

# PROMJENA ZAGRIZA I OPSEG OTVARANJA USNE ŠUPLJINE PRIJE I POSLIJE FIZIOTERAPIJSKOG PROGRAMA

## *Change of bite and extent of oral cavity opening before and after the physiotherapy program*

LEJLA HADŽIĆ<sup>1</sup>, PETER HEIDEMANN<sup>1</sup>,  
AMRA MAČAK HADŽIOMEROVIĆ<sup>2</sup>, HAJRUDIN PAŠALIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Physiotherapie Süd-West, Minhen, Njemačka

<sup>2</sup> Fakultet zdravstvenih studija, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup> JU Zavod za hitnu medicinsku pomoć kantona Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND) license.

### IZVORNI ZNANSTVENI RAD/ORIGINAL SCIENTIFIC RESEARCH

e-mail adresa autora: [lejla.ogr@gmail.com](mailto:lejla.ogr@gmail.com)

## Sažetak

**Uvod:** Poremećaji temporomandibularnog zgloba (TMP) su pojam koji obuhvaća niz stanja koja utječu na anatomske i funkcionalne karakteristike temporomandibularnog zgloba (TMZ). TMP se manifestira generaliziranom hiperomobilnošću zgloba i miofascijalnom boli u žvačnim i vratnim mišićima, poremećajima zglobnog diska poput klikanja u TMZ-u i poremećajima koordinacije mandibularnog zgloba. Najčešći znakovi i simptomi TMP-a uključuju osjetljivost mišića na palpaciju, ograničeno otvaranje usta, asimetrične pokrete mandibularnog zgloba i zvukove temporomandibularnog zgloba. Liječenje TMP-a treba započeti prvenstveno konzervativnim liječenjem, a ako je potrebno, osobe se mogu uputiti na operaciju.

**Materijali i metode:** Studija je provedena u privatnoj praksi u Münchenu, Njemačka. Svi ispitanici koji su ispunili kriterije uključivanja ispunili su standardizirani Upitnik o poremećajima temporomandibularnog zgloba (Temporomandibular joint disorder (TMJ/TMD) Questionnaire) prije i nakon liječenja. Program fizioterapije temporomandibularnog zgloba uključuje korištenje medicinske masaže i kineziterapije tijekom 3 tjedna s ukupno 6 tretmana.

**Rezultati:** U studiji je sudjelovao 31 ispitanik s poremećajima temporomandibularnog zgloba, oba spola starijih od 18 godina. Snažno i široko otvaranje usta bilo je moguće

kod 87,1% ispitanika, a djelomično kod 12,9% ispitanika. Stanje pokretljivosti usta ostalo je nepromijenjeno, tj. jedan ispitanik imao je potpunu nemogućnost otvaranja usta, dok su dva ispitanika imala djelomičnu nemogućnost otvaranja usta prije i poslije fizioterapije. Učestalost problema i promjena u zagrizu poboljšala se nakon fizioterapije, tj. kod 6 ispitanika nije bilo učestalosti problema, što nije bio slučaj prije fizioterapije.

**Zaključci:** Program fizioterapije pokazao se učinkovitim u promjeni zagriza, kao i u smanjenju učestalosti problema u temporomandibularnom zglobu. Za učinkovitije liječenje amplitude pokreta u temporomandibularnom zglobu potrebno je produžiti trajanje terapije i uključiti druge terapijske modalitete. Kao rezultat efektivnog programa fizioterapije, utvrđeno je značajno smanjenje učestalosti problema ( $p < 0,05$ ). Također, utvrđena je značajno statističko smanjenje promjena na zagrizu ( $p < 0,001$ ).

**Ključne riječi:** temporomandibularni poremećaj, fizioterapija, promjene zagriza, otvaranje usta

## Abstract

**Introduction:** Temporomandibular disorders (TMD) is a term that encompasses a range of conditions that affect the anatomical and functional characteristics of the temporomandibular joint (TMJ). TMD presents with generalized joint hypermobility and myofascial pain in

the masticatory and neck muscles, articular disc disorders such as TMJ clicking, and disorders in the coordination of mandibular movements. The most common signs and symptoms of TMD are muscle tenderness to palpation, limited mouth opening, asymmetric mandibular movements, and temporomandibular joint sounds. Treatment of TMD should be initiated primarily with conservative treatment, and if necessary, individuals may be referred for surgery. The aim of the study is to examine the impact of a physiotherapy program on changes in the bite and on the amplitude of movement in the temporomandibular joint based on the subjective feeling of the subjects.

