

## **Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu**

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 26.12.2017. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

Doc. dr Igor Đorđević, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Miroslav Andrić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Aleksandra Vidaković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom **ANALGETIČKI EFEKTI TERAPIJE LASEROM MALE SNAGE KOD PACIJENATA SA TEMPOROMANDIBULARNIM DISFUNKCIJAMA**

Kandidat:

dr Ana Miletić

Mentori:

Prof. dr Vojkan Lazić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Dragana Matanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Imenovana Komisija je proučila doktorsku disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

### **IZVEŠTAJ**

#### **Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Ane Miletić pod nazivom **ANALGETIČKI EFEKTI TERAPIJE LASEROM MALE SNAGE KOD PACIJENATA SA TEMPOROMANDIBULARNIM DISFUNKCIJAMA** napisana je na 144 strane, uz prikaz 33 tabele, 6 slika, 15 grafikona i 257 referenci iz savremene naučne literature. Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod i naučnu osnovu problema, pregled literature, ciljeve istraživanja sa hipotezama,

materijal i metod istraživanja, rezultate, diskusiju, zaključke, literature i priloge.

U poglavlju **Uvod** autor se osvrće na principe savremenog koncepta terapije temporomandibularnih disfunkcija (TMD), koji proizilaze iz kompleksne multifaktorijalne etiologije i specifičnosti kliničke slike TMD. Posebno je istaknut značaj prisustva hroničnog bola i psihosocijalnih faktora na razvoj kliničke slike i terapijski ishod. Navedene su karakteristike i prednosti terapije laserom male snage (LLLT), kao jednog od vida fizikalne terapije TMD. Istaknuti su razlozi iz kojih proističe potreba za daljim istraživanjima na ovom polju.

Poglavlje **Pregled literature** započinje definisanjem TMD i osvrtom na njihovu epidemiologiju i etiologiju. Objasnjena je patofiziologija bola i značaj uloge socijalnih, psiholoških i bihejvioralnih faktora u pojavi hroničnog bola. Dijagnostika TMD je detaljno objašnjena kroz opis kliničke slike i kliničkih procedura značajnih za diferencijalnu dijagnostiku. Opisani su terapijski modaliteti koji se koriste u lečenju TMD, uz poseban osvrt na LLLT, karakteristike i mehanizam dejstva laserskog zračenja. Povezanost stresa i kliničke slike TMD objašnjena je kroz specifičnost neuroendokrinog odgovora na stres. Opisani su značaj i prednosti salivarnih biomarkera (kortizol u salivi i salivarna  $\alpha$ -amilaza). U poslednjem odeljku poglavlja opisana je uticaj TMD na kvalitet života pacijenata i značaj ovog parametra u evaluaciji terapijskih efekata.

**Cilj istraživanja doktorske disertacije** je precizno definisan:

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

Bliži ciljevi koji proističu iz osnovnog cilja istraživanja:

1. Ispitati razliku u uticaju primenjenih modaliteta terapije (primena lasera male snage i primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAID)) na intenzitet bola kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama.
2. Ispitati razliku u kvalitetu života ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama pre i posle primenjenih terapijskih modaliteta, odnosno utvrditi uticaj prisustva bola na kvalitet života ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama.

3. Ispitati uticaj kliničke slike temporomadibularnih disfunkcija na ishod terapije.
4. Ispitati razlike u koncentraciji salivarne  $\alpha$ -amilaze (kao mogućeg pokazatelja disbalansa autonomnog nervnog sistema) i kortizola u salivi (kao pokazatelja stresa) kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama i ispitanika kontrolne grupe.
5. Ispitati razlike u koncentraciji salivarne  $\alpha$ -amilaze (kao mogućeg pokazatelja disbalansa autonomnog nervnog sistema) i kortizola u salivi (kao pokazatelja stresa) kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama pre i posle terapije.

U poglavlju **Materijal i metod** detaljno su opisane procedure izvođenja ove kliničke prospektivne studije, sprovedene na Klinici za Stomatološku protetiku, Klinici za Maksilofacijalnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu i Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Detaljno su opisane kliničke procedure koje su se upotrebljavale u dijagnostici i lečenju TMD, kao i u proceni terapijskih učinaka. Parametri LLLT i terapije NSAID detaljno su prikazani i opisani, kao i laboratorijske procedure koje su bile upotrebljene pri analizi salivarnih biomarkera. U statističkoj analizi podataka navedeni su svi testovi korišćeni za obradu podataka.

