

Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Predmet: Izveštaj komisije

Odlukom Nastavno-naučnog veća Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, donetoj na III redovnoj sednici, održanoj 28. februara 2017. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

Prof. dr Vojkan Lazić, Stomatološki fakultet, Beograd

Doc. Đorđe Stratimirović, Stomatološki fakultet, Beograd

Doc. dr Nataša Milić, Medicinski fakultet, Beograd

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

„Analiza efikasnosti primene reverzibilne okluzalne terapije u lečenju temporomandibularnih disfunkcija – meta-analiza”

Kandidat: dr Jovana Kuzmanović

Mentor: Prof. dr Biljana Miličić

Komentor: Prof. dr Slobodan Dodić

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

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Jovane Kuzmanović pod nazivom **ANALIZA EFIKASNOSTI PRIMENE REVERZIBILNE OKLUZALNE TERAPIJE U LEČENJU TEMPOROMANDIBULARNIH DISFUNKCIJA – META-ANALIZA** napisana je na 171 strani uz prikaz 5 tabela, 81 grafikona i 103 reference iz značajne naučne literature.

Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, hipotezu i ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključak i literaturu.

U **Uvodu** su opisana dosadašnja istraživanja vezana za temporomandibularne disfunkcije (TMD) koje predstavljaju strukturne i funkcijske poremećaje orofacijalnog sistema, različite i kompleksne etiologije, koje obuhvataju temporomandibularne zglobove (TMZ), orofacijalnu muskulaturu ili i jedno i drugo. Predstavljene su randomizovane kontrolisane studije (RKS) na različitim populacijama pacijenata gde terapija okluzalnim stabilizacionim splintom (SS) nije pokazala efikasnost u kliničkoj primeni, odnosno u potpunom otklanjanju bola u viličnom zglobu i mišićima. Posebno su istaknuti rezultati ranije sprovedenih meta-analiza i sistematski pregleda koji ukazuju na kontradiktorne rezultate u pogledu efikasnosti terapije stabilizacionog splinta u odnosu na druge terapijske modalitete. Imajući u vidu dosadašnje nalaze koji se odnose na efekte stabilizacionog splinta u lečenju temporomandibularnih disfunkcija, a i nedostatak meta-analiza koje razdvajaju stabilizacioni splint u odnosu na sve ostale terapijske modalitete, kao i razdvajanje na kratkoročni i dugoročne vremenski period praćenja efekata splinta, postavljena je radna hipoteza ove doktorske disertacije: procena efikasnosti okluzalnog stabilizacionog splinta u odnosu na ostale terapijske procedure korišćenih u lečenju temporomandibularnih disfunkcija, primenom meta-analize.

Ciljevi u disertaciji su precizno definisani na primarni: Ocena efekata terapije okluzalnog stabilizacionog splinta u redukovanju pojave bola i inteziteta bola kod pacijenata sa temporomandibularnim disfunkcijama i na sekundarne ciljeve: Ispitivanje uticaja okluzalnog stabilizacionog splinta u redukciji simptoma i znakova temporomandibularnih disfunkcija koji se odnosi na poboljšanje u opsegu otvaranja usta, smanjenje mišićne napetosti, odsustvo zvukova u TMZ i poboljšanje u kvalitetu života; analizirati prednosti i ograničenja primene meta-analize u rešavanju definisanog medicinskog problema.

U poglavlju **Materijal i metode** za ovu meta-analizu prikazan je jasno definisan protokol utvrđen od strane Cochrane Kolaboracije - priručnik za sistematske pregleda i meta-analize po kome je meta-analiza sprovedena. Meta-analiza je detaljno opisana u skladu sa PRISMA Standard (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols) po kome se vrši prikazivanje rezultata meta-analize. Detaljno su opisani svi koraci koje su sprovedeni za izradu analize kao i jasno definisanje varijabli i njihovih međusobnih odnosa da bi se odredila najbolja ocena efikasnosti reverzibilne okluzalne terapije kod pacijenata sa TMD u odnosu na druge terapijske modalitete. Koraci koji su činili metodologiju su:

