



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Anka Jurišić Kvesić

**USPOREDBA UČINKOVITOSTI TERAPIJE  
AKUPUNKTUROM I FARMAKOTERAPIJE  
KLONAZEPAMOM U OBOLJELIH OD  
SINDROMA PEKUĆIH USTA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Anka Jurišić Kvesić

**COMPARISON BETWEEN THERAPY WITH  
ACUPUNCTURE AND  
PHARMACOTHERAPY WITH  
CLONAZEPAM IN PATIENTS WITH  
BURNING MOUTH SYDNROME**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2016.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Anka Jurišić Kvesić

**USPOREDBA TERAPIJE AKUPUNKTUROM  
I FARMAKOTERAPIJE KLONAZEPAMOM U  
OBOLJELIH OD SINDROMA PEKUĆIH  
USTA**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

izv.prof.dr.sc. Vanja Vučićević Boras

doc.dr.sc. Iris Zavoreo

Zagreb, 2016.

Rad je ostvaren na Klinici za neurologiju, KBC Sestara Milosrdnica i Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Mentori: Vanja Vučićević Boras, izvanredna profesorica Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.  
Iris Zavoreo, docent Kineziološkog fakulteta, Klinika za neurologiju, KBC Sestara Milosrdnica.

Lektor hrvatskog jezika: prof. Tanja Baran  
Ul. Krste Hegedušića 34G  
Mob: 091/6640850

Lektor engleskog jezika: prof. Lidija Štefić  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb  
Mob: 091/8974049

Rad sadrži: 70 stranica  
8 tablica  
1 CD

Zahvaljujem se svojim mentorima izv.prof.dr.sc. Vanji Vučićević Boras i doc.dr.sc. Iris Zavoreo na savjetima i pomoći prilikom ostvarenja ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci tijekom izrade i pisanja ovog rada.

Anka Jurišić Kvesić

## SAŽETAK

Sindrom pekućih usta (SPU) je kronični oralni symptom karakteriziran osjećajem pečenja u osoba koje imaju klinički zdrav izgled oralne sluznice. Čini se da je u podlozi neuropatološki poremećaj. Nadalje, postoji manjak randomiziranih kontroliranih istraživanja s obzirom na postojeće liječenje ovog sindroma. U ispitivanje je bilo uključeno 60 bolesnika (6 muškaraca i 54 žene) sa sindromom primarnog sindroma pekućih usta kao i 20 kontrolnih ispitanika koje su liječeni na Klinici za neurologiju zbog tegoba od strane slabinske kralježnice. Ispitanici su nakon postavljanja dijagnoze sindroma pekućih usta, podijeljeni u tri skupine po dvadeset ispitanika kod kojih će se primijeniti terapija klonazepamom, terapija akupunkturom i grupa ispitanika bez terapije (kontrolna skupina). Ispitanici su prije dobivanja bilo koje od terapija (klonazepam, akupunktura, kontrolna skupina) ispunili upitnike VAS, Lanssova skala, MoCa, SF-36, Hamiltonova skala, Beckova skala. Iste upitnike su ispunili i nakon završetka bilo koje od terapija. Svrha istraživanja je bila: ustanoviti učinkovitost akupunktura i klonazepama u oboljelih od sindroma pekućih usta a na temelju rezultata skala (LANSS, VAS, MoCa, SF-36, Beck i Hamilton), te neurološke poremećaje u oboljelih od sindroma pekućih usta. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je liječenje akupunkturom i klonazepamom dovelo do značajne regresije boli, kao i do regresije anksiodespresivnih tegoba i poboljšanja kvalitete života, dok kod kognitivnih funkcija nije došlo do značajnijih promjena. U rezultatima vidnih evociranih potencijala nije nađeno značajnijih odstupanja od normale, analizom tremora također nije nađeno značajnijih odstupanja od normalnih vrijednosti. Zabilježena je statistički značajna pojavnost disfunkcije u EMNG-u refleksu treptaja uz promjenu habituacije R2 komponente i pozitivnu R3 komponentu, također je u vrijednostima V-R latence u BAERU zabilježeno produljenje latence što ukazuje na disfunkciju u inervacijskom području n trigeminusa. Iz istraživanja se daje zaključiti kako su akupunktura i klonazepam učinkoviti u liječenju sindroma pekućih usta.

## **SUMMARY**

### **COMPARISON BETWEEN THERAPY WITH ACUPUNCTURE AND PHARMACOTHERAPY WITH CLONAZEPAM IN PATIENTS WITH BURNING MOUTH SYDNROME**

**Background and objectives:** Burning mouth syndrome (BMS) is a chronic oral symptom with burning sensation and clinically healthy appearance of the oral mucosa. Recently, neuropathological basis has been provided to support this concept. Furthermore, there is a lack of randomized controlled studies regarding applied therapies. Therefore, the aim of this study was to compare the effectiveness of acupuncture and clonazepam in patients with burning mouth syndrome measured by the following scales (LANSS, VAS, MoCa, SF-36, Beck i Hamilton), to determine a correlation between temporomandibular disturbances and BMS as well as to establish a correlation between neurological disturbances and BMS.

**Methods:** This study included 60 patients with BMS (6 men and 54 women) and 20 controls with low back painful disturbances. BMS patients were randomly divided into three groups: 20 patients who took clonazepam, 20 patients who underwent acupuncture treatment and 20 subjects without any therapies. Prior to and after any therapies the subjects were asked to rate pain severity on the following scales: VAS, LANSS, MoCa, SF-36, Hamilton, and Beck. The analysis of temporomandibular disturbances was made by clinical examination and x-ray. Neurological tests included brain evoked auditory and eye potentials (BAEP), electromyoneurography of the blink reflex. Statistical analysis was performed by use of Student t test and logistic regression analysis. P values lower than 0.05 were considered significant.

**Results:** The results of this study showed that both acupuncture and clonazepam led to a significant elimination of pain as well as anxio-depressive symptoms and, also, to improvement in quality of life in BMS patients. However, there was no improvement in cognitive function. There was no significant assignation in evoked eye potentials as well as in tremor analysis. There was a significant dysfunction seen electromyographically of the blink reflex with changed habituation of R2 component and positive R3 component as well as an increased V-R latency in BAEP, which implies a dysfunction of the innervation area of the trigeminal nerve.

**Conclusion:** Acupuncture and clonazepam are similarly effective for patients with burning mouth syndrome.

**KLJUČNE RIJEČI:** SINDROM PEKUĆIH USTA, AKUPUNKTURA,  
KLONAZEPAM, TMZ, BAEP, EMNG REFLEKS TREPTAJA

**KEYWORDS:** BURNING MOUTH SYNDROME, ACUPUNCTURE,  
CLONAZEPAM, TMD, BAEP, EMNG BLINK REFLEX

## **SADRŽAJ**

1. UVOD	1
1.1. SINDROM PEKUĆIH USTA	2
1.1.1. ETIOLOGIJA SINDROMA PEKUĆIH USTA	2
1.1.2. PATOGENEZA SINDROMA PEKUĆIH USTA	4

1.1.3. NEUROFIZIOLOŠKA ETIOLOGIJA SINDROMA PEKUĆIH USTA	7
1.1.4. NEUROPATOLOŠKA ETIOLOGIJA SINDROMA PEKUĆIH USTA	9
1.2. POVEZANOST LOKALNIH I SISTEMSKIH ČIMBENIKA SA SPU	10
1.3. LIJEČENJE SINDROMA PEKUĆIH USTA	13
1.3.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE SINDROMA PEKUĆIH USTA	14
1.3.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE SINDROMA PEKUĆIH USTA	16
1.4. SVRHA ISTRAŽIVANJA	20
2. ISPITANICI I POSTUPCI	21
3. REZULTATI	23
4. RASPRAVA	34
4.1. POVEZANOST SINDROMA PEKUĆIH USTA I NEUROLOŠKIH POREMEĆAJA	35
4.2. POVEZANOST SINDROMA PEKUĆIH USTA I TEMPOROMANDIBULARNIH POREMEĆAJA	40
4.3. UTJECAJ AKUPUNKTURE I KLONAZEPAMA NA IZLIJEČENJE BOLESNIKA SA SINDROMOM PEKUĆIH USTA	41
4.4. ZNAČENJE PSIHOLOŠKIH POREMEĆAJA U SINDROMU PEKUĆIH USTA	43
5. ZAKLJUČAK	45
6. POPIS LITERATURE	47
7. ŽIVOTOPIS AUTORA S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA	55



## **POPIS KRATICA**

BAEP-engl. brain evoked auditory potentials (slušni moždani evocirani potencijali)

CT-kompjuterizirana tomografija

EMNG-elekromioneurografija

GMV-engl. grey matter volume (volumen sive tvari)

MR-magnetska rezonanca

PET-pozitronska emisijska tomografija

RTG-radiološki snimak

SPU-sindrom pekućih usta

TMZ-temporomandibularni zglob

## **1.0.UVOD**

### **1. 1. SINDROM PEKUĆIH USTA**

Sindrom pekućih usta (SPU) karakteriziran je pečenjem oralne sluznice koje spontano počinje i koje se ne može pripisati lokalnoj ili sistemskoj patologiji. Dakle, SPU se mora jasno ograničiti od simptoma pečenja koji mogu biti nuspojava lijekova, posljedica lokalnih čimbenika (npr. nepodesna navika guranja jezika na zube i dr.), odnosno sistemskih faktora (npr. nedostatak željeza i vitamina B kompleksa) i dr. (1).

1. Najveća učestalost u žena za vrijeme menopauze
2. Visoka prevalencija anksioznosti/depresije u oboljelih od SPU-a
3. Striktna oralna lokalizacija simptoma

#### **1. 1. 1. ETIOLOGIJA SINDROMA PEKUĆIH USTA**

Prva hipoteza pretpostavlja da je za sindrom pekućih usta odgovoran hormonski status na sljedeći način. Menopauza je povezana s promjenama na razini hormona spolnih žlijezda. Prisutnost kronične anksioznosti, odnosno poslije traumatskoga kroničnog stresa može dovesti do funkcijskog poremećaja hipotalamičko-pituitarne-adrenalne osi te dovesti do poremećaja u proizvodnji steroida u adrenalnim žlijezdama. Pojava poremećaja u ustima je povezana sa sintezom neuroaktivnih steroida koji mogu biti specifični za određeno mjesto i ograničeni na određeno područje tijela. Smanjenje gonadalnih i neuroaktivnih steroida te gubitak njihova neuroprotektivnog učinka, zajedno s poremećenom regulacijom razine adrenalnih steroida, može dovesti do neurodegenerativnih promjena na trigeminalnom živcu koje su opisane na histološkim preparatima jezika u bolesnika sa SPU-om (1).