**Rezultati** studije izložene su sistematično kroz tabele i grafikone uz odgovarajuće obrazloženje. Rezultati su prikazani u sedam odeljaka: 1) demografske i kliničke karakteristike ispitanika; 2) intenzitet bola i terapijski modaliteti; 3) uticaj demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na ishod terapije; 4) funkcija orofacijalnog sistema; 5) ocena kvaliteta života; 6) povezanost bola i kvaliteta života; 7) analiza aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze i koncentracije kortizola u salivi.

U poglavlju **Diskusija** obrazložen je metodološki postupak i svi prikazani rezultati istraživanja. Analizirani su rezultati intenziteta bola merenog tokom terapije i u različitim vremenskim periodima posle primenjenih terapijskih modaliteta. Obrazloženo je povećanje opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta kao parametra funkcije orofacijalnog sistema. Prodiskutovan je značaj ocene kvaliteta života u proceni potreba pacijenata i terapijskih ishoda. Obrazloženi su rezultati ukupnog skora kvaliteta života, kao i skorova svih 7 subskala koje čine OHIP-1 upitnika za procenu kvaliteta života povezanog sa oralnim zdravljem. Rezultati analize salivarnih biomarkera merenih u ispitanika ekeperimentalne i kontrolne grupe, kao i unutar ekperimentalne pre i posle primenjenih terapijskih modaliteta, takođe su analizirani. Takođe, dato je poređenje sa rezultatima drugih naučnih istraživanja, sistematično,

za svaku oblast ispitivanja pojedinačno.

Na osnovu predstavljenih i diskutovanih rezultata izvedeni su **Zaključci** koji predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve.

U **Literaturi** je naveden spisak od 257 referenci iz savremene i značajne naučne literature.

### **Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati istraživanja ukazuju da je u obe terapijske grupe (LLLT/NSAID) postignuta značajna redukcija intenziteta bola, kao i poboljšanje opsega maksimalnog bezbolnog otvaranja usta kao odraza poboljšanja funkcije orofacijalnog sistema. Nisu uočene statistički značajne razlike između eksperimentalnih grupa u intenzitetu bola i opsegu maksimalnog bezbolnog otvaranja usta ni u jednom momentu merenja posle primenjene terapije. Analize intenziteta bola i opsega bezbolnog otvaranja usta tokom perioda praćenja od tri meseca ukazuju da su se postignuti terapijski rezultati održali.

Poređenje skorova na skali OHIP-14 upitnika merenih pre početka terapije i tri meseca po završetku terapije ukazuju na značajno poboljšanje kvaliteta života ispitanika sa TMD nakon primenjenih terapijskih modaliteta. Nije uočena statistički značajna razlika u oceni kvaliteta života merenog tri meseca posle terapije između ispitanika lečenih LLLT i ispitanika lečenih NSAID.

Rezultati analize salivarnih biomarkera ukazuju na značajno veću aktivnost salivarne alfa-amilaze kod ispitanika sa TMD u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe, dok značajne razlike u koncentraciji kortizola nisu uočene. Takođe, nije uočena razlika u parametrima prethodno pomenutih salivarnih biomarkera merenim pre i posle terapije.

### **Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije i rezultata drugih istraživanja**

Primena terapije laserom male snage u lečenju TMD predmet je mnogih skorašnjih istraživanja, dok je studija sprovedena u okviru ove doktorske disertacije prva koja ispituje efekte LLLT na redukciju simptoma i znakova TMD u domaćoj populaciji.

Rezultati doktorske disertacije ukazuju na pozitivan efekat primenjenog protokola LLLT u

redukciji bolnih simptoma TMD. Slično tome, studije Marini i sar. (2010) i Khalighi i sar. (2016) potvrdile su pozitivne analgetičke efekte LLLT, s tim rezultati navedenih studija ukazuju da je kod ispitanika lečenih LLLT registrovana statistički značajno veća redukcija bola nego kod ispitanika lečenih NSAID. Ova razlika mogla bi biti posledica različite dinamike sesija LLLT, uz pretpostavku da učestalije sesije, posredstvom kumulativnog efekta, povećavaju dejstvo LLL.