pretraživanje literature u elektronskim bazama kao i ručno pretraživanje časopisa; odabir primarnih studija prema jasno utvrđenim kriterijumi uključenja i isključenja; prikupljanje i izdvajanje podataka sa procenom rizika pristrasnosti u uključenim studijama, procena heterogenosti, ocena metodološkog kvaliteta studija sa jačinom dokaza, sinteza podataka, meta-regresija. Takođe su vršene podgrupne analize prema korišćenju Istraživačkih kriterijuma za temporomandibularne disfunkcije (IKD/TMD), kao i prema poreklu TMD-a (muskularnog, artikularnog ili mešovitog porekla). Odvojene analize su izvedene prema kontrolnoj grupi, tj. ne-okludirajući splint, oralni okluzalni aparati i ostali tretmani. U statističkoj obradi podataka navedeni su svi statistički testovi koji su se koristili.

Rezultati su prikazani u 10 potpoglavlja. Opšte karakteristike uključenih studija prikazane su u prvom potpoglavlju. U drugom potpoglavlju opisana je metodološka ocena kvaliteta primarnih studija. U trećem potpoglavlju je opisana je procena rizika od pristrasnosti sa publikacionom pristrasnosti. U četvrtom poglavlju opisana je jačina dokaza pomoću GRADE sistema. U petom poglavlju prikazani su kratokoročni i dugoročni efekti tretmana kod primarnih i sekundarnih ishoda. U šestom potpoglavlju prikazana je analiza efikasnosti terapije SS-a u studijama sa i bez dijagnostičkih kriterijuma prema Istraživačkim kriterijumima za dijagnostikovanje tempormandibularnih disfunkcija (IKD/TMD) za primarne i sekundarne ishode u kratokoročnom i dugoročnom vremenskom periodu. U sedmom poglavlju prikazana je analiza efikasnosti terapije SS-a prema poreklu TMD-a za primarne i sekundarne ishode u oba vremenska perioda. U osmom potpoglavlju opisana je analiza efikasnosti terapije SS-a prema terapijskim modalitetima za primarne i sekundarne ishode u oba vremenska perioda. U devetom potpoglavlju opisana je meta-regresija. U završnom potpoglavlju prikazana je analiza senzitivnosti.

U **Diskusiji** je analizom dobijenih rezultata objašnjen efekat stabilizacionog splinta kod pacijenta sa temporomandibularnim disfunkcijama. Sa posebnom pažnjom su analizirani kratkoročni i dugoročni efekti SS-a na primarne i sekundarne ishode kao i izdvajanja prediktora koji utiče na efikasnost ispitivanog tretmana dobijenog meta-regresijom. Validnost rezultat efekata terapije potvrđeno je podgrupnim analizama prema IKD/TMD kriterijumima. Ispitivanje uticaja terapije na različite forme TMD dobijeni iz rezultata meta-analize jasno ukazuju na efikasnost SS-a.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata uobličeni su **Zaključci** koji jasno daju odgovore na postavljene ciljeve.