Druga hipoteza je fokusirana na učestalu zajedničku prezentaciju SPU-a i poremećaja okusa (dizgeuzija). Ta hipoteza navodi kako neuropatske promjene unutar okusnog živčanog sistema potiču osjećaj pečenja tako da uklanjaju inhibitornu kontrolu somatičkih malih aferentnih vlakana koja su odgovorna za osjet pečenja. Parestezija korde timpani može pojačati bol koju potiče kapsaicin na kontralateralnoj prednjoj strani jezika te tako sugerira prisutnost centralnih inhibitornih interakcija između okusa i boli. Nadalje, intenziviranje boli je povezano s genetskom sposobnošću testiranja okusa s 6 n propil tiouracilom i najveći intenzitet se ustanovi kod „supertastera“ koji navode osjećaj gorkog nakon ovog testiranja. Na temelju istraživanja okusa/boli neki vjeruju kako je SPU klinička manifestacija oštećenja okusa na kordi timpani s posljedičnim oslobađanjem inhibicije glosofaringealnog živca (fantomski okus, promjene u osjetu dodira i boli) i trigeminalnog živca (dodir, bol). Sukladno ovoj hipotezi, teška oštećenja osjeta okusa su ustanovljena u mnogih oboljelih od SPU-a (1). Moguće je da obje hipoteze dolaze u interakciju. Klinička i fiziološka istraživanja su pokazala kako estrogen ima utjecaja na osjet okusa posebice u postmenopauzalnih žena. Čini se kako SPU zahvaća 1 % opće populacije, iako je prevalencija u postmenopauzalnih žena 26 %, u dijabetičara 10 %, a u opće stomatološke populacije 2, 6 %. SPU se češće javlja u žena prosječne dobi od 60 godina koji su u menopauzi ili postmenopauzi. Žene su češće zahvaćene u odnosu na muškarce 3-20:1 (1). SPU je prisutan godinama, unutar kojih mogu postojati periodi remisije. Postoje podaci o spontanoj remisiji od 20 % nakon 7 godina i 3 % nakon 5 godina. Najčešće je s osjećajem pečenja zahvaćen jezik, nepce i gingiva, usnice i ždrijelo. Smetnje su obično bilateralne i simetrične i pojavljuju se neovisno o distribuciji živaca. Intenzitet se razlikuje u oboljelih, od slabe iritacije do najgorih mogućih boli. Pečenje počinje tijekom dana, traje kontinuirano i pogoršava se. Neki oboljeli od SPU-a navode kako imaju

poremećaj spavanja. U nekih bolesnika pečenje može biti potaknuto ili pojačano određenom vrstom hrane (ljuta i začinjena). Ipak u većine oboljelih hrana i piće ublažavaju simptome pečenja (1). Osjećaj pečenja obično prati oralna dizesteziya odnosno osjećaj promjene u slini, ali obično bez nalaza hiposalivacije. Često oboljeli navode dizgeuziju i fantomske okuse poput gorkog i metalnog okusa. U većini slučajeva pacijenti pokazuju visoke rezultate psihometrijskih testova, anksioznosti i depresije, iako nije ustanovljeno prethode li anksioznost i depresija SPU-u ili su posljedica SPU-a (1).

### 1. 1. 2. PATOGENEZA SINDROMA PEKUĆIH USTA

Unatoč brojnim istraživanjima, etiopatogeneza sindroma pekućih usta je i dalje nepoznata. Postoje dvije glavne teorije po kojima jedni autori smatraju kako je SPU posljedica osjetne neuropatije u središnjem ili perifernom živčanom sustavu, dok drugi autori smatraju kako je SPU posljedica neravnoteže između okusnog i osjetnog živčanog sustava. Obje teorije su potpomognute rezultatima istraživanja na oboljelima od SPU-a, a pokazuju promjene na jeziku s obzirom na osjetne pragove, promijenjeni odgovor na vanjske podražaje i hipofunkciju korde timpani. Istraživanja na temelju pozitronske emisijske tomografije (PET) pokazuju hipofunkciju dopaminergičkog sustava unutar bazalnih ganglija, a posebno u području putamena ovih bolesnika. Na temelju proučavanja refleksa treptaja i kvantitativnih osjetnih testova u bolesnika sa SPU-om otkrilo se kako postoje podgrupe ovih bolesnika. Naime u oko jedne petine ispitanika ustanovila se trigeminalna neuropatija ili patologija moždanog debla, a u drugoj petini oboljelih od SPU-a ustanovila se povećana podražljivost refleksa treptaja. U oko tri četvrtine ovih bolesnika jedan ili više pragova za osjetne podražaje je poremećeno, a najčešće oboljeli od SPU-a pate i od hipoesteziye. Promijenjeni refleks treptaja i/ili toplinska hipoesteziya ustanovljeni su u 89 % oboljelih od SPU-a. Povezanost depresije i određenih raspoloženja sa SPU-om i funkcijom mozga povezana je s čimbenicima koji djeluju na kronična bolna stanja (1). Anksioznost i depresija mogu pridonijeti simptomima pečenja, ali još je uvijek nepoznato je li kronična bol dovela do psihološkog poremećaja ili je psihološki poremećaj prethodio kroničnoj boli (1). Rezultati istraživanja Khan i sur. (2) pokazuju kako oboljeli od SPU-a imaju moždanu aktivnost sličnu oboljelima od drugih neuropatskih bolnih stanja što opet potvrđuje kako je SPU posljedica neuropatskog poremećaja. Eliav (3) zaključuje kako osjećaj pečenja u oboljelih od SPU-a može biti uobičajen klinički fenotip na razne poremećaje ili patološke

processe koji se događaju na perifernom i/ili središnjem živčanom sustavu. Takav nalaz može ukazivati na složena stanja koja ne moraju nužno biti ograničena samo na usnu šupljinu. Nedavna istraživanja na životinjama i ljudima pokazala su kako bol uzrokuje strukturne promjene i funkcijsku reorganizaciju dijelova mozga, posebice medijalnog prefrontalnog korteksa i hipokampusa. Hipokampus je povezan s učenjem i memorijom, dok je medijalni prefrontalni korteks povezan s kognitivnim i emotivnim procesima, memorijom, odlučivanjem i dr. Hipokampus i medijalni prefrontalni korteks su dio mreže koja je poremećena u mnogim bolnim stanjima. Khan i sur. (2) su izvijestili kako su oboljeli od SPU-a imali značajno veći volumen moždane sive tvari (engl. brain grey matter volume; GMV) i smanjenu frkcijsku anizotropiju bijele moždane tvari (engl. white matter fractional anisotropy-FA) u desnom hipokampusu i snižen GMV u lijevom prefrontalnom korteksu. Navedeni dijelovi mozga isto su tako pokazali promijenjenu funkcijsku povezanost između jakih i slabijih bolnih stanja odnosno pečenja i razlike su povezane s depresijom: jača depresija je povezana s jačom povezanošću popodne između lijevog medijalnoga prefrontalnog korteksa i desnog hipokampusa i amigdala (2).

Do danas su objavljena samo dva istraživanja o nalazu funkcijske magnetske rezonance. Jedno se odnosi samo na snimanje u jednom vremenu tj. bez usporedbe nalaza u vrijeme sa i bez simptoma pečenja u iste osobe. Dugotrajni učinci stresa na mozak dovode do poremećaja u regulaciji hipotalamičko-adrenalne pituitarne osi koji posebno utječe na hipokampusa, amigdala i prefrontalnog korteksa. Rezultati istraživanja Khan i sur. (4) pokazuju kako stalna bol u SPU-u ne djeluje izravno na razinu anksioznosti i stresa, ali kako ipak dovodi do dugotrajne vulnerabilnosti i plastičnosti osjećajno-motornih neuralnih putova. Nalaz istraživanja Khan i sur. (2) pokazuje promijenjen GMV u hipokampusu i prefrontalnom korteksu oboljelih od SPU-a. Povišeni GMV u hipokampusu i snižen GMV u medijalnom prefrontalnom korteksu je prije opisan u drugim kroničnim bolnim stanjima i ovi dijelovi mozga mogu biti uključeni u afektivne aspekte kronične boli, kao i u regulaciju te inhibiciju stresa. Medijalni prefrontalni korteks uključen je u brojne kognitivne i emocionalne procese, pamćenje, odlučivanje, vrednovanje i mišljenje o samom sebi. Snižen GMV u medijalnom prefrontalnom korteksu ustanovljen je u anksioznih bolesnika. Hipokampus je uključen u prostornu i kontekstualnu memoriju i normalno funkcioniranje. Hipokampus je podložan stresu i podiže razine hormona stresa. Snižen GMV u hipokampusu je ustanovljen u posttraumatskom stresnom sindromu, učestalim migrenama i kroničnom stresu, dok je povišen GMV u hipokampusu ustanovljen u osoba s migrenom niske učestalosti i u sindromu iritabilnog kolona.

Na temelju svog istraživanja Khan i sur. (2) izložili su povezanost promijenjene strukture hipokampusa i medijalnoga prefrontalnog korteksa s depresijom što ukazuje na to kako su strukturne promjene u tim dijelovima mozga u oboljelih od SPU-a uzrokovane barem djelomično anksioznošću i depresijom koja je povezana s boli odnosno pečenjem. Rezultati istraživanja Khan i sur. (2) pokazuju kako su razlike između bolesnika sa SPU-om i kontrolnih ispitanika posljedica stalnoga pečenja, čak i bez manipulacije da se bol uzrokuje. Nadalje, aktivnost medijalnoga prefrontalnog korteksa povezana je s budnošću, tako da povećana povezanost između medijalnoga prefrontalnog korteksa i područja povezanih s boli isto tako može odražavati pretjeranu pobuđenost u osoba sa sindromom pekućih usta. Uslijed toga strukturne razlike u medijalnom prefrontalnom prekorteksu mogu biti posljedica dnevne povišene aktivnosti koja je povezana s pečenjem. Promjene u povezanosti medijalnoga prefrontalnog korteksa su konzistentne s kognitivnim i somatskim manifestacijama simptoma anksioznosti i depresije. U istraživanju Khana i sur. (2) oboljeli od SPU-a imali su povišene rezultate testova depresije te su rezultati testova anksioznosti i depresije bili međusobno povezani.