Rezultati analize ponovljenih merenja u obe grupe ispitanika ukazali su na tendenciju smanjenja intenziteta bola tokom perioda praćenja. Slične nalaze dali su i *Ahrari* i sar. (2014) koji su vršili evaluaciju efekata LLL talasne dužine 810nm kod ispitanika sa miofascijalnim bolom mesec dana po završetku lečenja. Takođe, *Moraes Maia* i sar. (2014) registrovali su redukciju bola i kod ispitanika lečenih LLLT i kod ispitanika koji su primili placebo, ali redukcija bola održala se u periodu od 30 dana samo u grupi podvrgnutoj LLLT. Suprotno, u skorašnjoj placebo kontrolisanoj studiji *Magri* i sar. (2017) smanjenje intenziteta bola merenog na VAS skali održalo se u obe grupe ispitanika periodu od 30 dana, na osnovu čega autori zaključuju da LLLT nije efikasna u lečenju TMD.

U diskusiji je istaknuto da rezultati studija koje porede efekte različitih terapijskih modaliteta mogu biti i posledica uobičajene fluktuacije simptoma TMD, što je posebno karakteristično za bol mišićnog porekla. U prilog tome govore rezultati longitudinalne studije *Rammelsberg* i sar. (2003) koja je ukazala da su se kod 31% ispitanika simptomi i znaci miofascijalnog bola zadržali tokom pet godina, kod 33% ispitanika su nestali, dok je kod preostalih 36% ispitanika bio registrovan rekurentni tok oboljenja (79).

Rezultati istraživanja ukazuju da nije bilo razlike u efikasnosti primenjenih terapijskih modaliteta u odnosu na podgrupu TMD (mišićna, zglobna, kombinovana mišićno-zglobna disfunkcija). *Melis* i sar. (2012) u svom preglednom radu zaključili su da je LLLT efikasnija u lečenju TMD zglobnog nego mišićnog porekla, dok rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da je protokol primenjen u našem istraživanju efikasan u smanjenju bola i mišićnog i zglobnog porekla.

Rezultati doktorske disertacije potvrđuju značajan uticaj TMD na kvalitet života, što je u skladu sa rezultatima mnogih dosadašnjih studija (*Bayat* i sar., 2017; *Blanco-Aguilera* i sar., 2014;

Alajbeg i sar. 2014, Barros i sar., 2009; Almoznino i sar. 2015). Korelaciona analiza ukazala je na statistički visoko značajnu povezanost intenziteta bola i ukupnog skora na skali OHIP-14 u ispitanika sa TMD merenog pre početka terapije. Međutim, niska apsolutna vrednost koeficijenta korelacije ukazuje na značajna odstupanja u doživljaju bola i njegove povezanosti sa ocenom kvaliteta života povezanog sa oralnim zdravljem u ispitivanom uzorku.

Rezultati istraživanja ukazuju da se skor na skali ocene kvaliteta života statistički značajno smanjio posle primene terapije, nezavisno od primenjenog terapijskog modaliteta, što je takođe u skladu sa rezultatima dosadašnjih istraživanja (Türp i sar., 2007; Alajbeg i sar. 2014, Su i sar., 2014). Dobijena je statistički značajna razlika prilikom poređenja skorova pre i posle terapije između jedinica posmatranja (*within-subjects*), kao i prilikom poređenja prosečnih vrednosti skorova (*mean-difference*). Statistički značajno smanjenje uočeno je i između skorova merenih pre i posle primene terapije na svih 7 subskala OHIP-14 upitnika.

U ispitivanom uzorku, ispitanici sa simptomima i znacima TMD pre početka terapije imali su statistički značajno veće koncentracije salivarne  $\alpha$ -amilaze u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe. Ovo je prva studija koja ispituje koncentracije salivarne  $\alpha$ -amilaze kod pacijenata sa TMD. Istaknuto je da, s obzirom na mali uzorak i visoku varijabilnost u registrovanoj aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze, rezultate treba razmatrati sa oprezom i da u daljim istraživanjima treba uzeti u obzir i druge faktore koji ovim istraživanjem nisu obuhvaćeni, a koji mogu značajno uticati na aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze.

U ovoj studiji nije uočena razlika u koncentraciji kortizola u pljuvački između ispitanika sa TMD i ispitanika kontrolne grupe, što je u skladu sa rezultatima dosadašnjih studija (Nilson i sar., 2010; Quartana i sar., 2010; Jo i sar., 2016), iako su u pojedinim studijama dobijeni suprotni rezultati (Korszun i sar., 2002).