Korišćena Literatura sadrži spisak od 103 reference iz naučne oblasti koje su na adekvatan način korišćene.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Ciljanom strategijom pretraživanja identifikovano je 37 randomizovanih kontrolisanih studija koje su ispitivale kratkoročne i dugoročne efekte stabilizacionog splinta, gde je SS korišćen kao intervenciju naspram svih terapijskih modaliteta spojenih u jednu kontrolnu grupu sa ukupno 1979 ispitanika. Efekat stabilizacionog splinta je ocenjivan primarnim i sekundarnim ishodima nakon završene terapije. U cilju potvrđivanja efekata SS-a kod pacijenata sa TMD-a, korišćena su dva načina merenjem bola (redukcije bola i inteziteta bola). Rezultati meta-analize pokazuju statistički značajnu razliku između SS-a u odnosu na kontrolu. Ovi rezultati ukazuju na pozitivan uticaj SS-a kod oba primarna ishoda u kratkoročnom periodu. Takođe, praćeni su i sekundarni ishodi koji su omogućili dodatni uvid u efekat splinta na druge simptome i znakove TMD-a. Analiza rezultata pokazala je statistički značajnu prednost SS-a u odnosu na kontrolu u smanjenju mišićne napetosti, dok kod TMZ napetosti ligamenata efekti tretmana SS su izjednačeni sa kontrolom. Prvi put u ovoj meta-analizi evaluiran je uticaj SS-a na zvukove. Meta-analiza je pokazala da nema statistički značajne razlike između SS-a u odnosu na kontrolu za redukciju klikova i krepitacija u TM zglobu. Takođe, ocenjivan je uticaj splinta na redukciju blokade vilice, gde rezultati ukazuju na statistički značajnu prednost SS-a u odnosu na kontrolu. Analiza rezultata efikasnosti SS-a na depresiju pokazuju da nema značajne razlike između SS-a i kontrole, odnosno obe terapije dovode do smanjenja skorova u kratkoročnom trajanju terapije.

U proceni dugoročnih efekata terapije, meta-analiza nije pokazala statistički značajnu razliku između SS-a i kontrole za redukciju bola i intezitet bola. Analiza rezultata sekundarnih ishoda pokazuje da nema značajne razlike između SS-a u odnosu na kontrolu, osim za redukciju klikova gde SS pokazuje značajnu prednost i ishoda depresija gde kontrola ima prednost.

Meta-regresija je ispitivala uticaj različitih nezavisnih faktora na efikasnost SS-a i identifikovala je samo kontinuirano nošenje SS-a kao bitan faktor u smanjenju simptoma TMD-a. Na osnovu rezultata, nošenje splinta 24 sata dnevno stabilizuje položaj vilice i dovodi do okluzalne stabilnosti što bitno utiče na redukciju bola u kratkoročnom periodu.

Analiza efikasnosti terapije SS-a u studijama sa i bez dijagnostičkih kriterijuma prema IKD/TMD kriterijumima imala je za cilj da ispita uloga validiranih dijagnostičkih sistema u odabiru adekvatne populacije prilikom utvrđivanja efikasnosti metoda lečenja pacijenata.

Analiza rezultata za primarne ishode pokazala je da studije koje su koristile IKD/TMD imaju veći uticaj na sveukupni rezultat sinteze, što je pokazano postojanjem statistički značajne prednosti SS-a u redukciji bola u podgrupi koja je koristila IKD/TMD. Ovo nam ukazuje na značaj naših rezultata, jer korišćenje standardizovanog kriterijuma ima za cilj odabir adekvatne populacije TMD-a. Kod sekundarnih ishoda, podgrupne analize pokazale su statistički značajan uticaj SS-a na redukciju blokade vilice kod studija koje su koristile IKD/TMD. Studije koje su koristile IKD/TMD pokazale su statistički značajnu prednost kontrole za maksimalno otvaranje usta i redukciju krepitacija u TM zglobovima. Kod svih ostalih sekundarnih ishoda studije koristile IKD/TMD su uticale na sveukupne rezultate, ali nije bilo statistički značajne razlike.

Ispitujući dugoročne efekte SS-a prema korišćenju IKD/TMD, dobili smo rezultate koji pokazuju da studije koje koriste IKD utiču na zbirni rezultat primarnih ishoda, ali bez značajne razlike. Analiza sekundarnih ishoda pokazala je da studije koje su koristile IKD su uticale na sveukupan rezultat za redukciju klikova u korist stabilizacionog splinta, dok kod depresije su pokazale statistički značajnu prednost kontrole.