Neki istraživači poput Fedele i sur. (4) pretpostavljaju kako SPU može biti manifestacija somatizacije. Velik broj istraživanja utvrdio je raznolike psihosocijalne karakteristike i poremećaje ličnosti oboljelih od SPU-a poput aleksitimije, kancerofobije, somatizacije, opsesivno-kompulzivnih poremećaja, osobne preosjetljivosti, neprijateljstva, psihotizma, socijalne izolacije. Nadalje, u tih je bolesnika primijećena veća učestalost stresnih neželjenih događaja, kao i povišena razina anksioznosti i stresa u odnosu na kontrole.

### 1. 1. 3. NEUROFIZIOLOŠKA ETIOLOGIJA SINDROMA PEKUĆIH USTA

Dijagnoza periferni neuropatije i neuropatske boli može biti teška, ako ne i nemoguća na temelju kliničkog pregleda, posebice u kasnijim stadijima oporavka i klinička neurofiziološka testiranja mogu značajno povećati dijagnostičke mogućnosti, posebno uz upotrebu testiranja osjeta. Unutar orofacijalnog područja snimke refleksa moždanog debla (masseter, refleks treptaja i tihi period massetera) omogućavaju dodatne dijagnostičke metode kako bi se upotpunila rutinska elektromiografska (EMNG) ispitivanja sustava trigeminusa uz istraživanje tri glavne grane trigeminusa, facijalnog živca i njegove grane u moždanom deblu, snimanje refleksa treptaja koje daje mogućnost istraživanja ekscitabilnosti refleksa, tj. testiranjem njegove priviknutosti koja je pod inhibitornom kontrolom silaznoga nigrostrijatalnog dijela. Sistematska analiza refleksa massetera, refleksa treptaja i njegove

priviknutosti u bolesnika sa primarnim SPU-om otkrila je karakteristične poremećaje unutar sustava velikih vlakana trigeminusa u njihovih centralnih sveza (5). Oko 20 % klinički dijagnosticiranih primarnih SPU-a spada u podgrupu koja ima supkliničke, neurofiziološki evidentne lezije trigeminalnog sustava koje mogu biti locirane unutar perifernih živaca (lingvalni, mandibularni ili cijeli trigeminalni živac) ili pak unutar moždanog debla. Lezije živčanog sustava obično su unilateralne, ali s vremenom se šire bilateralno u vidu simptoma pečenja. Druga skupina od 25 - 36 % primarnih SPU-a pokazuje znakove smanjene inhibicije refleksa treptaja na način odsutne ili nedostatne priviknutosti refleksa, kada se stimulira supraorbitalna distribucija živca izvan područja simptomatskog intraorbitalnog trigeminalnog živca. Takav nalaz može ukazivati na defekt unutar descendentnoga dopaminergičkog inhibitornog sistema budući da se gubitak priviknutosti događa i u Parkinsonovoj bolesti uslijed deficijentne inhibicije moždanog debla vezano uz dopamin (6).

#### Dokazi o psihofizičkim istraživanjima somatosenzornog i gustatornog sistema

Nekoliko istraživanja pokazalo je kako su pragovi za termičke osjetne podražaje promijenjeni u primarnom SPU-u kada se mjere s odgovarajućim malim termodama na sluznici jezika.

Većina tih ispitivanja pokazala je negativne senzorne znakove, tj. termičku hipoesteziju na neškodljive termičke modalitete u većine bolesnika sa SPU-om. Značajno povećanje u detekcijskom pragu boli na vruće-hipoalgezija ili prag detekcije na neškodljive osjete na hladno i toplo-hipoestezijam (6). Neka istraživanja su pokazala učestalu disfunkciju unutar A delta vlakana za osjet hladnog. Uz to, neki oboljeli od primarnog SPU-a mogu pokazivati pozitivne osjetne znakove: smanjenu toleranciju na vruće ili alodiniju na toplo ili smanjene detekcijske pragove za bol na vruće (tj. povećanu osjetljivost na tu bol). Činjenica da primarni SPU može pokazivati oprečne tipove termičkih QST poremećaja (hipoestezija ili hiperestezija, nekad je hipoestezija kombinirana s drugim fenomenima), može možda objasniti kontroverze vezane uz ranija istraživanja SPU-a. Profiliranje poremećaja QST-a u svakoga pojedinačnog bolesnika u odnosu na ispravne referentne vrijednosti može ponuditi informativniji pristup istraživanjima patologije sistema malih vlakana u primarnom SPU-u (6). Uslijed učestalih subjektivnih smetnji osjeta okusa, predloženo je kako u SPU-u postoji oštećenje korde timpani koja prenosi i okusna aferentna vlakna iz oralne sluznice. Postoji i teorija kako je SPU fantomska bol uslijed otpuštanja inhibitorne kontrole okusnih vlakana intraoralnoga somatosenzornog sistema (6).

Osjet okusa može se analizirati s osjetnim testiranjem i elektrogustatometrijom koja je nedavno primijenjena u primarnom SPU-u. Ta su istraživanja pokazala povišenje detekcijskih pragova za okus nakon električne stimulacije sluznice jezika u primarnom SPU-u, ukazujući na hipofunkciju A delta vlakana živca korde timpani koja prenosi osjet okusa (5).

#### 1. 1. 4. NEUROPATOLOŠKA ETIOLOGIJA U SINDROMU PEKUĆIH USTA

Rani dokazi koji upućuju na neurogenu disfunkciju u SPU potiču od 1987. godine, kada su Grushka i sur. (5) napravili istraživanje temeljeno na upotrebi kvantitativnoga senzornog testiranja (QST), kako bi ispitali taktilne i termalne senzoričke modalitete unutar orofacijalnog područja uključujući i sluznicu jezika. Isti autori (5) nisu ustanovili razlike između kontrolne i ispitne skupine. Vezano uz negativne rezultate termičkog testiranja, mogući razlog bila je upotreba velikih igala koje se danas smatraju neprikladnima za ispitivanje malih vlakana trigeminalnog živca (8, 9, 10). Ipak, Grushka i sur. (5) ustanovili su da oboljeli od SPU-a imaju smanjenu toleranciju na vruće na vrhu jezika u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom, što je nespecifičan nalaz koji se može naći i kod mišićno-skeletalnih i neuropatskih bolova uz pomoć Dopplera. Vazoreaktivnost oralne sluznice na stimulaciju suhim ledom bila je povišena u SPU u odnosu na kontrolne ispitanike, što je pozitivan znak koji je u skladu s osjetnim fenomenom smanjene tolerancije boli. Još su uvjerljiviji dokazi o žarišnom utjecaju intraoralnih malih vlakana na temelju istraživanja QST-a uz pomoć argonskog lasera koji pokazuju povećanu detekciju pragova za toplo i vruće (hipoestezija i hipoalgezija odnosno negativne rezultate), zajedno s niskim pragom za boli (senzorni pragovi na sluznici jezika) oboljelih od SPU-a u usporedbi s kontrolnom skupinom. Uz fokalnu patologiju vlakana malog promjera na sluznici jezika sugerirano je kako u više od 505 oboljelih od SPU-a dolazi do zahvaćenosti perifernih živčanih vlakana malog promjera (5).

#### 1. 2. POVEZANOST LOKALNIH I SISTEMSKIH ČIMBENIKA SA SINDROMOM PEKUĆIH USTA

Ching i sur. (7) navode kako je u osoba sa SPU-om veća učestalost nalaza geografskog jezika u odnosu na kontrolnu skupinu. Gao i sur. (8) ustanovili su kako su nepodesna navika guranja jezika na zube, sisanje usnica, parodontitis, pušenje i depresija osnovni čimbenici za nastanak SPU-a. Netto i sur. (9) navode kako suhoća usta i poremećaj okusne osjetljivosti nisu bili učestali u ovih bolesnika (15, 6 % odnosno 6, 3 %). Inače se smatra da je prevalencija suhih usta u oboljelih od SPU-a od 30 - 75 % u do sada publiciranoj literaturi. Poremećaj okusne osjetljivosti je, čini se, rjeđi i u dosada publiciranoj literaturi iznosi od 11 – 69 %. Netto i sur.

(9) nisu ustanovili povezanost između nositelja proteza i SPU-a, nalaz koji su neki autori sugerirali. Netto i sur. (9) su izvijestili o značajnoj povezanosti gastrointestinalnih i urogenitalnih bolesti u osoba sa sindromom pekućih usta, kao i s uzimanjem lijekova antagonista H<sub>2</sub> receptora i inhibitora protonske pumpe. Njihov nalaz je u skladu s istraživanjem Lamey i sur. (10) te Brailo i sur. (11) koji su isto tako ustanovili veću prevalenciju gastrointestinalnih bolesti u osoba sa SPU-om. Naime, Lamey i sur. (10) su izvijestili kako oboljeli od SPU-a imaju 3, 2 puta veću sklonost gastrointestinalnim problemima u odnosu na zdrave kontrole. Brailo i sur. (11) ustanovili prisutnost gastrointestinalnih bolesti u 51, 3 % bolesnika sa SPU-om pri čemu je njih 12, 7 % imalo infekciju bakterijom *Helicobacter pylori*. U jednom drugom istraživanju pokazano je kako je 17 % oboljelih od SPU-a imalo pozitivan *H. pylori* na temelju nalaza reakcije lančane polimeraze, dok u kontrolnoj skupini nitko nije imao infekciju bakterijom *H. pylori*. Osim toga su Brailo i sur. (11) ustanovili kako su oboljeli od SPU-a češće uzimali anksiolitike u odnosu na kontrolnu skupinu, ali nije bilo razlika u uzimanju antihipertenziva (inhibitori konverzije angiotenzina) u odnosu na kontrolnu skupinu. Palacios-Sanchez i sur. (12) navode kako su suhoća usta (29, 6 %), osjećaj pečenja, osjećaj stranog tijela i kancerofobija bili značajno češće u oboljelih od SPU-a u odnosu na kontrolnu skupinu. Isti su autori (12) ustanovili postojanje depresije i zamaskirane depresije u tih bolesnika (16, 1 i 6, 1 %) u odnosu na kontrolnu skupinu (9, 3 % i 4, 6 %). Rezultati pokazuju kako se emotivna stanja mogu reflektirati s SPU-om. Vezano uz kancerofobiju, ona je najučestalije stanje povezano sa SPU-om (28, 2 %), što je ustanovljeno i u drugim istraživanjima. Brailo i sur. (11) su ustanovili kako su kserostomija i kandidijaza bile prisutne u 38, 6 % ispitanika sa SPU-om, parafunkcijske navike u 2 %, oralni galvanizam u 4, 7 %, dijabetes u 13, 3 % te anemija u 12, 7 % ispitanika sa simptomima pečenja. Od ukupnog broja od 150 ispitanika sa SPU-om je nakon korekcije lokalnih i sistemskih čimbenika koji mogu dovesti do pečenja ostalo 76 ispitanika s pravim SPU-om, odnosno SPU-om kojem se ne može ustanoviti lokalni ili sistemski uzrok. Komiyama i sur. (13) su uspoređivali oboljele od SPU-a i trigeminalne neuralgije te su ustanovili kako je intenzitet boli bio jači u oboljelih od trigeminalne neuralgije, ali da su oboljeli od SPU-a imali više rezultate vezano uz somatizaciju. Isti autori (13) zaključuju kako je u oboljelih od SPU-a moguće potrebna terapija koja djeluje protiv boli na središnji živčani sustav, odnosno na psihosocijalne karakteristike.

Prijašnja su istraživanja pokazala kako je težina boli u oboljelih od SPU-a bila 5 - 8 cm na deset centimetara dugoj vizualnoj analognoj skali (VAS). Prosječni intenzitet boli u oboljelih od trigeminalne neuralgije je  $6,96 \pm 2,11$  cm na istoj skali. Psihološka komponenta SPU-a



je jasno identificirana i sugerirano je kako somatske smetnje nastale uslijed neželjenih životnih događaja, a povezane s kroničnom boli, mogu utjecati na osobu i promjene raspoloženja. Većina oboljelih od SPU-a navode kako su imali jedan ili više nesretnih događaja vezanih uz teško djetinjstvo, probleme s roditeljima, lošu adaptaciju u školi ili braku ili financijske probleme. Razlike u osnovnim karakteristikama bolesnika sa SPU-om i onih s trigeminalnom neuralgijom pokazuju možda različite psihosocijalne profile (13).

Moguće objašnjenje činjenice da su žene češće zahvaćene SPU-om i trigeminalnom neuralgijom u odnosu na muškarce su hormonski mehanizmi, naime žene imaju nižu osjetljivost na ishemijsku bol tijekom središnjega dijela ciklusa u odnosu na ovulacijsku i kasnu lutealnu fazu tijekom menstrualnog ciklusa i značajno manju toleranciju boli za vrijeme lutealne faze u odnosu na folikularnu fazu. Krvni tlak u žena značajno korelira s termičkim i bolnim odgovorima i viši krvni tlak je povezan s nižom osjetljivošću na bol. U muškaraca je muškost povezana sa stupnjem boli. Anksioznost može također utjecati na razlike između muškaraca i žena: žene navode više bolnih mjesta i češće korištenje zdravstvene zaštite, imaju veću osjetljivost na termičke podražaje nakon korekcije vezane uz psihološke varijable, uključujući i poremećaj sna i očekivanja vezana uz seksualne uloge (13).

Komiyama i sur. (13) ustanovili su kako su intenzitet boli i psihosocijalni rezultati bili povišeni u bolesnika sa SPU-om, ali ne i onih s trigeminalnom neuralgijom kako je bolest dulje trajala.

Iako je trigeminalna neuralgija kronična bolest, bol nije kontinuirana i liječenje te boli je učinkovito, za razliku od smetnji u SPU-u i načinima liječenja. Stoga anksioznost vezana uz pogoršanje simptoma i dugotrajnu bolest mogu doprinijeti povećanju intenziteta boli i negativnih psihosocijalnih učinaka u oboljelih od SPU-a.

Hakeberg i sur. (14) ustanovili su kako osobe s psihološkim problemima koje su na terapiji hormonskom zamjenskom terapijom ili imaju kranio-mandibularne poremećaje ili suhoću usta imaju najveći rizik od dobivanja SPU-a. Isti autori navode kako 80 % žena sa SPU-om ima jedan ili više simptoma facijalne boli, bolova u mišićima glave i vrata, bruksizma i zvonjenja u ušima.

Gao i sur. (8) ustanovili su kako su guranje jezika, depresija, pečenje i parodontitis te sisanje usnice i polifarmacija bili značajno povezani sa SPU-om.

### 1. 3. LIJEČENJE SINDROMA PEKUĆIH USTA

Slično drugim kompleksnim i kroničnim bolnim stanjima u orofacijalnom području, zasada nema univerzalnog lijeka za SPU. Većina načina liječenja isprobana je empirijski i eksperimentalno.

Postoji samo nekoliko randomiziranih placebo kontroliranih istraživanja i dva farmakološka liječenja koja su značajno bolja od placebo-topikalne aplikacije klonazepama i alfalipoične kiseline. Sistemski primijenjen kapsaicin se pokazao učinkovitim, ali ima brojne nuspojave.

Sistemski klonazepam poboljšava simptome u 70 % bolesnika. Koristili su se i triciklički antidepressivi (amitriptilin i klonipramin) s relativno lošim rezultatima jer je u samo 19 % oboljelih od SPU-a došlo do poboljšanja. Neki liječnici su koristili antipsihotike (amisulpirid-50 mg na dan) ili levosulpirid (100 mg na dan).

Anksiolitici poput klodijazepoksida (5 - 10 mg tri puta na dan) ili dijazepam (6 - 15 mg na dan) su u nekih bolesnika sa SPU-om djelotvorni. Neki autori navode kako je kognitivna bihevioralna terapija jedan puta tjedno tijekom 4 mjeseca učinkovita u oboljelih od SPU-a (15).

#### 1.3.1. FARMAKOLOŠKI NAČINI LIJEČENJA SPU-A

Benzodijazepini odnosno klonazepam se koristio u dvostruko slijepom randomiziranom kontroliranom istraživanju u dozi od 0, 5 mg na dan te se pokazao učinkovitim u malog broja oboljelih. Uz to je došlo do značajnog smanjenja u količini izlučene sline. Nije bilo promjena u skali raspoloženja, depresije ili okusa. U retrospektivnom istraživanju na 36 bolesnika sa SPU-om, kojima je tri puta na dan davan topikalni klonazepam od 0, 5 mg da ga se otopi u ustima, pokazalo je kako je u trećine oboljelih došlo do potpunog prestanka pečenja, 80 % bolesnika imalo je više od 50 % smanjenje boli i u samo jednog pacijenta lijek uopće nije djelovao (15).

Gremeau-Richard i sur. (16) kategorizirali su pacijente sa SPU-om u one s centralnim i one s perifernim poremećajem te su izvijestili kako oni koji imaju periferni SPU bolje reagiraju na topikalni klonazepam. Dijazepam se uspoređivao s klonazepamom te su Barker i sur. (17) ustanovili da su, iako je veći postotak pacijenata imao pozitivan odgovor na klonazepam (71, 4 %), pacijenti dobro reagirali na dijazepam (55, 1 %) te nije bilo znakovitih razlika s obzirom na ta dva lijeka.

U retrospektivnom istraživanju na 115 bolesnika sa SPU-om koristio se ketazolam i u dozi od 30 mg na dan se pokazao učinkovitim posebno u osoba koje su imale SPU manje od dvije godine. Gabapentin se pokazao donekle efikasan u liječenju SPU-a, pogotovo uz istovremenu primjenu alfalipoične kiseline. Pregabalin u dozi od 50 mg na dan poboljšao je simptome pečenja i promjene okusa u 59-godišnje žene koja je dvije godine bolovala od SPU-a.

Njeni su simptomi prestali nakon uzimanja pregabalina, vratili se kad ga je prestala uzimati i opet nestali kada ga je počela uzimati (15).

Olanzapin (2, 5 - 5 mg na dan), tienobenzodijazapin, serotoninški receptori (5-HT<sub>2</sub>, drugi), dopaminski receptori i antagonisti muskarinskih receptora bili su djelotvorni u dva bolesnika sa SPU-om čiji se simptomi nisu povukli na antidepresivnu terapiju (15).

Amisulprid ima jaki afinitet za selektivne dopaminske (D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>) antagoniste pri čemu blokira D<sub>2</sub> u manjim dozama. Pokazalo se kako je amisulprid u dozi od 50 mg efikasan i dobro toleriran u bolesnika sa SPU-om u istraživanju koje je trajalo 24 tjedna (15).

U dva istraživanja koristio se milnacipran u bolesnika sa SPU-om. U 12 bolesnika sa SPU-om su se davale doze koje su se povećavale (od 15 mg do 60 mg na dan) tijekom 12 tjedana te se pokazalo kako su rezultati depresije mjereni Hamiltonovom skalom depresije bili poboljšani. Doduše nije bilo promjene u simptomima, kao ni u kvaliteti života mjerenoj uz pomoć vizualne analogne skale. Nasuprot tome, tijekom 12 tjedana davali su doze od 30 mg/dan, pa 60 mg/dan i 90 mg/dan u 56 bolesnika sa SPU-om te je došlo do kumulativnog poboljšanja simptoma u 28, 6 %, 50, 8 % i 67, 9 % sa svakom dozom. Poboljšanje je određeno kao 50 % poboljšanje na vizualnoj analognoj skali te se čini kako je učinkovita dnevna doza milnaciprana  $63,9 \pm 16,7$  mg. Kako se većina nuspojava dogodila pri dozi od 30 mg tako autori sugeriraju da ukoliko nema nuspojava pri dozi od 30 mg da se ona može povećavati na veću dozu. Ito i sur. ( ) davali su oboljelima od sindroma pekućih usta, ali i atipične odontalgije 100 mg milnaciprana te su ustanovili značajno poboljšanje simptoma kronične orofacijalne boli neovisno o statusu posljedične depresije. Istraživanje duloksetina tijekom 12 tjedana na 29 oboljelih od SPU-a u dozi od 20 - 40 mg pokazalo je značajno poboljšanje bolnih simptoma neovisno o simptomima depresije već nakon dva tjedna istraživanja.

Prikazan je i slučaj pacijentice koja je tri godine bolovala od SPU-a i koja je liječena duloksetinom u dozi od 60 mg na dan te je došlo do potpune remisije boli i poboljšanja kvalitete

života (15).

Moklobemid je reverzibilni inhibitor monoamino oksidaze. Randomizirano istraživanje je pokazalo kako pacijenti sa SPU-om imaju povišenu razinu depresije i anksioznosti u odnosu na kontrolne ispitanike te da je doza od 150 mg dva puta na dan dovela do značajnog poboljšanja u stupnju anksioznosti i depresije (15).

Lafutidin je antagonist H<sub>2</sub> receptora koji ima učinak na aferentne neurone koji su osjetljivi na kapsaicin. U randomiziranom kontroliranom istraživanju su ustanovili kako lafutidine u dozi od 10 mg dva puta na dan značajno smanjuje pečenje. Lafutidin se dobro tolerira i mogao bi se smatrati početnom terapijom u oboljelih od BMS-a. Na temelju prikaza slučaja je pramipexol doveo do 20 % odnosno 25 % smanjenja intenziteta boli i učestalost pečenja nakon tjedan dana primjene ovog lijeka koje je trajalo mjesecima. Inicijalna doza je bila 0, 125 mg s povišenjem doze na 0, 75 mg) u bolesnice sa SPU-om nakon mnogobrojnih neuspjelih drugih terapija. Nakon 4 tjedna bol je u cijelosti nestala, ali je došlo do remisije boli šest dana nakon prestanka uzimanja lijeka (15).

### 1. 3. 2. NEFARMAKOLOŠKI NAČINI LIJEČENJA SPU-A

Katuama je prirodni nadomjestak koji je mješavina *Trichilia catigua*, *Paullinia cupana*, *Ptychpetalum olacoides* i *Zinziber officinalis* te se pokazalo kako značajno smanjuje simptome SPU-a u osoba koje su uzimale dvije kapsule tijekom 8 tjedana (15).

Cink je testiran na 276 bolesnika i Cho i sur. (18) su ustanovili deficit cinka u više od 25 % ispitanika te su im davane doze od 14, 1 mg na dan cinka što je dovelo do značajnog smanjenja simptoma pečenja. Doduše Bhoopathi i Mascarenhas (19) su na temelju pregleda literature ustanovili kako cink ne djeluje na simptome pečenja u oboljelih od SPU-a. Otopina kapsaicina (0, 02 %) se pokazala djelotvornom na 30 bolesnika sa SPU-om, ali je 7 bolesnika ispalo iz istraživanja što ukazuje na ograničenja uslijed nuspojava. Topikalno primjenjena sukraloza u dozi od 0, 5 g dovela je do smanjenja simptoma pečenja 5 do 15 minuta nakon primjene.

Alfa lipoična kiselina je po nekim autorima efikasna, dok po drugima nije jer su rezultati bili gotovo jednaki onima gdje je korišten placebo. U dva istraživanja ona je primijenjena zajedno s gabapentinom i u tih ispitanika je došlo do značajnog poboljšanja simptoma SPU-a (15).

## **Terapija niskoenergetskim laserom**

Yang i Huang (20) su u 17 bolesnika sa sindromom pekućih usta (SPU) radili terapiju laserom od 800 nm. Output je bio 3 W, 50 msec intermitentnog pulsiranja i frekvencija od 10 Hz što je bilo ekvivalentno prosječnoj snazi od  $1,5 \text{ W/cm}^2$  ( $3 \text{ W} \times 0,05 \text{ msec} \times 10 \text{ Hz} = 1,5 \text{ W/cm}^2$ ). Ovisno o zahvaćenom području, laser je primijenjen na područje  $1 \text{ cm}^2$  u trajanju od 70 sekundi, sve dok svi zahvaćeni dijelovi nisu bili tretirani. Svi pacijenti su dobili terapiju između jednog i sedam puta. Prosječni nivo boli prije liječenja bio je 6,7. Rezultati pokazuju prosječno smanjenje boli od 47,6%. Kato i sur. (21) su na 11 osoba sa sindromom pekućih usta jednom tjedno tijekom tri tjedna aplicirali infracrveni laser valne duljine 790 nm. Vrijeme ekspozicije je izračunato na gustoću energije od  $6 \text{ J/cm}^2$ , izlazne snage 120 mW. Simptomi pečenja bili su značajno niži u odnosu na vrijeme prije liječenja. Bolesnici su naveli smanjenje intenziteta simptoma od 80% nakon liječenja laserom. Dos Santos i sur. (22) su deset bolesnika sa SPU-om jednom tjedno tijekom deset tjedana liječili s laserom kontinuirane valne duljine od 660 nm, snage 40 mW,  $20 \text{ J/cm}^2$ ,  $0,8 \text{ J/po točki}$ . Svi su bolesnici naveli poboljšanje u svim seansama s redukcijom vizualne analogne skale (VAS) kao relativno objektivnog pokazatelja boli nalaza do 58% nakon desete seanse. Vukoja i sur. (23) aplicirali su meki laser bolesnicima sa SPU-om pri čemu je terapija bila uspješna i kad je laser bio ugašen u 30% ispitanika sa SPU-om što odgovara placebo učinku i ne podržava terapiju laserom kao uspješnom u liječenju SPU-a. Pezelj-Ribarić i sur. (24) su određivali razinu faktora tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ) i interleukina-6 (IL-6) u slini pacijenata sa sindromom pekućih usta prije i nakon LLLT-a. U studiju je bilo uključeno ukupno 40 pacijenata s dijagnozom BMS-a. Nakon 4 tjedna LLLT-a, salivarne razine TNF- $\alpha$  i IL-6 u ispitnoj skupini značajno su snižene ( $p < 0.001$ ), ali nije bilo značajne razlike u simptomima pečenja između ispitne i kontrolne skupine.

## **Akupunktura**

U istraživanju koje je trajalo 8 tjedana (20 seansi) značajno se smanjila bol koja je mjerena uz pomoć vizualne analogne skale, ali se nije poboljšala kvaliteta života. Akupunkturne tehnike koje se temelje na tradicionalnoj kineskoj medicini značajno povećavaju kapilarnu zavojitost i gustoću te djeluju na oralnu mikrocirkulaciju pri čemu se smanjuje osjećaj pečenja. Simptomatsko poboljšanje trajalo je čak 16 mjeseci nakon praćenja bolesnika sa SPU-om. Yan i sur. (25) na temelju su sistematiziranog pregleda literature na 547 pacijenata pokazali kako je akupunktura djelotvorna u smanjenju SPU-a, ali i da su potrebna daljnja istraživanja.

Na temelju prikaza jednog slučaja u jedne je osobe nakon 12 elektrokonvulzivnih

terapija došlo do značajnog smanjenja boli. Na temelju randomiziranoga dvostrukog slijepog istraživanja pokazano je kako je blok lingvalnog živca uz upotrebu topikalnog klonazepama korelirao s oralnim simptomima. Blokada lingvalnog živca bila je od pomoći u određivanju centralne odnosno periferne skupine bolesnika sa SPU-om, iako poboljšanje simptoma nije doseglo statističku značajnost.

Lopez-Jornet i sur. (26) navodi kako je kontrola parafunkcije guranja jezika na zube uz topikalni lubrikant je značajno smanjila simptome pečenja.

Autogeni trening, psihoterapijska anksiolitička tehnika može dovesti do smanjenja oralne boli, povezane kserostomije te može omogućiti emotivnu rehabilitaciju u ovih bolesnika.

Kenchadze i sur. (27) sugeriraju kako se SPU treba smatrati psihosomatskim problemom te da EEG biofeedback i neurofeedback uz psihoterapiju značajno poboljšavaju simptome u oboljelih od SPU-a.

Rezultati randomiziranih istraživanja pokazuju sljedeće: De Rivera - Campillo i Lopez-Lopez (28) su analizirali učinak različitih načina liječenja u 91 oboljelog od SPU-a te su ustanovili kako su u tri oboljela simptomi prestali spontano nakon pet godina liječenja. Samo je u 42 % oboljelih terapija značajno djelovala na simptome SPU-a i to poboljšanje bi bilo 60 % ako se koristila i psihoterapija. Prosječno trajanje simptoma je bilo 6, 5 godina ( $\pm 2, 5$  godine). Najčešći načini liječenja bili su klorheksidin, oralni benzodijazepini, topikalni klonazepam, protuupalni lijekovi, antidepresivi, antimikotici, vitamini, psihoterapija, salivarni supstituti i topikalni kortikosteroidi. U 41 bolesnika oralni simptomi se nisu poboljšali, u 35 je došlo do djelomičnog poboljšanja, u 12 bolesnika su se pogoršali i u 3 su spontano prestali. Grushka i sur. (29) su 1991. godine napravili pregledni rad na 43 bolesnika oboljela od SPU-a nakon 6 godina i u 23 bolesnika nije bilo promjena, 13 njih je bilo bez simptoma (od čega su simptomi spontano prestali u njih 9), a 7 je navelo djelomično poboljšanje simptoma. Sardella i sur. (30) su izvijestili o rezultatima istraživanja na 53 oboljela od SPU-a i u 26 bolesnika (49 %) nije došlo do promjene u simptomima, dok je u 15 bolesnika (28, 3 %) došlo do poboljšanja, a u 10 bolesnika (18, 9 %) došlo je do pogoršanja simptoma. Simptomi SPU-a su spontano prestali u samo dva oboljela (3, 7 %).

#### 1. 4. SVRHA RADA:

1. ustanoviti učinkovitost akupunkture u oboljelih od sindroma pekućih usta
2. ustanoviti učinkovitost farmakoterapije klonazepamom u oboljelih od sindroma pekućih usta
3. usporediti učinkovitost akupunkture i klonazepama u ovih bolesnika na temelju rezultata skala (LANSS, VAS, MoCa, SF-36, Beck i Hamilton)
4. odrediti neurološke poremećaje u oboljelih od sindroma pekućih usta.

## 2.0. ISPITANICI I POSTUPCI

U ispitivanje je bilo uključeno 60 bolesnika (6 muškaraca i 54 žene) kojima je prema klasifikaciji Međunarodnog Udruženja za Glavobolje iz 2013. godine postavljena dijagnoza primarnog sindroma pekućih usta kao i 20 kontrolnih ispitanika (3 muškarca i 17 žena) koji su liječeni na Klinici za neurologiju zbog tegoba od strane slabinske kralježnice, bez znakova razvoja kronične boli te posljedičnog značajnijeg anksiodepresivnog sindroma, primarnog ili sekundarnog sindroma pekućih usta ili poremećaja trigeminalnog živca.

Dijagnoza primarnog sindroma pekućih usta podrazumijeva idiopatski poremećaj u prvom redu trigeminalnog živca (polineuropatija), odnosno glossofaringealnog živca bez jasnog patomorfološkog uzroka.

Pod pojmom sekundarnog sindroma pekućih usta podrazumijeva se ranije navedeni poremećaj, ali uz verificiran uzrok- hormonalne promjene (poremećaj rada štitnjače, dijabetes), liječenje antihipertenzivima, manjak vitamina B ili željeza, kandidijaza te gastroezofagealni refluks.

Kod uključivanja u ispitivanje posebna pažnja bila je posvećena isključnim kriterijima ( ranije navedene tegobe koje isključuju sekundarni sindrom pekućih usta). Učinjena je kompletna krvna slika, kompletna biokemija, razina serumskog željeza u krvi, hormoni štitnjače, razina vitamina B12 i folne kiseline u krvi, bris usne šupljine na i gljivice te u slučaju gastričkih tegoba pregled gastroenterologa). U slučaju postojanja odstupanja bilo kojeg od navedenih faktora postavljena je dijagnoza sekundarnog sindroma pekućih usta i pacijenti nisu

uključivani u studiju.

Kriteriji za uključivanje u studiju- ispitanici su nakon postavljanja dijagnoze primarnog sindroma pekućih usta, slučajnim odabirom podijeljeni u tri skupine po dvadeset ispitanika kod kojih će se primijeniti terapijaklonazepamom, terapija akupunkturuom i grupa ispitanika bez terapije u svrhu evaluacije učinkovitosti različitih oblika terapije. Četvrtu grupu ispitanika čini 20 kontrolnih ispitanika koje su liječeni na Klinici za neurologiju zbog tegoba od strane slabinske kralježnice, bez znakova razvoja kronične boli te posljedičnog značajnijeg anksiodesivnog sindroma, primarnog ili sekundarnog sindroma pekućih usta ili poremećaja trigeminalnog živca, a kako bi se u početku pokazalo da li postoji razlika u rezultatima učinjenih pretraga između ispitanika kod kojih je verificiran SPU u odnosu na ispitanike kod kojih taj poremećaj nije prisutan. Kod raspodjele bolesnika u skupine, vodilo se računa da one budu po dobi i spolu podjednake.

Kod uključivanja u ispitivanje bolesnici su informirani od strane nadležnog ispitivača te su potpisali informirani pristanak. Kod svakog ispitanika je uzeta anamneza, učinjen je neurološki pregled pri čemu se obratila pažnja na pristunost, lokalizaciju i karakter boli, podatke o prethodnim stomatološkim zahvatima, prečenju u usnoj šupljini, promjeni osjeta okusa, suhoći usta, redovitoj konzumaciji alkohola, prethodnom dugotrajnom stresu u anamnezi, anksiodesivnim tegobama, smetnjama spavanja, o terapiji koju bolesnici uzimaju (antihipertenzivi, antiderpesivi, anksiolitici, analgetici, antipsihotici, inhibitori protonske pumpe, statini) te su učinjene dijagnostičke pretrage.

Od pretraga su kod uključivanja u ispitivanje učinjeni kompletni biokemijski laboratorij, kompletna krvna slika, C reaktivni protein, vrijednosti željeza u serumu te TSH, RTG temporomandibularnog zgloba, kompjuterizirana tomografija/magnetska rezonanca mozga, ultrazvučni prikaz ekstrakranijske i intrakranijske moždane cirkulacije, transkranijaska sonografija moždanog parenhima, vidni i slušni evocirani potencijali, elektroencefalografija, elektromioneurografija-refleks treptaja i analiza tremora.

RTG temporomandibularnih zglobova sa zatvorenim i otvorenim ustaima omogućuje nam prikaz zglobnih struktura u ove dvije pozicije te procjenu mogućih poremećaja istog prema procjeni radiologa.

CT mozga se temelji na sposobnosti različitih tkiva da različito apsorbiraju rentgenske zrake. Primjenom uskog snopa rtg zraka u posebno konstruiranim uređajima kompjuterski se analizira apsorpcija i generira se slika. Prikazuju se horizontalnih presjeci mozga različite debljine (najčešće od 4-12 mm). CT omogućava vizualizaciju sive i bijele tvari, komora, sinusa,



subarahnoidalnih prostora, bulbusa, n. opticus, kostiju, corpus calosum, bazalnih ganglija.

MR mozga je metoda koja se koristi sposobnošću protona da u magnetskom polju rezoniraju pri apsorpciji elektromagnetskog zračenja. Omogućava prikaz u svim presjecima. Kontraindikacije u bolesnika s ugrađenim pace-makerima i metalnim protezama MRI omogućuje vizualizaciju lezija koje se nisu mogle vidjeti na CT-u: demijelinizacijske lezije, patologija stražnje lubanjske jame, kraniocervikalni prijelaz i kralješnična moždina.

Prikaz ekstrakranijske cirkulacije dijeli se na prikaz subklavijalnih arterija, karotidnog stabla i vertebralnih arterija, dok se prikaz intrakranijske cirkulacije dijeli na prikaz Willisovog kruga i VB sliva. Pregled ekstrakranijskog dijela cirkulacije provoditi će se u ležećem položaju sa linearnom sondom od 7.5 MHz na ultrazvučnom duplex aparatu (mogućnost kolorom obojenog i osnaženog dopler prikaza). Sve krvne žile biti će praćene od njihovog najproksimalnijeg dijela (od polazišta iz luka aorte) do najdistalnijeg sondom dostupnog segmenta. Transkranijska dopler sonografija Willisovog kruga i vertebrobazilarnog sliva izvodi se u ležećem položaju pomoću transkranijskog doplera sa sondom od 2 MHz insonacijom kroz temporalni i okcipitalni prozor uobičajenom tehnikom-uz pridržavanje rukom.

Za prikaz moždanog parenhima metodom transkranijske dopler sonografije služimo se sondom od 2,5 MHz (sektorska sonda) koju prislonimo na temporalni prozor za prikaz žila Willisovog kruga, odnosno subokcipitalno za prikaz VB sliva.. Pomakom sonde u prostoru usmjeravamo ultrazvučni snop u smjeru pojedinih struktura. U ovom ispitivanju promatrane su strukture bazalnih ganglija (substantia nigra, nucleus ruber, nuclei raphe) te je prema standardiziranom protokolu procjenjivana njihova ehogenost.

Evocirani potencijali su male promjene električne aktivnosti koje nastaju na osjetne podražaje Registriraju se na skalpu pomoću kompjutorizirane metode usrednjavanja kojom se potencijali pojačavaju. U ovoj studiji korišteni su vidni i slušni evocirani potencijali koji nam daju informaciju o funkcioniranju vidnog i slušnog puta na svim njihovim razinama.

Elektromioneurografija (EMNG) snima aktivnost u mirovanju i pri voljnoj kontrakciji mišića te funkciju živaca. Potencijal je rezultanta aktivnosti mišićnih vlakana, njihovom sumacijom dolazi do potencijala motorne jedinice koji se registrira za vrijeme voljne aktivnosti. Određuje se amplituda, trajanje (širina) i broj faza odgovora. Amplituda je to veća što je veći broj mišićnih vlakana u motornoj jedinici U mirovanju normalnom EMG-u nema električne aktivnosti - električna tišina Tijekom manje voljne kontrakcije aktiviraju se pojedine motorne jedinice, kod snažne kontrakcije aktivira se mnogo motornih jedinica. EMG se koristi za razlikovanje miogenih od neurogenih oštećenja Bolesti mišića: smanjenje amplitude i trajanja mišićne kontrakcije. Bolesti živaca: porast, proširenje i desinkronizacija potencijala- polifazija ,

denervirana mišićna vlakna – fibrilacija. Elektroneurografija (ENG) mjerenje motoričke i osjetne brzine provodljivosti živaca. EMG analiza tremora je metoda kojom se mjeri frekvencija nevoljnih pokreta, EMNG refleks treptaja je metoda kojom se stimulirajući 1. granu trigeminalnog živca kao aferentni dio luka, mjeri odgovor u inervacijskom području n. facialis kao eferentnog kraka refleksnog luka (klinički treptaj gornjeg kapka na stimuliranoj strani).

Elektroencefalografija (EEG) je metoda kojom se registrira odvođenje i registracija promjena potencijala koji nastaju bioelektričkom aktivnošću mozga pomoću skalp elektroda. Valovi se razlikuju prema frekvenciji, amplitudi, raspodjeli i učestalosti. Alfa valovi osnovni ritam mozga u mirovanju. Beta valovi u psihičkoj napetosti ili pri intoksikacijama. Theta valovi u djece, u odraslih povremeno iznad temporalnih regija označavaju granični nalaz. Delta valovi uvijek patološki u budnom stanju. Paroksizmalna izbijanja ukazuju na epileptogenost.

Statistička analiza je napravljena uz pomoć Studentova t testa i logističke regresijske analize te su vrijednosti manje od 5 ( $p < 0,05$ ) smatrane statistički znakovitima.

Ispitanici su kod ulaska u ispitivanje prije dobivanja bilo koje od terapija (klonazepam, akupunktura, kontrolna skupina) ispunili upitnike vizuelna analogna skala boli-VAS, Lanssova skala, MoCa, SF-36, Hamiltonova skala, Beckova skala. Iste upitnike su ispunili i nakon završetka bilo koje od terapija.

Vizualno-analogni skala (VAS) najčešće je u uporabi. Od bolesnika se traži da na 10 centimetara dugoj crti označi mjesto koje odgovara jačini njegove boli, nakon čega se s druge strane milimetarske ljestvice očita VAS zbroj. Pritom 0 označava da nema boli, a 10 najjaču moguću bol. Ako je VAS zbroj 0 - 3, jačina boli ne zahtijeva analgetsku terapiju. Ponavljanje procjene u pravilnim vremenskim razmacima daje nam informaciju da li je terapija učinkovita ili je potrebno korigirati analgetsku terapiju.

Prema zdravstvenoj anketi Short form 36 (SF 36) kroz pitanja i ponuđene odgovore koji se zaokružuju procjenjivala se kvaliteta života u različitim domenama: vitalnost, funkcioniranje u svakodnevnim aktivnostima, ukupni doživljaj vlastitog zdravlja, prisutnost boli, razina fizičkog funkcioniranja, razina emocionalnog funkcioniranja, razina socijalnog funkcioniranja, mentalno zdravlje. Ukupan zbroj bodova na ljestvici je 100. Broj 0 je minimalno funkcioniranje u svakodnevnom životu kao posljedica bolesti koja se ispituje dok broj 100 predstavlja uredno funkcioniranje u svakodnevnom životu.

Hamiltonova ocjenska skala za depresiju (engl. Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) jedna je od najpoznatijih standardiziranih ocjenskih ljestvica kojima se procjenjuje izraženost depresivnih simptoma ili težina depresivne epizode (kvantificira se težina depresije). Ova

ljestvica (skala) se sastoji od 17 čestica koje se ocjenjuju od 0 do 4 (0 = ne postoji, 4 = značajno izražen) a primjenjuje se kao klinički intervju: Depresivno raspoloženje (tuga, beznadnost, bespomoćnost, bezvrijednost), Osjećaj krivnje, Samoubilački porivi, Smetnje usnivanja, Smetnje spavanja (prosnivanja), Jutarnje smetnje spavanja, Rad i aktivnost, Usporenost (psihomotorna inhibicija), Agitacija, Anksioznost – psihička (psihički strah), Anksioznost – somatska (tjelesni strah), Gastrointestinalni simptomi, Opći tjelesni simptomi, Genitalni simptomi (kao što je gubitak libida, menstrualni poremećaji), Hipohondrijski simptomi, Gubitak tjelesne težine, Uvid u bolest. Interpretacija rezultata: F32.0 Blaga depresija – zbroj bodova manji od 18, F32.1 Umjereno teška depresivna epizoda – zbroj bodova između 18 i 25, F32.2 Teška depresivna epizoda – zbroj bodova veći od 25.

Beckova skala depresije (BDI) koristi se za procjenu depresivnih simptoma u odraslih. Uključuje listu od 21 simptoma gdje se intenzitet simptoma procjenjuje na skali od 0 do 3. Tvrdnje se odnose na osjećaj promašenosti, krivnje, iritabilnosti, teškoće spavanja, gubitak apetita. Bodovanje: 5-9 bez depresije ili minimalna depresija, 10-18 niska ili umjerna, 19-29 umjerena ili teška i 30-63 teška depresija.

Za utvrđivanje postojanja neuropatske boli koristi se LANSS skala (engleski: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale) za ocjenu neuropatskih simptoma i znakova koja također mjeri i jačinu bola i analizira njegovu kvalitetu - utvrđuje postojanje vodećih simptoma neuropatije alodinije i hiperpatije.

MoCa (Montreal Cognitive Assessment test) pruža mogućnost da se ključne kognitivne funkcije ocjene na jednostavan i brz način. Kroz upitnik se procjenjuje kognitivna funkcija u području: vizuospacijalnih vještina, imenovanja, pamćenja, pažnje, jezik, apstraktno mišljenje i odgođeno prisjećanje, orijentacija.

### **3.0.REZULTATI**

Iz demografskih podataka se može primjetiti da se sindrom pekućih usta javlja najčešće u žena i to posebno u menopauzi ili nakon nje. Sindrom se klinički prezentirao pečenjem u određenom području usne šupljine te može biti praćen promjenom okusa te suhoćom usta ( $p < 0,05$ ). Stresogeni čimbenici poput pušenja ili konzumacije alkohola nisu se pokazali značajno zastupljeni u ovih bolesnika ( $p > 0,05$ ). Prethodni stomatološki zahvati, protrahirani stres u osobnoj anamnezi, anksio depresivne tegobe te smetnje spavanja pokazali su se povezanima sa sindromom pekućih usta ( $p < 0,05$ ) (Tablica 1 i 2).

**Tablica 1. Prikaz osnovnih demografskih podataka za ispitivane skupine.**

	<b>Akupunktura</b>	<b>Klonazepam</b>	<b>Kontrole SPU</b>	<b>Kontrole bez SPU</b>
<b>Dob (godine±SD)</b>	66,7±12	63,2±14	64,3±11	61,5±15
<b>Spol (muškarci/žene)</b>	2/18	2/18	2/18	3/17
<b>Prethodni stomatološki zahvati</b>	7*	6*	8*	1
<b>Pečenje u usnoj šupljini</b>	20*	20*	20*	0
<b>Promjena okusa u usnoj šupljini</b>	6*	5*	4*	0
<b>Suhoća usta</b>	13*	11*	12*	0
<b>Pušenje</b>	3	2	4	5
<b>Redovita konzumacija</b>	1	2	1	2

<b>alkohola</b>				
<b>Prethodni stres u anamnezi</b>	17*	18*	18*	2
<b>Anksiodesivne tegobe</b>	20*	20*	20*	3
<b>Smetnje spavanja</b>	15*	17*	15*	4

\*p<0,05

U terapiji koju su uzimali bolesnici sa sindromom pekućih usta može se uočiti povećano uzimanje anksiolitika te analgetika zbog ranije navedenih tegoba u smislu pečenja, anksiodesivnih tegoba i smetnji spavanja (p<0,05), dok ostali lijekovi nisu bili značajnije zastupljeni u terapiji (p>0,05 (Tablica 2).

**Tablica 2. Prikaz lijekova koji su ispitanici uzimali prije ulaska u istraživanje.**

	<b>Akupunktura</b>	<b>Klonazepam</b>	<b>Kontrole SPU</b>	<b>Kontrole bez SPU</b>
<b>TERAPIJA</b>				
Antihipertenziv	5	4	3	5
Antidesiv	1	2	2	0
Anksiolitik	10*	11*	12*	4
Analgetik	9*	8*	7*	17
Antipsihotik	1	0	1	0
Inhibitor protonske pumpe	3	3	4	5
Statin	4	3	2	4

\*p<0,05 Također je u ispitanika ispitivana bolnost mišića masetera te mišića u području glave i vrata te temporomandibularnog zgloba koji su se pokazali statistički značajno zastupljeni u ispitivanoj populaciji (p<0,05), dok je bolnost u području pterygoidnog mišića bila slabo zastupljena u ispitivanoj populaciji (p>0,05). Također se ispitivala i pokretljivost u području TM zgloba koja je najčešće bila jednostrana i na strani disfunkcije TM zgloba (p<0,05) (Tablica 3).

**Tablica 3. Prikaz lokalizacije boli po mišićima žvakačima i kliničkih znakova disfunkcije temporomandibularnog zgloba.**

<b>BOL</b>	<b>Akupunktura</b>	<b>Klonazepam</b>	<b>Kontrole SPU</b>	<b>Kontrole bez SPU</b>
Područje m. massetera	5*	5*	6*	0
Područje glave i vrata	7*	6*	7*	1
Područje m.pterygoideusa	2*	3*	1*	0
Područje TM zgloba	5*	4*	5*	1
<b>PRISUTNOST ZVUKA PRI OTVARANJU I ZATVARANJU MANDIBULE</b>				
Obostrano	3*	4*	5*	0
Jednostrano	5*	3*	4*	1
Ograničenje pokreta na strani disfunkcije TM zgloba	5*	4*	5*	0

\*p<0,05

Prije uključivanja bolesnika sa sindromom pekućih usta u ispitnu skupinu napravljeni su laboratorijski nalazi kompletne krvne slike, uree, kreatinina, jetrenih enzima te C-reaktivnog proteina te nije nađeno znakova anemije, bubrežne i jetrene disfunkcije odnosno znakova upale (Tablica 4).

**Tablica 4. Prikaz laboratorijskih nalaza u ispitivanoj populaciji.**

<b>LABORATOR IJSKI NALAZI</b>	<b>Akupunktura</b>	<b>Klonazepam</b>	<b>Kontrole SPU</b>	<b>Kontrole bez SPU</b>
KKS normalne vrijednosti	20	20	20	19
Hepatogram-normalne vrijednosti	19	20	19	17
Kreatinin-normalne vrijednosti	20	19	20	17
CRP- normalne vrijednosti	20	19	19	18

\* $p < 0,05$

Kompjuterizina tomografija mozga je u najvećem broju slučajeva pokazala uredan nalaz, dok su u ostalim slučajevima najčešće nađene kronične vaskularne promjene, podjednako za sve skupine ispitanika ( $p > 0,05$ ). Nalaz CDFI u najvećem broju slučajeva također pokazao uredan nalaz uz nešto manji broj aterosklerotskih promjena krvnih žila glave i vrata (Tablica 5). Radiološki nalaz temporomandibularnih zglobova pokazao je statistički značajan broj disfunkcija u nalazima ( $p < 0,05$ ), dok je elektroencefalogram u malom broju slučajeva pokazao patološki nalaz, podjednak za sve skupine ispitanika ( $p > 0,05$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5. Prikaz rezultata neuroradiološkog prikaza moždanog parenhima (CT/MR mozga), RTG temporomandibularnog zgloba, ultrazvučnog prikaza krvnih žila glave i**

**vrata (CDFI) te moždane aktivnosti (EEG).**

	<b>Akupunktura</b>	<b>Klonazepam</b>	<b>Kontrole SPU</b>	<b>Kontrole bez SPU</b>
<b>CT/MR mozga</b>				
Normalne vrijednosti	12	13	14	15
Vaskularne promjene	7	6	7	5
Tumor pontocerebelarnog kuta	1	0	0	0
<b>RTG TM zgloba</b>				
Uredan nalaz	13	12	12	19
Disfunkcija	7*	8*	8*	1
<b>CDFI</b>				
Normalni nalaz	10	12	11	12
Stenoza niskog stupnja	5	5	5	6
Umjerena stenoza	4	3	3	2
Značajna stenoza	1	0	1	0
<b>EEG</b>				
Normalni nalaz	13	14	14	15
Difuzni poremećaji ritma	5	4	5	4
Paroksizmalna izbijanja	2	2	1	1

\*p<0,05

U Tablici 6. prikazani su rezultati ispitivanja moždanog parenhima na razini ponsa i mezencefalona. Vidljiva je značajna pojavnost hipoehogenosti nuclei raphe, hiperehogenosti nucleus rubera te hipoehogenosti substantiae nigrae (p<0,05).



