert V, Fugošić V, **Simonić-Kocijan S**, Buković D. Changes of alveolar bone density around the abutment teeth in patients wearing removable partial dentures depending on Kennedy classification. [Coll Antropol](#) 2009;33:1349-52.

### **Ostali znanstveni radovi:**

1. Uhač I, Kovač Z, Muhvić-Urek M, Reljić V, **Simonić-Kocijan S**, Gržić R, Šimunović-Šoškić M. Temporomandibular joint sounds in patients with posttraumatic stress disorder. *Medicina* 2006;42:247-252.

### **Sudjelovanja na međunarodnim skupovima:**

1. Braut V, Ardu S, Uhač I, **Simonić-Kocijan S**, Fugošić V, Krejci I. Influence of mechanical degradation on surface gloss of composite resin materials. 4. kongres Hrvatskog Stomatološkog društva : sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2008. 396.
2. Uhač I, Muhvić-Urek M, Kovač Z, **Simonić-Kocijan S**, Braut V, Fugošić V, Šimunović-Šoškić M. Uporaba algometra o objektivizaciji orofacijalne boli mišićnog podrijetla. 4. kongres Hrvatskog Stomatološkog društva : sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2008. 386.
3. Kovač Z, Uhač I, Muhvić-Urek M, **Simonić S**, Fugošić V, Braut V. Oralno zdravlje kod bolesnika s multiplom sklerozom. 4. kongres Hrvatskog Stomatološkog društva : sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2008. 413.
4. Braut V, Fugošić V, Uhač I, Kovač Z, **Simonić-Kocijan S**, Tariba P, Lajnert V. Estetska kompatibilnost dvaju različitih materijala korištenih u rekonstrukciji bezmetalnim protetskim nadomjestcima- prikaz slučaja. 2. međunarodni kongres Hrvatskog društva za stomatološku protetiku: sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2009. 358.
5. **Simonić-Kocijan S**, Uhač I, Braut V, Kovač Z, Kovačević Pavičić D, Fugošić V, Muhvić-Urek M. 2. međunarodni kongres Hrvatskog društva za stomatološku protetiku: sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2009. 364.
6. Kovač Z, Uhač I, Fugošić V, Braut V, Tariba P, Simonić-Kocijan S. 2. međunarodni kongres Hrvatskog društva za stomatološku protetiku: sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2009. 359.
7. Uhač I, Kovač Z, Fugošić V, Braut V, **Simonić-Kocijan S**, Tariba P. Estetska korekcija gornjih lateralnih inciziva- prikaz slučaja. 2. međunarodni kongres Hrvatskog društva za stomatološku protetiku: sažeci ; u: *Acta Stomatologica Croatica. Supplement.* 2009. 351.
8. **Simonić-Kocijan S**, Mikić V, Fugošić V, Gržić R, Kovačević Pavičić D, Bakarčić D, Horvat J. Emotional profile of patients with temporomandibular dysfunction. 85th General session & exhibition of the International Association for Dental Research. New Orleans, 2007. Abstract number 0742.
9. **Simonić-Kocijan S**, Uhač I, Muhvić-Urek M, Vukšić-Mihaljević Ž, Leović D, Reljić V. Dental and prosthodontic status in posttraumatic stress disorder patients. *J Dent Res* 85 (Spec Iss B9) 0099.
10. Reljić V, Muhvić-Urek M, Uhač I, Kovač Z, Leović D, **Simonić-Kocijan S**. Chronic orofacial pain, PTSD and depression co-occur. *J Dent Res* 85 (Spec Iss B9) 0357.