Daljom analizom ocenjivan je efekat SS-a prema poreklu TMD-a. Svrha ovih podgrupnih analiza je bila da se otkrije i pokaže za koju populaciju je SS terapija izbora. Rezultati pokazuju statistički značajnu prednost SS-a u odnosu na kontrolu kod pacijenta sa muskularnom formom kod oba primarna ishoda. Kod sekundarnih ishoda, rezultati ukazuju da kod redukcije mišićne i TM zglobne napetosti studije koje su imale muskularnu formu TMD pokazuju prednost SS-a, dok kod ostalih ishoda nije jasno izdvojen uticaj određene populacije u kratkoročnom periodu.

Kod ispitivanja dugoročnih efekata SS-a, sveukupni rezultati pokazuje da nema razlike između SS-a i kontrole, odnosno da nije bilo moguće izdvojiti koja populacija je više uticala na sveukupan rezultat. Takođe, kod sekundarnih ishoda slična je situacija, jer kod većine ispitivanih ishoda populacija je bila mešovita, tako da efikasnost splinta u odnosu na poreklo nije mogla da se jasno prikaže.

U cilju daljeg istraživanja efikasnosti SS-a, sprovedene su meta-analize koristeći pojedinačne terapijske modalitete kao kontrolne grupe da bi pokazali naspram kog modaliteta SS pokazuje

veću efikasnost. Prema vrstama kontrole studije su bile podeljene na tri podgrupe: ne-okludirajući splint, okluzalni oralni aparati i ostali tretmani koji su uključivali fizikalnu terapiju, bihejvioralnu terapiju, minimalni tretman i grupe bez tretmana.

Na osnovu rezultata ove meta-analize možemo zaključiti da SS ima značajnu prednost u odnosu na ne-okludirajući splint, dok se efekat izjednačio sa oralnim aparatima za redukciju bola, dok kod inteziteta bola pokazuje značajnu prednost u odnosu na ostale tretmane u kratkoročnom periodu. Analiza sekundarnih ishoda prema terapijskim modalitetima pokazuju da u redukciji mišićne napetosti SS pokazuje statistički značajnu prednost u odnosu na ne-okludirajući splint, dok kod poređenja sa oralnim aparatima, nema značajne razlike. Kod ostalih sekundarnih ishoda nije izdvojen značaj uticaj splinta u odnosu na kontrolu.

U dugoročnom periodu, ti efekti su se promenili jer se izgubila prednost u odnosu na ne-okludirajući splint, a povećela se prednost u odnosu na oralne aparate. Kod ispitivanja rezultata kod sekundarnih ishoda nije pokazana značajna prednost SS-a u odnosu na određene kontrole grupe, osim kod ishoda depresije gde je pokazana statistički značajna prednost ostalih tretmana naspram SS-a.

Analiza senzitivnosti je pokazala značaj upotrebe IKD/TMD u ocenjivanju efikasnosti tretmana. Meta-analiza sa studijama koje su koristile IKD/TMD pokazala je statistički značajnu razliku u redukciji bola u korist stabilizacionog splinta.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Neki od najistaknutijih sistematskih pregleda predstavili su različite rezultate za efekat SS-a u odnosu na druge terapijske modalitete. Postoji veliki broj ograničenja koja dovode u pitanje tumačenje ovih rezultata. Obraćanje pažnje na ova ograničenja nije samo ključ za kritičku evaluaciju literature, već ima posledice na lečenje pacijenata, i na razvoj i implementaciju smernica u praksi. Postoji nekoliko sistematskih pregleda i meta-analiza koje analiziraju efekat SS-a sa drugim terapijama pojedinačno (Friction i sar, 2010; Al-Ani, 2004), dok su druge kombinovale SS sa drugim terapijskim modalitetima (Roldan Baraza i sar, 2014; Ebrahim i sar, 2012; Aggrarwal i sar, 2011)

Nekoliko važnih pitanja ističe ovu doktorsku disertaciju od drugih meta-analiza koje su se bavile temporomandibularnim disfunkcijama. Pre svega, upoređena je efikasnost stabilizacionog splinta sa kontrolom koju su činili svi terapijski modaliteti, i to u kratkoročnom i dugoročnom periodu. Zatim, u cilju preciznije procene efekata SS-a,

korišćena su dva primarna ishoda za procenu bola praćenih evaluacijom sekundarnih ishoda. Ovo je obezbedilo validne podatke o efikasnosti SS-a. Takođe, prikazan je značaj korišćenja standardizovanog dijagnostičkog sistema (IKD/TMD) i njegov uticaj na sveukupni efekat SS-a u odabiru adekvatne populacije. Zatim, razdvajanje studija prema TMD poreklu omogućilo je dublji uvid u to koja populacija bi trebalo da ima više koristi od nošenja stabilizacionog splinta. Friction i sar. u svom sistematskom pregledu su pokazali prednost SS-a nasuprot ne-okludirajućeg splinta i minimalnog tretmana za ishod redukcija bola (Friction i sar, 2010). Sistematski pregled autora Al-Ani pokazao je značajnu razliku u terapijskom efektu SS-a naspram ne-okludirajućeg splinta za ishod bola (Al - Ani, 2004). Takođe, oni su predstavili slabe dokaze za SS u poređenju sa drugim oblicima terapije. Rezultati ove disertacije su u skladu do sada objavljenom literaturom u poređenju SS-a sa pojedinačnim terapijskim modalitetima. Osim toga, postoje sistematski pregledi koji su ocenjivali efekte različitih tipova oralnih aparata bez posebnog izdvajanja SS-a. Meta-analiza koja je ispitivala efikasnost oralnih aparata u odnosu na minimalni tretman ili grupe bez tretmana pokazala je značajne rezultate u korist okluzalnih aparata za redukciju bola. U ovoj meta-analizi nisu razdvajali studije prema trajanju terapije (Ebrahim i sar, 2012). Sistematski pregled koji je poredio kognitivno bihevioralnu terapiju (KBT) sa uobičajenom terapijom predstavio je značajno bolje rezultate za uobičajeni tretman (okluzalni splint, vežba i lekovi) za ishod bola u kratkoročnom periodu (Aggrarwal i sar, 2011). Rezultati ove doktorske disertacije su skladu sa ovim sistematskim pregledom. Dugoročno praćenje efekata terapija, pokazalo je da KBT ima prednost nad uobičajenim tretmanom. S druge strane, rezultati disertacije su pokazali da u dugoročnom periodu efekti SS-a se izjednačavaju sa kontrolom. Prema nedavnom publikovanom sistematskom pregledu na ovu temu, rezultati ukazuju da psihosocijalna terapija postiže bolje efekte za ishod bola za dugoročne studije, dok kod kratkoročnih ne postoji razlika (Roldan Baraza i sar, 2014). Rezultati ove disertacije su potvrdili da je efekat SS-a za ishod bola u kratkoročnom praćenju značajno bolji od kontrolne grupe, dok za dugoročne studije taj efekat se gubi. Mali broj primarnih studija se bavio pitanjem dugoročnog efekta SS-a i nastavio da prati navike pacijenata za nošenja splinta. Dugoročne studije su pokazale da oko 50-60% pacijenata je nastavilo da nosi splint tokom noći (Christidis, 2014; Ekberg, 2002), dok su ostali potpuno prestali da nose splint (Shedden Mora, 2013; Turk 1993). Roldan Baraza i sar pokazali su da uobičajeni tretman ima veću efikasnost kod otvaranja usta, što nije potvrđeno u rezultatima disertacije gde je pokazano da kontrola ima prednost.