Prepostavka u istraživanju je bila da bi smanjenje intenziteta bola kod ispitanika sa TMD moglo biti praćeno i smanjenjem koncentracije salivarne  $\alpha$ -amilaze i kortizola. Međutim, rezultati istraživanja ukazuju da nije došlo do značajnog smanjenja koncentracija salivarne  $\alpha$ -amilaze, kao ni kortizola, posle primene terapijskih modaliteta. Ovakvi rezultati istraživanja u skladu sa rezultatima Doepel i sar. (2009).

## Objavljeni radovi

**Miletić A**, Lazić Z, Todorović A, Djordjević I, Milošević N, Popović D, Lazić V. Stress assessment in patients with clinically diagnosed sleep bruxism. *Vojnosanit Pregl.* 2017. *Article in press* <https://doi.org/10.2298/VSP160902029M>

Dorđević J. **Miletić, A.** Matanović D. Salivary biomarkers in patients with temporomandibular disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55, Special Suppl, pp S1483-S1505. (Poster presentation). <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/cclm.2017.55.issue-s2/cclm-2017-7062/cclm-2017-7062.pdf>

Lazić V, Todorović A, Djordjević I, Milošević N, Popović D, **Miletić A.** Contouring the Emergence Profile of Peri-implant Soft Tissue by Provisionals on Implants – Case Report. *Serbian Dental Journal.* 2015;62(4):196-201.

Nikitin A.A, Chukumov R. M, Yudin D. K, **Miletić A.** Effects of combined application of transcutaneous electrical nerve stimulation and yoga techniques in patients with temporomandibular disorders. *International Scientific Yoga Journal Sense.* 2014;1:127-33.

Nikić P, Janjušević B, **Miletić A.**

Yoga Intelligence in Achieving Excellence in Sports. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Scientific Conference “Challenges in contemporary sport management”.* 2014; Belgrade, Serbia. p75.

**Miletić A**, Konstantinović V, Todorović A, Milošević N, Popović D. Implant Retained Overlay Prosthesis in Mandible with Bony Defect. 11th Biennial Meeting of the ISMR, May 4-7, 2016 Belgrade, Serbia. (Poster presentation).

[https://bib.irb.hr/datoteka/845417.ISMR2016\\_ProgramBook.pdf](https://bib.irb.hr/datoteka/845417.ISMR2016_ProgramBook.pdf)

Ristić A, **Miletić A**, Janković V. Yoga in corporations and overcoming stress in women entrepreneurs. 5th International Women & Business Conference, Orašac, Srbija 2014.

## Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Posle proučavanja dostavljene doktorske disertacije dr Ane Miletić pod nazivom **ANALGETIČKI EFEKTI TERAPIJE LASEROM MALE SNAGE KOD PACIJENATA SA TEMPOROMANDIBULARNIM DISFUNKCIJAMA** komisija u sastavu: doc. dr Igor Dorđević, prof. dr Mirolsav Andrić i doc. dr Aleksandra Vidaković, jednoglasno je donela sledeći zaključak:

Doktorska disertacija **ANALGETIČKI EFEKTI TERAPIJE LASEROM MALE SNAGE KOD PACIJENATA SA TEMPOROMANDIBULARNIM DISFUNKCIJAMA** dr Ane Miletić predstavlja značajan naučni doprinos u oblasti multidisciplinarnog pristupa lečenju temporomandibularnih disfunkcija. S obzirom da rezultati studije pokazuju da je protokol LLLT primenjen u istraživanju efikasan u redukciji bola u pacijenata sa TMD, može se

zaključiti da se terapija laserom male snage, uz odabir odgovarajućih parametara laserskog zračenja i dinamike sesija, može preporučiti kao pouzdan i bezbedan metod u kontroli bola orofacijalne regije muskulo-skeletnog porekla. Doktorska disertacija dr Ane Miletić urađena je prema svim principima naučnog istraživanja sa precizno postavljenim ciljevima, originalnim naučnim doprinosom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i prodiskutovanim rezultatima i jasno uobličanim zaključcima. Na osnovu svega navedenog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Ane Miletić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka - stomatologija.

U Beogradu, 1.2.2018. godine

**Članovi Komisije:**

---

Doc. dr Igor Đorđević,

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

---

Prof. dr Miroslav Andrić,

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

---

Doc. dr Aleksandra Vidaković

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu