

Sindrom pekućih usta – što je novo u terapijskom pristupu?

Burning mouth syndrome – what is new therapeutic approach?

Bernarda Mrak¹, Miranda Muhvić Urek², Sonja Pezelj-Ribarić^{2,3}, Vanessa Zuber², Irena Glažar^{2*}

Sažetak. Sindrom pekućih usta predstavlja kompleksan poremećaj kroničnog bola multifaktorijskoga podrijetla. Sindrom predstavlja izazov u dijagnostici tijekom kliničkog rada. Najveća zastupljenost uočena je u ženskoj populaciji. Prosječna pojavnost kod žena u odnosu na muškarce iznosi 7 : 1. Razvoj sindroma povezuje se s lokalnim, sustavnim, psihološkim i neurološkim poremećajima. Uz pečenje oralne sluznice koje obuhvaća najčešće prednje dvije trećine jezika, pacijenti se javljaju i sa simptomima promjene okusa i suhoće usta. Današnji terapijski pristup obuhvaća medikamentoznu terapiju, kao i bihevioralne i alternativne metode. Svrha ovog rada je prikazati sindrom pekućih usta s osvrtom na terapijski pristup predstavljen u recentnoj literaturi.

Ključne riječi: lijekovi; sindrom pekućih usta; terapija

Abstract. Burning mouth syndrome is a complex chronic pain disorder of multifactorial origin. The syndrome presents a challenge during clinical work. The highest prevalence was observed in the female population. The average incidence between male and female is 7:1. The development of the syndrome is associated with local, systemic, psychological and neurological causes. Burning sensations usually spans the first two thirds of the tongue. Patients usually have taste disturbance and dry mouth sensation. Today's therapeutic approach includes medication therapy as well as behavioral and alternative methods. The purpose of this paper is to present burning mouth syndrome with a review of the therapeutic approach presented in the recent literature.

Key words: burning mouth syndrome; drugs; therapy

¹ Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Ordinacija dentalne medicine, Rijeka, Hrvatska

² Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju, Fakultet dentalne medicine Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

³ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Izv. prof. dr. Irena Glažar, dr. med. dent.
Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju, Fakultet dentalne medicine Sveučilišta u Rijeci
Krešimirova 40/42, 51 000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: irena.glazar@fdmri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Sindrom pekućih usta (SPU) opisuje se prvi put 1935. godine. Izostanak jasnih kliničkih znakova kod pacijenata sa SPU-om otežava postavljanje dijagnoze i terapijski pristup^{1,2}. International Health Society (IHS) 2004. godine prvi definira primarni SPU kao „intraoralnu pekuću senzaciju nepoznatog etiološkog uzroka“¹. U literaturi se sindrom može naći pod različitim nazivima, kao što su stomatodinija, stomatopiroza, glosopiroza,

Sindrom pekućih usta predstavlja kompleksan poremećaj kroničnog bola multifaktorijskoga podrijetla. Razvoj sindroma pekućih usta povezuje se s lokalnim, sustavnim, psihološkim i neurološkim poremećajima.

glosodinija, bolna usta, bolan jezik i oralna dizestezija. Iako je za opis sindroma ovakva podjela stvorila vjerojatno veću konfuziju, takva klasifikacija ima smisla ako se želi naglasiti lokalizacija i jačina bola^{2,3}. Scala i suradnici⁴ navode da bol koji se ne može povezati bilo kakvim lokalnim ili sustavnim uzročnikom naziva „pravi“ SPU. Najvažniji razlog koji otežava postavljanje dijagnoze i provođenje terapije je nedostatak saznanja patofizioloških mehanizama ovog sindroma⁵. Vrh i prednje dvije trećine jezika najčešće su zahvaćeni, ali učestala je pojava bilateralnog i simetričnog bola može zahvatiti sva područja oralne sluznice^{2,4}. Mogući etiološki uzročnici sindroma podijeljeni su na lokalne, sustavne, psihološke, neurološke i idiopatske čimbenike³. Među lokalne čimbenike navode se parafunkcijske navike, mehaničke i kemijske iritacije, alergijske reakcije, hiposalivacija, oralne (bakterijske, virusne ili gljivične) infekcije te promjene na oralnoj sluznici, kao što su migrirajući glositis, fisuriran jezik i lihen planus^{1,6}. Sustavni čimbenici mogu biti povezani sa smanjenom razinom vitamina B1, B2, B6, B12, folata, željeza, cinka, nepravilnim radom štitnjače, hormonalnim promjenama, autoimunim bolestima (dijabetes, Sjorgen sindrom), gastrointestinalnim bolestima, upotrebom lijekova (kemoterapeutici, antibiotici, antihistaminici, antiretroviralni, benzodijazepini)^{2,3,6,7}. Grushka i suradnici⁸ u svom istraživanju na 102 ispitanika sa

SPU-om ne navode značajnu razliku ispitivane i kontrolne skupine u pojavnosti oralnom nalazu, kandidijalne infekcije te hematoloških i nutritivnih poremećaja. Iako se zbog male skupine ispitanika ne može dobiti generalna slika sindroma, jedini je značajno promijenjen nalaz razine sedimentacije eritrocita što govori u prilog prisutnosti upale u organizmu. Nedostatak organskih faktora kod pacijenata sa SPU-om često se povezuje s psihogenim stanjima koja imaju značajan utjecaj na svakodnevni život pojedinca. Depresija, anksioznost i kancerofobija opisane su kao učestalije dijagnoze kod SPU-a^{4,6,9,10}. Iako uzročno-posljedična veza između psiholoških poremećaja i SPU-a nije pronađena, depresija, anksioznost, kancerofobija, opsesivno-kompulzivni poremećaj i psihosocijalne stresne traumatske situacije opisuju se kao psihološki čimbenici koji mogu biti potičući čimbenik u nastanku SPU-a¹¹. Dobro uzeta anamneza uz temeljit klinički pregled i dodatne dijagnostičke i laboratorijske pretrage pomoći će postavljanju dijagnoze ovog kompleksnog sindroma¹².

KRITERIJ PRETRAŽIVANJA

Prilikom pretraživanja literature korištena je MEDLINE baza. Kako bi se suzila pretraga na radove objavljene posljednjih pet godina, koristila se Mesh PubMed Database predmetnica te je pomoću Booleovog operatera upisano: „Burning Mouth Syndrome“ AND „therapy“ OR „therapeutics“. Pretraga je ograničena samo na radove s kliničkim ispitivanjima na engleskom jeziku. Od početnog stanja dobiveno je 20 filtriranih radova prikazanih u tablici 1.

EPIDEMIOLOGIJA

Sindrom je prisutan od 0,7 % do 15 % unutar populacije, a pojavnost se povećava s godinama. Različite stope zastupljenosti u populaciji prisutne su zbog razlika u ispitivanju grupa te zbog nedostataka jedinstvenog dijagnostičkog kriterija koji bi potvrdio prisutnost sindroma. SPU se može javiti kod osoba između 27 i 87 godina². Najveća zastupljenost uočena je kod žena u dobi između 60 – 69 godina^{12,13}. U dobnoj skupini ispod 30 godina sindrom je izuzetno rijedak te nije zabilježena pojavnost u adolescentnoj i dječjoj dobi.

Tablica 1. Terapijski pristup sindromu pekućih usta

| STUDIJA/GODINA | ISPITANICI | CILJ | TERAPIJA | ZAKLJUČCI/REZULTATI |
|---|--|---|---|--|
| Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial /2018 ³³ | 20 pacijenata sa SPU-om (35 do 82 godina) | Ispitati učinkovitost melatonina i placebo lijeka u smanjenju bola kod SPU-a, neželjena svojstva te djelovanje na kvalitetu sna, stupanj anksioznosti i razinu serumskog i salivarong melanina. | 12 mg/dnevno tijekom 8 tjedana | Melatonin se nije pokazao značajnim sredstvom u ublažavanju bola. |
| Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial/ 2018 ³⁴ | 44 pacijenta podijeljena u 4 skupine i 8 pacijenata u kontrolnoj skupini | Izmjeriti učinkovitost alfa lipoične kiseline (ALK) i terapije laserom niske snage (LLLT) od pacijenata sa SPU-om i sekundarnim oralnim bolom (SOB). | BMS/laser (n =10), BMS/ALA (n = 5), SOB/laser (n = 15) i SOB/ALA (n = 14) | ALK i LLLT pokazali su se učinkoviti u smanjenju simptoma pečenja. |
| Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome / 2017 ³⁵ | 22 ispitanice sa SPU-om | Istražiti učinkovitost dviju različitih koncentracija capsaicin gela. | Aplikacija 0.01 % ili 0.025 % gela na dorzalnu stranu jezika 3 x dnevno tijekom 14 dana. | Korištenje gela pokazalo je kratkotrajna poboljšanja, ali značajna statistička učinkovitost obiju koncentracija nije nađena. |
| Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome/ 2017 ³⁶ | 44 pacijenta podijeljena u 3 grupe | Ispitati učinkovitost LLLT-a (GaAlAs lasera) kod SPU-a tijekom tri tjedna. | Grupa 1. (16 ispitanika) 815 nm valne dužine 1W, 4J, kontinuirane emisije od 4s, 133.3 J/cm ² . Grupa 2. (16 ispitanika) 815 nm, 1W, emisija od 6 s, 6 J i 200 J/cm ² . Grupa 3 (n = 12) placebo grupa, sham laser. | Grupa 1 i 2 za razliku od placebo grupe bilježe značajno smanjenje simptoma od početka do kraja terapije. |
| Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome a randomized, placebo-controlled study/2016 ³⁷ | 13 pacijenata u glavnoj i 10 u placebo skupini | Ispitati učinkovitost LLLT-a kod pacijenata sa SPU-om. | Svaki je pacijent primio 4 zračenja 2 x tjedno kroz dva uzastopna tjedna. Korišten je AsGaAl laser 790 nm, 20 m, 6J/ cm ² . | Zamijećena je značajna razlika prilikom upotrebe lasera 90 dana od posljednjeg zračenja 6 od 13 pacijenata pokazuje potpunu remisiju simptoma, dok placebo grupa bilježi rezultat kod 4 od 10 pacijenata. |
| Combined Acupuncture and Auriculotherapy in Burning Mouth Syndrome Treatment: A Preliminary Single-Arm Clinical Trial/2017 ³⁸ | 8 pacijenata sa SPU-om | Ispitati učinak kombinirane terapije akupunkture i aurikuloterapije na smanjenje bola i poboljšanje kvalitete života kod pacijenata sa SPU-om. | U 11 tretmana tijekom 6 tjedana ispitanicima su se kombinirale metode akupunkture i aurikuloterapije. | Kombinirana terapija pokazala se učinkovitom u smanjenju simptoma pečenja i poboljšanju kvalitete života tijekom dvogodišnjeg praćenja. |
| Spatial and Temporal Brain Responses to Noxious Heat Thermal Stimuli in Burning Mouth Syndrome/2016 ³⁹ | 16 desnorukih žena s dijagnozom primarnog SPU-a i 15 zdravih ispitanica u kontrolnoj skupini | Usporedba moždanog odgovora na stimulanse topline kako bi se dokazao specifični moždani odgovor nastao zbog oštećene funkcije centralnog i perifernog živčanog sustava kod SPU-a. | Termalne sekvence od 32 °C do 40 °C te od 32 °C do 49 °C ponavljale su se na području lijevog dlana i donje usne po 32 sekunde. | Pomoću MR-a otkrilo se kako je odgovor parahipokampalne regije različito percipiran kod SPU skupine te kako postoji povezanost između primljenog bola i supresije moždane aktivnosti u prednjem djelu cingularnog korteksa zbog ponovljene termalne sekvence na području donje usne. |
| A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome/2016 ³⁰ | 18 pacijenata u laserskoj grupi i 15 pacijenata na terapiji klornazepamom | Ispitati učinkovitost i razliku klornazepama i LLLT-a. | Grupa1 : 2 x tjedno zračenje tijekom 5 tjedana AlGaAs 300 mW, 10J/cm ² , 1 W Grupa 2: tabletu klornazepama pacijenti su držali 3 minute na bolnom mjestu bez ingestije. 1mg / 3 x dnevno / 21 dan. | Terapija laserom pokazala je značajno smanjenje bola nakon 12 tjedana od završetka terapije. Klornazepam nije pokazao značajnu razliku u odnosu na prvu skupinu. Razina anksioznosti i depresije u obje skupine nije se promijenila. |

| STUDIJA/GODINA | ISPITANICI | CILJ | TERAPIJA | ZAKLJUČCI/REZULTATI |
|--|--|--|--|--|
| Effect of a 2 % topical chamomile application for treating burning mouth syndrome: a controlled clinical trial/2016 ⁴⁰ | 57 pacijenata podijeljenih u 2 grupe | Ispitati djelovanje 2 % gela kamilice na smanjenje bola, kserostomije i poboljšanja kvalitete života. | 2 puta dnevno tijekom mjesec dana. Grupa 1 primala je topikalni pripravak 2 % gela kamilice, dok je druga grupa dobivala placebo pripravak. | Terapeutski pripravak 2 % gela kamilice nije pokazao značajan učinak između dvije ispitane skupine. |
| The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study/2016 ⁴¹ | 20 pacijenata sa SPU-om podijeljenih u dvije skupine | Dokazati učinkovitost ponavljajuće transkranijalne magnetske stimulacije na smanjenje bola kod SPU-a. | Od ukupno 30 000 pulseva koje su primile obje grupe, grupa 1 (n = 12) imala je postavku (TMS) na 110 Hz i druga (placebo) grupa (n = 8) primala je sham laser. | U prvoj skupini zabilježeno je značajno smanjenje bola nakon tjedan dana terapije s obzirom na kontrolnu skupinu. |
| Effect of a local anesthetic lozenges in relief of symptoms in burning mouth syndrome /2016 ³² | 18 pacijenata podijeljenih u 2 skupine pacijenata | Ispitati učinkovitost bupivakaina na simptome bola, okusne alteracije i kserostomije kod pacijenata sa SPU-om. | Pastile bupivakaina i placebo tablete; 3 x dnevno tijekom 2 tjedna | Rezultati su pokazali statističku značajnu razliku ali klinički minimalnu u smanjenju bola prilikom korištenja bupivakaina. Utjecaj na kserostomiju nije bio opažen. |
| Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial./2015 ²⁹ | 78 ispitanika podijeljenih u 4 skupine | Ispitati učinak LLLT-a kod pacijenata sa SPU-om. | 1. grupa: infracrveni laser: IR1W, n = 20 (830 nm, 100 mW, 5 J, 176 J/cm ² , 50 s, LLLT 1 x tjedno tijekom 10 tjedana); grupa 2. IR3W, n = 20 (830 nm, 100 mW, 5 J, 176 J/cm ² , 50 s, 3 x tjedno 3 tjedna; 3. grupa crveni laser InGaAlP n = 19 (685 nm, 35 mW, 2 J, 72 J/cm ² , 58 s,) 3 x tjedno 3 tjedna; 4. grupa (kontrolna) sham laser n = 19 | Prva i druga ispitivana skupina pokazuju značajne rezultate u ispitivanim parametrima. Nema značajne razlike između kontrolne skupine i treće skupine. |
| Phototherapy on the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Prospective Analysis of 20 Cases/2015 ⁴² | 20 pacijenata sa SPU-om | Učinak laserske terapije na SPU. | Laserska fototerapija 660 nm/10 tjedana, 40 mW, 10 J i 0,4 J po točki, dužina iradijacije 10 s | Kod 49 % pacijenata došlo je do poboljšanja simptoma. |
| Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial/2015 ⁴³ | 60 pacijenata sa SPU-om podijeljenih u dvije grupe | Istražiti učinkovitost alfa lipoične kiseline i odrediti statističku značajnost istraživanih varijabli. | Prva grupa pacijenata primala je 600 mg/dnevno pripravka (svakih 8 sati 3 kapsule po 200 mg tijekom 2 mjeseca), dok je kontrolna primala placebo. | Kod pacijenata u prvoj skupini zabilježeno je u 64 % poboljšanje simptoma koje je potrajalo do mjesec dana nakon terapije. Placebo grupa u 27,6 % pokazuje poboljšanje simptoma. |
| The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome/ 2015 ²⁴ | 42 pacijenta unutar dviju skupina | Ispitati učinkovitost i razliku klonazepama i akupunkture. | Akupunktura je izvršena na 20 ispitanika kroz 4 tjedna (3 puta na tjedan) na točkama ST8,GB2,TE21,SI19, SI18 i LI4 bilateralno kao i na GV20 centralno. 22 pacijenta iz druge skupine je uzimalo klonazepam 2 tjedna po 0,5 mg jednom dnevno, ostala 2 tjedna 0,5 mg ujutro i navečer. | Obje metode pokazale su slične rezultate u učinkovitosti. |
| The effect of clonazepam mouthwash on the symptomatology of burning mouth syndrome: An open pilot study /2014 ⁴⁴ | 18 pacijenata, nema kontrolne grupe | Utjecaj otopine klonazepama na SPU. | 3 x dnevno tijekom 14 dana ispitanici uzimaju otopinu 10 mL klonazepama, koju mućkaju bez ingestije 3 minute. | Kod 66,7 % pacijenata (12) zabilježeno je poboljšanje simptoma opisano kao blaga do potpuna remisija. Kod ostalih 33 % pacijenata stanje ostaje nepromijenjeno. |

| STUDIJA/GODINA | ISPITANICI | CILJ | TERAPIJA | ZAKLJUČCI/REZULTATI |
|---|---|---|---|--|
| Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: A double-blind randomised/ 2014 ⁴⁵ | 60 pacijenata sa SPU-om, podijeljenih u 2 skupine | Ispitati učinak maslinovog ulja bogatog likopenom kod pacijenata sa SPU-om. | Prva skupina uzimala je terapiju s djevičanskim maslinovim uljem bogatim likopenom (300 ppm, 1,5 mL 3 x dnevno) i druga grupa placebo ulje 1,5 mL 3 x dnevno. Mjerenje je vršeno prije i 12 tjedana od upotrebe ulja. | VAS skala bola pokazala je poboljšanje u obje grupe ali bez statističke značajne razlike ($p = 0,57$). Nađeno je kako se tijekom 3 mjeseca zbog korištenja maslinovog ulja bogatog likopenom lipidni profil nije promijenio. |
| The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study/ 2014 ⁴⁶ | 38 pacijenata sa SPU-om | Ispitati učinkovitost topikalnog pripravka 10 % ureje kod pacijenata sa SPU-om. | 3 – 4 puta dnevno u tri mjeseca glavnoj grupi dana je otopina 10 % ureje dok je placebo grupa dobila mješavinu 5 % otopine karboksimetilceluloze, 0,15 % metilparabena i 10 % glicerola u destiliranoj vodi. | Nisu pronađene razlike u salivarnom protoku, kao ni okusna, mirisna ili senzorna promjena. 60 % pacijenata zabilježilo je poboljšanje u oba pristupa. |

Kada se promatra pojavnost bolesti po spolu, značajno je veći broj oboljelih žena u odnosu na muškarce. Prvi simptomi kod žena javljaju se tri godine prije ili dvanaest godina nakon klimakterija, a to se povezuje s hormonalnom neuravnoteženosti u razdoblju peri- i postmenopauze². Kao neki od razloga izrazite zastupljenosti sindroma u ženskoj populaciji uz hormonalne promjene navode se i sociokulturološki i psihološki čimbenici. U literaturi se navode različiti omjeri od 3 : 1 do 33 : 1. Ako se isključe žene u razdoblju menopauze, kod kojih incidencija dominira, istraživanja su pokazala kako se promjene u centralnom i perifernom živčanom sustavu javljaju češće kod pacijenata^{8,14}. Ostali čimbenici s kojima se povezuje nastanak bolesti su nezaposlene osobe, niže educirane osobe, pacijenti s dijagnozom Parkinsonove bolesti, depresije i anksioznosti te kronična stanja i bolesti kao urogenitalne i/ili gasterointestinalne bolesti^{2,15}.

DIJAGNOZA

Da bi se postavila dijagnoza SPU-a potrebno je potvrditi prisutnost bilateralnog intraoralnog pečenja sluznice koje traje više od četiri mjeseca. Simptomi koje opisuju pacijenti su bol kontinuiranog intenziteta ili intenziteta bola koji se pojačava tijekom dana, izostanak tijekom sna te moguća poboljšanja tijekom konzumacije jela ili pića^{2,7,11,13,14}. IHS navodi kako se sindrom može dijagnosticirati ako su pekuće intraoralne senzacije prisutne svakodnevno, minimalno dva sata, više

od tri mjeseca bez vidljivog kliničkog prisutnog nalaza jasnih uzročnih lezija^{1,16,17}. SPU je definiran kao skup simptoma koji mogu potencijalno doći do izražaja kroz mnoge lokalne i sustavne čimbenike, od kojih neki mogu biti učinkovito eliminirani, a drugi mogu onemogućiti jasniju dijagnozu⁷. Upravo to je velik izazov u postavljanju konačne dijagnoze. Najopsežniji i sadržajan pristup podjele pacijenata predstavili su Lamey i Lewis¹⁴. Oni su pacijente ovisno o vremenu pojavljivanja simptoma i kvalitete bola podijelili u tri kategorije. U prvoj skupini sadržani su pacijenti kod kojih se pečenje sluznice ne javlja ujutro, ali se pojačava tijekom dana s razvojem najjačeg intenziteta u večernjim satima. Druga skupina pacijenata ima kontinuirane senzorne smetnje tijekom dana, dok treću karakteriziraju pojava intermitentnih simptoma s razdobljima bez bola tijekom dana^{4,5}. Steele¹⁷ navodi akronim SOCRATES kao jednostavnu i brzo pamtljivu mnemotehničku metodu. Svako početno slovo služi kao algoritam i podsjetnik pri uzimanju anamneze: S (engl. *site* – mjesto) – označava koja su bolna mjesta na oralnoj sluznici zahvaćena; O (engl. *onset* – početak) – postoji li postepena ili nagla pojava bola; C (engl. *character* – karakter bola) – kakav je karakter bola i mijenja li se; R (engl. *radiation* – širenje) – širi li se bol na drugi dio usta/lica ili je lokaliziran na određenom mjestu; A (engl. *association* -povezanost) – može li pacijent povezati neki drugi simptom s postojećim stanjem pečenja; T (engl. *timing* – vrijeme) – koliko su dugo simptomi prisutni; E (engl.

exacerbating factors / pogoršavajući čimbenici) – koji su čimbenici koji su povezani s pojačavanjem odnosno smanjenjem bola; S (engl. *severity* – težina) – označuje se pomoću vizualne analogne skale (0 – 10) pomoću koje pacijent označava intenzitet bola. Lauria i suradnici¹⁸ smatraju da u boljem otkrivanju dijagnoze može pomoći biopsat uzet s područja prednje dvije trećine jezika. Biopsijom tkiva uzetog s mjesta gdje je izražen simptom pečenja uočena je smanjena gustoća živčanih vlakana s difuznim morfološkim promje-

Današnji terapijski pristup sindroma pekućih usta obuhvaća medikamentoznu terapiju, kao i bihevioralne i alternativne metode.

nama. Promjene u kvalitativnom sastavu sline također su zabilježene. U slini je utvrđena smanjena koncentracija magnezija i hondroitin sulfata te je povećana razina glandularnog kalikrenina, kalija, klora, kalcija, albumina, IgG, IgM, sekretornog IgA, lizosoma, natrija i amilaze¹². Psihološka evaluacija može biti vrlo korisna jer oko 50 % pacijenata sa SPU-om pokazuje različite znakove psiholoških poremećaja¹³.

KLINIČKA SLIKA

Nedostatak vidljivih lezija na oralnoj sluznici otežava jasnu dijagnozu sindroma. Najčešća je pojava senzoričkih simptoma poput pečenja, bola, hiperalgezije, dizestezije i subjektivne kserostomije⁷. Pečenje predstavlja najčešći simptom kod pacijenata, a može se kvantificirati pomoću linearno analogne skale^{5,15}. Bol se može javiti kao jedini simptom, no moguća je pojava drugih simptoma kao što je kserostomija i dizgeuzija¹⁴. Bol je najčešće spontan, a pacijenti ga opisuju kao gorenje, žarenje ili utrnulost⁴. Braud i suradnici⁹ u istraživanju su naveli kako se u 77.8 % slučajeva uz pečenje javlja i osjećaj suhih usta. Uz to je u istraživanju zabilježena pojava taktilnog poremećaja u 66,7 %, termalnog u 44.5 % i okusnog u 38.9 % slučajeva. Jedna trećina pacijenata početak bola povezuje s korištenjem lijekova ili prethodnim oralno-kirurškim zahvatom¹⁴. Nastanak mogu potaknuti stresan način života, umor, infekcije gornjeg respiratornog trakta, korištenje lije-

kova (uključujući i antibiotsku terapiju), začinjena hrana i topli napitci te prethodni dentalni zahvati. Spontana remisija je rijetka, što potvrđuje istraživanje Sardella i suradnika¹⁹ koje govori o samo 3 % spontane remisije zabilježene unutar pet godina od početka simptoma. Lokalizacija bola nije patognomoničan znak iako su jezik, nepce i donja usna najčešće zahvaćeni, a bukalna sluznica, dno usne šupljine, gornja usna te mandibularna alveolarna regija rjeđe navedeni kao bolna mjesta^{2,4}.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Osnovno pravilo postavljanja dijagnoze temelji se na isključenju svih potencijalnih organskih uzročnika. SPU na kraju možemo potvrditi jedino ako nakon opsežne dijagnostike koja obuhvaća analizu krvne slike, mjerenje razine folne kiseline, vitamina B 12, feritina, glukoze, tireotropina, hormona štitne žlijezde, luteinizirajućeg hormona, folikulostimulirajućeg hormona, anti SS-A protutijela, anti SS-B protutijela te reumatoidnog faktora i terapije navedenih stanja pacijent ne reagira smanjenjem simptoma²⁰. Lokalna iritacija u usnoj šupljini i prisutnost dentalnih materijala na kojima se razvija kontaktna osjetljivost može biti uzrokom pečenja usta²¹. Prilikom potvrđivanja konačne dijagnoze pozornost treba obratiti i na činjenicu da postoje još nekoliko kliničkih stanja koja mogu imati slične simptome. To je atipični facijalni bol, atipična odontalgija, temporo-mandibularni poremećaj i poremećaji mišića⁴. Ostali simptomi koji se spominju su upaljeno limfno tkivo unutar papila foliata, temporalni ili gigantski arteritis, mijeloblastični sindrom, refleksni ezofagitis i miofascijalni bol⁵. Sherman¹⁶ opisuje slučaj pacijentice koja je bolovala od celijakije s kliničkim simptomima pečenja jezika, prisutnima dvije godine. Simptomi bolesti u potpunosti su nestali deset tjedana nakon uvođenja bezglutenske prehrane.

TERAPIJA

Primarni terapijski pristup uključuje uklanjanje lokalnih iritacija i psihološku pomoć^{22,23}. Čimbenici koji su se pokazali ublažavajućim u olakšavanju bola predstavljaju metode relaksacije te upotrebu hladnih napitaka i pastila^{1,15}. Mnoge terapijske opcije usmjerene su na kontrolu i smanjenje neu-

ropatskog bola¹³. Lijekovi u terapiji SPU-a mogu se podijeliti na one s topikalnom i sustavnom primjenom. Preporučeni topikalni lijekovi su benzidamin, klonazepam, kapsaicin i kortikosteroidi. Od sustavne primjene navode se klonazepam, gabapentin, lamotrigin, amisulpirid, trazodon, amil-supria, paroksetin, sertalin i alfalipoična kiselina^{12,20}. Uloga lijekova kao što su benzodiazepini, antiepileptici i triciklički antidepresivi pomažu u kontroli simptoma, a ne u konačnom izlječenju^{23,24}. Rezultati različitih studija govore o terapijskoj učinkovitosti prilikom upotrebe anti-ikonvulziva klonazepamom. Njegova učinkovitost zabilježena je u 70 % slučajeva kod SPU-a. Uloga vrlo male doze ovog pripravka sastoji se u vezivanju za periferna i centralna receptorska mjesta te inhibiciju spontane centralne neuralne aktivnosti. Lijek posjeduje snažan učinak na moždani serotonergični sustav zbog veće mogućnosti vezanja na području centralnih receptora. Njegova upotreba pokazala se djelotvornom u mlađoj populaciji pacijenata, kao i kod pacijenata s višegodišnjim simptomima pečenja. Dugotrajnije ordiniranje ovog lijeka ne preporučuje se u starijoj populaciji²². Također treba napomenuti i njegove moguće nuspojave kao što je pospanost, mučnina i vrtoglavica. Sustavni lijekovi koji se uz klonazepam mogu koristiti u terapiji SPU-a su kapsaicin, trazodon, amisulpirid, paroksetin i sertalin²⁴. Također se u terapiji koristi alfa lipoična kiselina (ALK) koja sprječava oksidativno oštećenje živčanog sustava te je bitan koenzim koji sudjeluje u stvaranju energije²⁵. Upotreba ALK-a kroz mjesec dana dovodi do smanjenja simptoma. ALK ima određeni pozitivan učinak u terapiji SPU-a, no potrebna su dodatna istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se potvrdila njena učinkovitost²⁶⁻²⁸. Obećavajuće rezultate u terapiji ima upotreba lasera. Laser ostvaruje analgetski, protuupalni i biostimulirajući učinak^{29,30}. Terapija laserom niske snage u istraživanju Spanemberga i suradnika²⁹ pokazala je kako GaAlAs laser na postavkama od 830 nm, 100 mW i 5 J može imati značajan učinak na smanjenje bola. Učinak se ostvaruje inhibiranjem upalnih medijatora i povećanjem potencijala stanične membrane, čime se smanjuje brzina provođenja živčanog impulsa. Laserska terapija korištena tri puta tjedno dovela je u 67 % slučajeva

va do smanjenja bolnih simptoma i povećanja kvalitete života. Chow i suradnici³¹ navode kako laserska terapija svojim protuupalnim učinkom može povećati produkciju endogenog opioida i smanjiti sintezu ATP-a u aksonalnim mitohondrijima. Također se smatra kako njegovo djelovanje može dovesti do pojave dugotrajne nociceptorske promjene, a ponavljana upotreba može ubrzati reorganizaciju sinaptičkih veza koje sudjeluju u nastanku bola u središnjem živčanom sustavu. Jedan od novih terapijskih pristupa koji se također navodi obuhvaća i upotrebu pastila lokalnog anestetika bupivakaina koji bi mogao pridonijeti smanjenju simptoma bola. Rezultati Tredala i suradnika³² ukazuju na njegov učinak koji je statistički značajan, iako klinički minimalan. S obzirom na različite zaključke i rezultate novijih terapijskih pristupa u nastavku je prikazana tablica sa sažetim prikazom istraživanja.

ZAKLJUČAK

Iz dostupne literature možemo zaključiti da je terapijski pristup i dalje vrlo kompleksan. Zbog opsežnosti i mogućnosti pojave različitih simptoma koji ne moraju biti samo vezani za domenu dentalne medicine rješenje se i dalje nalazi u multidisciplinarnom pristupu koji je neophodan u postavljanju konačne dijagnoze. Osnovu za postavljanje dijagnoze trebalo bi potražiti u svim potencijalnim lokalnim i sustavnim uzrocima koji mogu biti povezani sa SPU-om. U recentnim znanstvenim radovima na temu terapijskog pristupa u rješavanju problematike vezane za SPU nađeni su različiti terapijski modeli. Za potvrđivanje učinkovitosti novijih metoda navedenih u tablici potrebne su studije koje će uključiti veći broj ispitanika te će biti provedene u dužem vremenskom razdoblju.

Izjava o sukobu interesa: Autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Klasser GD, Grushka M, Su N. Burning Mouth Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016;28:381-96.
2. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol* 2013;19:665-72.
3. Kamala KA, Sankethguddad S, Sujith SG, Tantradi P. Burning Mouth Syndrome. *Indian J Palliat Care* 2016; 22:74-9.

4. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:275-91.
5. Cibirka RM, Nelson SK, Lefebvre CA. Burning mouth syndrome: a review of etiologies. *J Prosthet Dent* 1997;8:93-7.
6. Rogulj AA, Richter I, Brailo V, Krstevski I, Boras VV. Katastrofiziranje u bolesnika sa sindromom pekućih usta. *Acta Stomatol Croat* 2014;48:109-15.
7. Penza P, Majorana A, Lombardi R, Camozzi F, Bonadeo S, Sapelli P, et al. "Burning tongue" and "burning tip": the diagnostic challenge of the burning mouth syndrome. *Clin J Pain* 2010;26:528-32.
8. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:30-6.
9. Braud A, Boucher Y. The relationship between the clinical features of idiopathic burning mouth syndrome and self-perceived quality of life. *J Oral Sci* 2016;58:475-81.
10. Davies, Grimes SR. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. *Acta Odontol Scand* 2016;74:155-60.
11. Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc* 2006;34:611-22.
12. de Souza FT, Amaral TM, dos Santos TP, Abdo EN, Aguiar MC, Teixeira AL, et al. Burning mouth syndrome: a therapeutic approach involving mechanical salivary stimulation. *Headache* 2012;52:1026-34.
13. Coculescu EC, Radu A, Coculescu BI. Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *J Med Life* 2014;7:512-5.
14. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J* 1989;167:197-200.
15. Adamo D, Celentano A, Ruoppo E, Cucciniello C, Pecoraro G, Aria M et al. The Relationship Between Socio-demographic Characteristics and Clinical Features in Burning Mouth Syndrome. *Pain Med* 2015;16:2171-9.
16. Sherman A, Zamulko A. Burning Tongue as Initial Presentation of Celiac Disease in an Elderly Woman: A Case Report. *S D Med* 2016;69:253-5.
17. Steele JC. The practical evaluation and management of patients with symptoms of a sore burning mouth. *Clin Dermatol* 2016;34:449-57.
18. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115:332-7.
19. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis* 2006;12:152-5.
20. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol* 2015;60:457-63.
21. Mock D, Chugh D. Burning Mouth Syndrome. *Int J Oral Sci* 2010;2:1-4.
22. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope* 2012;122:813-6.
23. Sugaya NN, Sikva EFP, Kato IT, Prates R, Gallo C de B, Pellegrini VD. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res* 2016;10:108.
24. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D et al. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med* 2015;33:289-92.
25. Palacios-Sánchez B, Moreno-López L-A, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Sparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20:435-440.
26. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2009;13:492-6.
27. Cavalcanti DR, Da Silveira FRX. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38:254-61.
28. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2004;18:676-678.
29. Spanemberg JC, Lopez Lopez J, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt* 2015;20:98001.
30. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci* 2016;31:811-6.
31. Chow RT, Heller GZ, Barnsley L. The effect of 300 mW, 830 nm laser on chronic neck pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain* 2006;124:201-10.
32. Tredal C, Jacobsen CB, Mogensen S, Rasmussen M, Jacobsen J, Petersen J et al. Effect of a local anesthetic lozenge in relief of symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Dis* 2016;22:123-31.
33. Varoni EM, Lo Faro AF, Student P, Lodi G, Carrassi A, Iriti M et al. Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial. *J Oral Facial Pain Headache* 2018;178:178-88.
34. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, da Fonseca AG, Queiroz SIML, Lemos TMAM et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2018; 33:1255-1262.
35. Jørgensen MR, Pedersen AML. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 2017;75:130-6.
36. Valenzuela S, Lopez-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil* 2017;44:125-32.
37. Sugaya NN, Patr F, Kato IT, Prates R, Gallo B, Pellegrini VD. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome a randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res* 2016;30:1-9.
38. Franco FR, Castro LA, Borsatto MC, Silveira EA, Ribeiro-Rotta RF. Combined Acupuncture and Auriculotherapy in Burning Mouth Syndrome Treatment: A Preliminary Single-Arm Clinical Trial. *J Altern Complement Med* 2017; 23:126-34.
39. Shinozaki T, Imamura Y, Kohashi R, Dezawa K, Nakaya Y, Sato Y et al. Spatial and Temporal Brain Responses to

- Noxious Heat Thermal Stimuli in Burning Mouth Syndrome. *J Dent Res* 2016;95:1138-46.
40. Valenzuela S, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Effect of a 2 % topical chamomile application for treating burning mouth syndrome: a controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med* 2016;45:528-33.
 41. Umezaki Y, Badran BW, Devries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. *Brain Stimul* 2016;9:234-42.
 42. dos Santos L de FC, de Andrade SC, Nogueira GEC, Leão JC, de Freitas PM. Phototherapy on the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Prospective Analysis of 20 Cases. *Photochem Photobiol* 2015;91:1231-6.
 43. Palacios-Sanchez B, Moreno-Lopez L, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martinez S, Esparza-Gomez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20:e435-40.
 44. de Castro LA, Ribeiro-Rotta RF. The effect of clonazepam mouthwash on the symptomatology of burning mouth syndrome: an open pilot study. *Pain Med* 2014;15:2164-5.
 45. Cano-Carrillo P, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: a double-blind randomised. *J Oral Rehabil* 2014;41:296-305.
 46. Silva LA, Siqueira JT, Teixeira MJ, Siqueira SR. The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:91-8.