**Material and methods:** The study was conducted in a private practice in Munich, Germany. All subjects who met the criteria for inclusion in the study completed a standardized questionnaire on temporomandibular joint dysfunction (Temporomandibular joint disorder (TMJ/TMD) Questionnaire) before and after treatment. The temporomandibular joint physiotherapy program includes the use of medical massage and kinesiotherapy for 3 weeks with a total of 6 treatments.

**Results:** 31 subjects with disorders of the temporomandibular joint, both sexes over the age of 18, participated in the study. The state of mouth mobility remained unchanged, i.e. complete inability to open the mouth was experienced by one subject, while partial inability to open the mouth was experienced by two subjects before and after physiotherapy. The changes in the bite improved after physiotherapy.

**Conclusion:** The physiotherapy program has been shown to be effective in improving bite changes. For more effective treatment of temporomandibular joint range of motion, it is necessary to extend the duration of therapy and include other therapeutic modalities. As a result of the effective physiotherapy program, a significant reduction in the frequency of problems was found ( $p < 0.05$ ). Also, a statistically significant reduction in bite changes was found ( $p < 0.001$ ).

**Key words:** temporomandibular joint dysfunction, physiotherapy, bite changes, mouth opening

## Uvod

Temporomandibularni poremećaji (TMP) su skupina stanja koja utječu na mišiće i zglobove. Simptomi uključuju bol u zglobovima i mišićima te ograničeno otvaranje usta. Temporomandibularni zglob (TMZ) olakšava biološke aktivnosti poput žvakanja i govora. To je jedan od najsloženijih i najčešće korištenih zglobova u ljudskom tijelu. Pokret TMZ-a kontroliraju mišići maseter, temporalni mišići, unutarnji pterigoidni mišić, vanjski pterigoidni mišić i digastrični mišići (1). Najčešći znakovi i simptomi TMP-a povezani su s osjetljivošću mišića pri palpaciji, ograničenim

otvaranjem usta, asimetričnim pokretima mandibule i zvukovima u temporomandibularnim zglobovima (2). TMP je stanje povezano s mišićno-koštanim sustavom TMZ-a, koje može dovesti do bolova u mišićima ili zglobovima i drugih zdravstvenih problema. TMP se može pojaviti samo u mišićima (miogeno), samo u zglobovima (artrogeno) ili u oba dijela istovremeno (mješovito), a može zahvatiti jednu ili obje strane lica (3). Drugi simptomi TMP-a koji se također mogu pojaviti su bol u vratu, bol u uhu pri žvakanju i gutanju hrane, smanjeni mišićni tonus, promjene u pokretljivosti mandibule i promjene u zagrizu (4). Etiologija TMP-a je multifaktorijska, što proizlazi iz veze između psiholoških, strukturnih i posturalnih čimbenika koji narušavaju ravnotežu okluzije, žvačnih mišića i TMZ-a. Parafunkcionalne navike (loše orofacijalne navike), emocionalna napetost i stres također djeluju kao etiološki čimbenici povezani s TMP-om (5). TMZ sam po sebi ne može izvoditi pokrete, potrebno mu je djelovanje pridruženih mišića. Ti se mišići nazivaju žvačni mišići, tj. jedna od glavnih mišićnih skupina glave. Temporalni mišić te medijalni i lateralni pterigoidni mišići rade koordinirano kako bi proizveli pokrete mandibule (6). TMZ izvodi kombinaciju rotacijskih i translacijskih pokreta, dok disk temporomandibularnog zgloba igra važnu ulogu u održavanju normalne funkcije TMZ-a. Kako bi se održala normalna funkcija TMZ-a, disk se mora držati u pravilnom položaju, kao i održavati normalan oblik diska u svim okolnostima. Kada disk više nije u svom normalnom položaju tijekom funkcije zgloba, može doći do iskrivljenja diska. Na oblik diska mogu utjecati mnogi čimbenici, kao što su: abnormalna funkcija ili sastav samog diska. Sukladno tome, najčešći simptomi koji se pojavljuju su bol u žvačnim mišićima, ograničen raspon pokreta mandibule i zvukovi u temporomandibularnom zglobu (7).

TMP se može razviti u kronični oblik ako se ne provede odgovarajuće liječenje. TMP može negativno utjecati na društvene i radne odnose, a time i smanjiti kvalitetu života. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, osobe s TMP-om općenito očekuju da će im terapija pomoći u vraćanju žvakaće sposobnosti, kao i da mogu žvakati bez boli (8). TMP može utjecati na svakodnevne aktivnosti, psihosocijalne odnose i kvalitetu života pojedinca. Smatra se problemom javnog zdravlja, a pogađa otprilike 31% odraslih (9). Fizioterapija igra važnu ulogu u smanjenju boli, poboljšanju pokretljivosti TMZ-a, vraćanju motoričke funkcije i smanjenju upale kako bi se ublažili simptomi TMZ-a. Intervencije uključuju vježbe za poboljšanje raspona pokreta mandibule, mobilizaciju temporomandibularnog zgloba i mobilizaciju mekog tkiva blagim pritiskom na područje bolnih točaka (10). Najbolji rezultati liječenja postižu se kombiniranjem različitih terapija unutar fizioterapije. Protokoli terapijskih vježbi u kombinaciji s tehnikama manualne terapije najčešće su korištena metoda za smanjenje simptoma TMZ-a i time pružaju najbolje rezultate liječenja (11). Primjena tehnika

manualne terapije je raznolika, uključujući tehnike zglobova poput mobilizacije ili manipulacije vratne kralježnice i TMZ-a, te tehnike mekog tkiva poput kompresije i masaže bolnih mišića (12). Ciljevi fizioterapije u liječenju TMZ-a su smanjenje boli, olakšavanje opuštanja mišića, smanjenje mišićne hiperaktivnosti te vraćanje mišićne funkcije i pokretljivosti TMZ-a (13). Konzervativno liječenje preporučuje se većini osoba s TMP-om, uključujući edukaciju, samopomoć, stomatološku terapiju, okluzalne udlage, intraartikularne injekcije, farmakoterapiju, fizikalnu terapiju, akupunkturu, elektroterapiju (ultrazvuk i TENS), kognitivno-bihevioralnu terapiju i psihološki tretman. Kada sve konzervativne metode ne uspiju smanjiti simptome, koristi se kirurška intervencija. U slučajevima kirurške korekcije zglobne strukture ili mekog tkiva, nakon operacije, pojedinci bi trebali nastaviti s fizioterapijom kako bi se u potpunosti obnovila funkcija temporomandibularnog zgloba (10).

Cilj studije bio je ispitati učinak programa fizioterapije na promjene u zagrižu i na amplitudu pokreta u temporomandibularnom zglobu na temelju subjektivnog osjećaja ispitanika.

## Metode

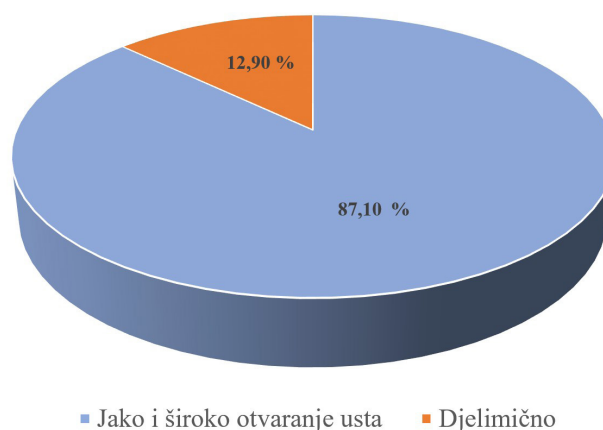
Studija je provedena u privatnoj praksi „Physiotherapie Süd – West“ u Minhenu, Njemačka, od 31. svibnja 2022. do 27. ožujka 2023. U studiji je sudjelovao 31 ispitanik s poremećajima temporomandibularnog zgloba, oba spola starijih od 18 godina. U studiju su uključeni samo ispitanici koji su dali suglasnost za dobrovoljno sudjelovanje u studiji. Svi ispitanici koji su ispunjavali kriterije za uključivanje u studiju ispunili su standardizirani upitnik o poremećajima temporomandibularnog zgloba (*Temporomandibular joint disorder (TMJ/TMD) Questionnaire*) prije i nakon tretmana (14). Upitnik je preveden na njemački jezik jer su svi ispitanici bili iz njemačkog govornog područja. Program fizioterapije temporomandibularnog zgloba uključuje korištenje medicinske masaže i kineziterapije tijekom 3 tjedna s ukupno 6 tretmana. Tretman traje 40 minuta. Masaža i pritisak na miofascijalne mišićne trigger točke podržavaju brže opuštanje mišića. Kineziterapija je provedena vježbama i edukacijom ispitanika o jedenju mekše hrane i odvikavanju od žvakanja žvakaćih guma zbog opterećenja temporomandibularnog zgloba. Svi ispitanici su imali isti fizioterapijski tretman s istom učestalošću. Studija je osmišljena kao prospektivno, intervencijsko istraživanje korištenjem deskriptivno-analitičke metode. Rezultati deskriptivne statističke analize rizika prikazani su u postocima sa srednjom vrijednošću, te je za detaljnu procjenu i analizu korišten Fisherov egzaktni test.

## Rezultati

### Rezultati prije fizioterapijskog programa

Tablica 1. Nemogućnost otvaranja usta prije fizioterapije

		N	%	Priroda boli
Potpuna nemogućnost otvaranja usta	Ne	30	96.8%	
	Da	1	3.2%	Sporadična
Djelimična nemogućnost otvaranja usta	Ne	29	93.5%	
	Da	2	6.5%	Sporadična



Grafikon 1. Mogućnost otvaranja usta

Prilikom otvaranja usta, jako i široko otvaranje usta je bilo moguće kod 27 (87.1%) ispitanika, a djelimično kod 4 (12.9%) ispitanika.

Tablica 2. Učestalost problema i promjene zagriža prije fizioterapije

Učestalost problema	N	%
Povremena	13	52.0%
Česta	12	48.0%
Promjena na zagrižu	N	%
Da	7	22.60%
Ne	24	77.40%

## Rezultati poslije programa

**Tablica 3.** Nemogućnost otvaranja usta poslije fizioterapije

		N	%	Priroda boli
Potpuna nemogućnost otvaranja usta	Ne	30	96.8%	Sporadična
	Da	1	3.2%	
Djelimična nemogućnost otvaranja usta	Ne	29	93.5%	Sporadična
	Da	2	6.5%	

Na osnovu Tabele 1 i Tabele 3 može se utvrditi da je stanje u pokretljivosti usta ostalo nepromijenjeno, tj. potpunu nemogućnost otvaranja usta je imao jedan ispitanik, dok kod djelimične nemogućnosti otvaranja usta imala su dva ispitanika prije i poslije fizioterapije.

**Tablica 4.** Učestalost problema i promjene zagriza poslije fizioterapije

Učestalost problema	N	%
Bez problema	6	19.4%
Povremena	24	77.4%
Česta	1	3.2%
Promjena na zagrizu	N	%
Da	1	3.20%
Ne	30	96.8%

Na osnovu Tabele 2 i Tabele 4 može se utvrditi da su se učestalost problema i promjene zagriza poboljšale nakon fizioterapije, tj. kod 6 ispitanika nisu postojali učestalosti problema što nije bio slučaj prije fizioterapije. Utvrđeno je značajno smanjenje učestalosti problema ( $p < 0,05$ ). Također, utvrđena je značajno statističko smanjenje promjena na zagrizu ( $p < 0,001$ ).

## Rasprava

Goiato i kolege istraživali su utjecaj boli i promjena u sili zagriza, tj. mišićnoj snazi, prije i nakon fizioterapije. U njihovo istraživanje uključeno je trideset žena s bruksizmom i miofascijalnom boli. Koristeći obrazac istraživačkih dijagnostičkih kriterija za temporomandibularne poremećaje (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders RDC-TMD), utvrdili su učestalost bruksizma i miofascijalne boli. Proveden je 30-dnevni program fizioterapije, koji je uključivao edukaciju ispitanika, okluzalne udlage i fizioterapiju. Testovi su provedeni na početku istraživanja, nakon 7 dana i nakon 30 dana liječenja. Rezultati liječenja pokazali su poboljšanje u smanjenju miofascijalne boli i promjena u sili zagriza, tj. mišićnoj snazi. Istraživanje Goiatoa i kolega korelira s

našim istraživanjem, gdje je također došlo do poboljšanja promjene zagriza, a korišteni su slični modaliteti liječenja (15).

Studija koju su proveli Asquini i sur. temeljilo se na sustavnom pregledu za procjenu učinkovitosti manualne terapije (posebno primijenjene na kranio-mandibularne strukture) na smanjenje boli i otvaranje usta. Pretraživanje je provedeno u bazama podataka od početka do kraja listopada 2020., uključujući MEDLINE, Embase, CINAHL, ZETOC, Web of Science, SCOPUS, PEDro, PubMed, Cochrane Library and Best Evidence, EBM reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials, Index to Chiropractic Literature ChiroAccess i Google Scholar. Uključena su randomizirana kontrolirana ispitivanja i od 2720 pregledanih studija, samo je 6 ispunilo kriterije uključivanja u studiju. Sve uključene studije pokazale su značajno poboljšanje u smanjenju boli i maksimalnom otvaranju usta, dok je u našoj studiji raspon otvaranja usta ostao nepromijenjen nakon programa fizioterapije (16).

Martins i sur. proveli su sustavni pregled relevantnih baza podataka (PubMed, The Cochrane Library, PEDro i ISI web of knowledge) u kolovozu 2014. kako bi procijenili bol tijekom otvaranja usta i utjecaj mišićno-koštanih manualnih tehnika u usporedbi s drugim fizioterapijskim tretmanima. Osam članaka zadovoljilo je kriterije uključivanja. Zaključili su da postoji statistički značajna učinkovitost u smanjenju boli kratkotrajnih mišićno-koštanih manualnih tehnika u usporedbi s drugim konzervativnim tretmanima za temporomandibularni zglob. U usporedbi s našom studijom, koja je uključivala druge fizioterapijske modalitete, može se zaključiti da nisu pokazali visoku statističku značajnost u amplitudi pokreta TMZ-a (17). Tobe i sur. procijenili su učinke vježbi otvaranja čeljusti sa i bez boli povezane s TMP-om, kao i intenzitet boli i opseg otvaranja usta kod osoba s TMP-om u randomiziranom kontroliranom ispitivanju. Sudionici su nasumično raspoređeni u skupinu s vježbama otvaranja čeljusti s boli ili skupinu s vježbama otvaranja čeljusti bez boli. Intenzitet boli procijenjen je pomoću vizualne analogne skale (VAS). Raspon otvaranja usta procijenjen je na početku, nakon 2 tjedna, 4 tjedna i 8 tjedana. Raspon otvaranja usta i intenzitet boli u TMZ-u poboljšali su se u obje skupine. Skupina s boli pri otvaranju usta pokazala je značajno veće poboljšanje u usporedbi sa skupinom bez boli. Osim toga, skupina s boli pokazala je značajno veće promjene u maksimalnom otvaranju usta u usporedbi sa skupinom bez boli. Dakle, vježbe otvaranja čeljusti dok se ne pojavi bol mogu biti učinkovite kod osoba s temporomandibularnim poremećajem, dok u našoj studiji vježbe nisu imale pozitivan učinak na poboljšanje opsega pokreta TMZ-a (18).

## Zaključci

1. Program fizioterapije pokazao se učinkovitim u promjeni zagriza, kao i u smanjenju učestalosti problema u temporomandibularnom zglobu.
2. Za učinkovitije liječenje regulacije amplitude pokreta u temporomandibularnom zglobu potrebno je produžiti trajanje terapije i uključiti druge terapijske modalitete.
3. Kao rezultat efektivnog programa fizioterapije, utvrđeno je značajno smanjenje učestalosti problema (**p<0,05**). Također, utvrđena je značajno statističko smanjenje promjena na zagrizu (**p<0,001**).

## Literatura

1. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, et al. Correlation between temporomandibular disorders (TMD) and posture evaluated through the diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD): A systematic review with meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(7). doi:10.3390/jcm12072652
2. Stechman-Neto J, Porporatti AL, Porto de Toledo I, et al. Effect of temporomandibular disorder therapy on otologic signs and symptoms: a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2016;43(6):468-479. doi:10.1111/joor.12380
3. Singh BP, Singh N, Jayaraman S, et al. Occlusal interventions for managing temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;9(9):CD012850. doi:10.1002/14651858.CD012850.pub2
4. Minervini G, Marrapodi MM, Tirupathi S, et al. Prevalence of temporomandibular disorders (TMD) in bleeding disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2023;50(12):1535-1543. doi:10.1111/joor.13572
5. Zotelli VL, Grillo CM, Gil ML, Wada RS, Sato JE, da Luz Rosário de Sousa M. Acupuncture effect on pain, mouth opening limitation and on the energy meridians in patients with temporomandibular dysfunction: A randomized controlled trial. *J Acupunct Meridian Stud.* 2017;10(5):351-359. doi:10.1016/j.jams.2017.08.005
6. Iturriaga V, Bornhardt T, Velasquez N. Temporomandibular joint: Review of anatomy and clinical implications. *Dent Clin North Am.* 2023;67(2):199-209. doi:10.1016/j.cden.2022.11.003
7. Chang CL, Wang DH, Yang MC, Hsu WE, Hsu ML. Functional disorders of the temporomandibular joints: Internal derangement of the temporomandibular joint. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(4):223-230. doi:10.1016/j.kjms.2018.01.004
8. Torres-Rosas R, Marcela Castro-Gutiérrez ME, Flores-Mejía LA, Torres-Rosas EU, Nieto-García RM, Argueta-Figueroa L. Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Med Gas Res.* 2023;13(3):149-154. doi:10.4103/2045-9912.345174
9. de Holanda GA, de Holanda TA, Boscato N, Casarin M. Temporomandibular joint involvement in individuals with ankylosing spondylitis: A scoping review. *Arch Oral Biol.* 2023;146(105609):105609. doi:10.1016/j.archoralbio.2022.105609
10. Wadhokar OC, Patil DS. Current trends in the management of temporomandibular joint dysfunction: A review. *Cureus.* 2022;14(9):e29314. doi:10.7759/cureus.29314
11. González-Sánchez B, García Monterey P, Ramírez-Durán MDV, Garrido-Ardila EM, Rodríguez-Mansilla J, Jiménez-Palomares M. Temporomandibular joint dysfunctions: A systematic review of treatment approaches. *J Clin Med.* 2023;12(12). doi:10.3390/jcm12124156
12. Arribas-Pascual M, Hernández-Hernández S, Jiménez-Arranz C, et al. Effects of physiotherapy on pain and mouth opening in temporomandibular disorders: An umbrella and mapping systematic review with meta-meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3):788. doi:10.3390/jcm12030788
13. Armijo-Olivo S, Pitance L, Singh V, Neto F, Thie N, Michelotti A. Effectiveness of manual therapy and therapeutic exercise for temporomandibular disorders: Systematic review and meta-analysis. *Phys Ther.* 2016;96(1):9-25. doi:10.2522/ptj.20140548
14. Madisonprosthodontist.com. Accessed April 1, 2025. <https://www.madisonprosthodontist.com/wp-content/uploads/Temporomandibular-Joint-TMJ-Questionnaire-1.pdf>
15. Goiato MC, Zuim PRJ, Moreno A, et al. Does pain in the masseter and anterior temporal muscles influence maximal bite force? *Arch Oral Biol.* 2017;83:1-6. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.06.029
16. Asquini G, Pitance L, Michelotti A, Falla D. Effectiveness of manual therapy applied to craniomandibular structures in temporomandibular disorders: A systematic review. *J Oral Rehabil.* 2022;49(4):442-455. doi:10.1111/joor.13299
17. Martins WR, Blasczyk JC, Aparecida Furlan de Oliveira M, Lagôa Gonçalves KF, Bonini-Rocha AC, Dugailly PM, de Oliveira RJ. Efficacy of musculoskeletal manual approach in the treatment of temporomandibular joint disorder: A systematic review with meta-analysis. *Man Ther.* 2016;21:10-7. doi: 10.1016/j.math.2015.06.009.
18. Tobe S, Ishiyama H, Nishiyama A, Miyazono K, Kimura H, Fueki K. Effects of Jaw-Opening Exercises with/without Pain for Temporomandibular Disorders: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):16840. doi: 10.3390/ijerph192416840.