Ebrahim i sar. u svojoj studiji prikazali su efekat terapije na depresiju i pokazuje da nema značajne razlike između poređenih grupa (Ebrahim i sar, 2012). Takođe, sistematski pregled ukazuje na izjednačavanje efekata stabilizacionog splinta sa ostalim terapijama za ishod depresija u kratkoročnom trajanju terapije (Fricton i sar, 2010). Sistematski pregled sproveden od strane Roldan Baraza i sar. ukazuju na prednost psihosocijalne terapije u odnosu na okluzalni tretman, ali bez značajne razlike (Roldan Baraza i sar, 2014). Rezultati ove disertacije ukazuju na nepostojanje značajne razlika između SS-a i drugih terapija za depresiju u kratkoročnom periodu. Za razliku od kratkoročnih rezultata gde su efekti izjednačeni, kod dugoročnih ispitivanja efekta tretmana na depresiju, kontrola ima statistički značajnu prednost u odnosu na SS. Ovi rezultati mogli su da se očekuju jer mehanizam delovanja splinta se razlikuje od terapija koje imaju za cilj da menjaju psihosocijalno stanje pacijenata i njihovo razumevanje stanja bolesti. Ova meta-analiza potvrđuje rezultate ranije sprovedenih sistematskih pregleda o postojanju značajne prednosti psihosocijalne terapije u odnosu na okluzalni splint (Roldan Baraza i sar, 2014; Fricton i sar, 2010; Aggarwal i sar, 2011).

D. Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

Kuzmanovic Pfcier J, Dodic S, Lazic V, Trajkovic G, Milic N, Milicic B (2017). Occlusal stabilization splint for patients with temporomandibular disorders: Meta-analysis of short and long term effects. PLoS ONE 12(2): e0171296. doi:10.1371/journal.pone.0171296

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Analiza efikasnosti primene reverzibilne okluzalne terapije u lečenju temporomandibularnih disfunkcija – meta-analiza**” dr Jovane Kuzmanović predstavlja značajan i originalan naučni doprinos koji rasvetljava efikasnost terapije okluzalnog stabilizacionog splinta u odnosu na druge terapijske modalitete kao i uticaj na smanjenje simptoma i znakova u lečenju temporomandibularnih disfunkcija u kratkoročnom i dugoročnom periodu. Rezultati meta-analize koji se odnose na ocenu efikasnosti SS-a u lečenju pacijenata sa TMD su proistekli iz novog pristupa sinteze informacija iz primarnih studija koje su ispitivale različite terapijske procedure u lečenju ovog problema. U ovoj meta-analizi po prvi put je kontrolna grupa uključila sve ostale načine lečenja napram stabilizacionog splinta. Analizom senzitivnosti meta-analize ispitivan je značaj korišćenja

adekvatnih dijagnostičkih metoda IKD/TMD u otkrivanju postojanja TMD, i pokazana je značajna precenjenost efekata primenjenog terapijskog postupka (stabilizacionog splinta) u odsustvu korišćenja ove jedine validne dijagnostike za temporomandibularne disfunkcije. Ovakvi rezultati ukazuju na neophodnost uključivanja pacijenata samo sa ovom vrstom dijagnostike u narednim primarnim studijama (randomizovane kontrolisane studije) koje bi procenjivale efekte stabilizacionog splinta u lečenju TMD-a. Podgrupne analize su pokazale efikasnost primene ove terapije kod pacijenta sa muskularnom formom što nam je još jedan kriterijum za odabir pacijenata u narednim studijama. Heterogenost koja je postojala među primarnim studijama uključenih u ovu analizu i mogućnost njenog ponavljanja u narednim studijama mogla bi se prevazići osmišljavanjem multicentrične studije u kojoj bi svi nedostaci prethodnih studija, uočeni ovom meta-analizom, mogli prevazići.

Doktorska disertacija dr Jovane Kuzmanović urađena je prema svim principima naučnog istraživanja, sa jasnim ciljevima, originalnim pristupom, savremenom metodologijom rada, i adekvatnim prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličenim zaključcima, i time značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos na polju planiranja i izbora terapijskih postupaka kao i standardizaciji i unapređenju protokola za lečenje temporomandibularnih disfunkcija. Na osnovu svega napred navedenog, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jovane Kuzmanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka – stomatologija.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vojkan Lazić, Stomatološki fakultet, Beograd

Doc. Đorđe Stratimirović, Stomatološki fakultet, Beograd

Doc. dr Nataša Milić, Medicinski fakultet, Beograd