**Tablica 6. Prikaz rezultata transkranijskog ultrazvučnog prikaza (TCCD) moždanog parenhima.**

TCCD	Akupunktura	Klonazepam	Kontrole SPU	Kontrole bez SPU
Substantia nigra uredan nalaz	7*	8*	6*	13
Substantia nigra hiperehogenost	4	2	4	3
Substantia nigra hipoehogenost	9*	10*	10*	3
Nucleus ruber uredan nalaz	11*	10*	11*	15
Nucleus ruber hipoehogenost	1	2	0	2
Nucleus ruber hiperehogenost	8*	8*	9*	3
Nuclei raphe uredan nalaz	9*	9*	7*	16
Nuclei raphe hipoehogenost	10*	9*	11*	4
Nuclei raphe hiperehogenost	1	2	2	0

\* $p < 0,05$

U Tablici 7. prikazani su rezultati neurofizioloških ispitivanja. U rezultatima vidnih evociranih potencijala nije nađeno značajnijih odstupanja od normale, analizom tremora također nije nađeno značajnijih odstupanja od normalnih vrijednosti ( $p > 0,05$ ), dok su u rezultatima slušnih evociranih potencijala te elektromiografskih (EMNG) refleksa treptaja zabilježeni rezultati koji ukazuju na disfunkciju u inervacijskom području n trigeminusa. Zabilježena je statistički značajna pojavnost disfunkcije u EMNG-u refleksu treptaja uz promjenu habituacije R2 komponente i pozitivnu R3 komponentu, također je u vrijednostima V-R latence u BAERU zabilježeno produljenje latence ( $p < 0,05$ ).

**Tablica 7. Prikaz rezultata testiranja funkcije vidnog živca (VEP), analize tremora, statoakustičnog aparata (BAER), te radioloških pretraga TM zgloba.**

	<b>Akupunktura</b>	<b>Klonazepam</b>	<b>Kontrole SPU</b>	<b>Kontrole bez SPU</b>
<b>VEP</b>				
Uredan nalaz	17	18	17	16
Disfunkcija prekjazmalno	3	2	3	4
<b>ANALIZA TREMORA</b>				
Uredan nalaz	13	13	14	14
Fiziološki tremor	4	3	3	4
Ekstrapiramidni tremor	3	4	3	2
<b>BAER</b>				
Normalan nalaz	7*	6*	7*	17
Porast V-R latence	13*	14*	13*	3
V-R latenca (srednja vrijednost±SD msec)	6,53±0,55	6,72±0,31	6,68±0,48	5,84±0,21
<b>EMNG refleks treptaja</b>				
Normalan nalaz	4*	3*	3*	18
Disfunkcija	16*	17*	17*	1
Jednostrana disfunkcija	3	4	4	1
Disfunkcija na strani SPU	2	1	2	0
Disfunkcija kontralateralno strani SPU	3	2	2	0
Promjena habituacije R2 komponente	10*	9*	10*	1

Pozitivna R3 komponenta	11*	12*	12*	1
-------------------------	-----	-----	-----	---

\*p<0,05

U Tablici 8. prikazane su vrijednosti skala boli (vizualna analogna skala boli, Lanssova ljestvica neuropatske boli), skala za mjerenje depresije (Beckova i Hamiltonova skala) te skale za mjerenje kvalitete života (SF 36) i skale za mjerenje kognitivnih funkcija (MoCA). U skupinama ispitanika koji su primili terapiju akupunkturom te terapiju Klonazepamom došlo je do statistički značajne regresije boli, kao i do regresije anksiodepresivnih tegoba i poboljšanja kvalitete života ( $p < 0,05$ ), dok kod kognitivnih funkcija nije došlo do statistički značajnijih promjena ( $p > 0,05$ ). U kontrolnoj skupini na početku i na kraju mjerenja vrijednosti nisu statistički značajno odstupale ( $p > 0,05$ ).

**Tablica 8. Prikaz vrijednosti skala boli (VAS, LANSS), depresije (Beckova i Hamiltonova skala), kvalitete života (SF 36) te kognitivnih funkcija (MoCA) za sve ispitivane skupine na početku i kraju ispitivanja.**

	Prije akupunkture	Poslije akupunkture	Prije terapije klonazepamom	Poslije terapije klonazepamom	Kontrole SPU na početku	Kontrole SPU nakon mjesec dana
<b>Vizualna analogna skala boli</b>	7±3,1	4±3,3*	6±4,2	3±2,1*	6±3,8	6±4,1
<b>Beckova skala depresije</b>	20±5,1	15±4,1*	21±4,8	14±3,7*	21±6,3	20±7,1
<b>Hamiltonova skala depresije</b>	14±4,3	9±5,1*	15±4,2	8±4,7*	15±5,1	8±4,9
<b>Lanssova ljestvica neuropatske boli</b>	15.5±2.8	9±2.2*	14.2±3.1	8±1.8*	15±4,1	14±7,2
<b>SF 36</b>	71.6±4.5	85.6±5.2*	73.4±5.2	86±4.7*	72±5,1	71±4,8

MoCA	27±2	28±1	28±2	28±2	28±2	28±2
------	------	------	------	------	------	------

U skupinama ispitanika koji su primili terapiju akupunkturu te terapiju klonazepamom došlo je do statistički značajne regresije boli, kao i do regresije anksiodepresivnih tegoba i poboljšanja kvalitete života ( $p < 0,05$ ), dok kod kognitivnih funkcija nije došlo do statistički značajnijih promjena ( $p > 0,05$ ). U kontrolnoj skupini na početku i na kraju mjerenja vrijednosti nisu statistički značajno odstupale ( $p > 0,05$ ).

## 4.0.RASPRAVA

### 4. 1. POVEZANOST SINDROMA PEKUĆIH USTA I NEUROLOŠKIH POREMEĆAJA

U ispitivanje su bili uključeni ispitanici kojima je prema ICHD klasifikaciji iz 2013. godine postavljena dijagnoza primarnog sindroma pekućih usta, a što podrazumijeva idiopatski poremećaj u prvom redu trigeminalnog živca (polineuropatija), donosno glossofaringealnog živca bez jasnog patomorfološkog uzroka. Pod pojmom sekundarnog sindroma pekućih usta podrazumijeva se ranije navedeni poremećaj, ali uz verificiran uzrok - hormonalne promjene (poremećaj rada štitnjače, dijabetes), alergije na hranu ili dentalne materijale, u sklopu autoimunih bolesti (Sjorgen), antihipertenzivima, manjkom vitamina B ili željeza, infekcijom usne šupljine (gljivice), gastroezofagealni refluks i druge bolesti. Kod uključivanja u ispitivanje posebna pozornost bila je posvećena isključenju ranije navedenih tegoba kako bi skupina ispitanika bila što homogenija i kako bi se promatrali samo oni ispitanici kod kojih se radi o primarnom sindromu pekućih usta. Može se zamijetiti iz navedenih rezultata da u našoj studiji nije bilo bolesnika sa šećernom bolešću, anemijom, hipovitaminozom, poremećajem rada štitnjače, upalnim promjenama paranazalnih sinusa, gastroenterološkim poremećajima i svim drugim uzrocima sekundarnog sindroma pekućih usta. Kako bismo mogli komentirati demografske podatke za ispitivanu skupinu sa sindromom pekućih usta, te pojavnost različitih parametara u navedenoj populaciji, u studiju smo uključili i 20 kontrolnih ispitanika koji su liječeni na Klinici za neurologiju zbog tegoba slabinske kralježnice, bez znakova razvoja kronične boli te posljedičnoga značajnijeg anksiodepresivnog sindroma, kao i simptoma primarnog ili sekundarnog sindroma pekućih usta ili poremećaja trigeminalnog živca.

Vodeći simptomi bili su zbog trodijelnog (trigeminalnog) živca, no zamijećeni su i simptomi jezičnoždrijelnog (glossofaringealnog) živca. Kako smo ranije spomenuli

jezičnoždrijelni živac je izrazito mješovit živac, te sadrži osjetna vlakna što prenose podražaje iz sluznice jezika i ždrijela, i motorička vlakna što inerviraju mišiće ždrijela i stražnjeg dijela jezika. Parasimpatička vlakna glosofaringealnog živca inerviraju žlijezde u sluznici ždrijela i podušne žlijezde, a senzorička vlakna nose okusne podražaje iz stražnje trećine jezika. Trodijelni živac mješoviti je živac, čini ga portio major (osjetni dio) i portio minor (motorički dio). Sastoji se od 3 grane - živca oka (nervus ophthalmicus) - ima osjetna vlakna kojima inervira gornju trećinu lica i prateće strukture (jabučicu i spojnicu oka, dio sluznice nosa, sluznicu paranazalnih sinusa, te kožu čela i gornje vjeđe), živca gornje čeljusti (nervus maxillaris) - ima osjetna vlakna kojima inervira srednji dio lica i prateće strukture (gornje zube, dio nosne šupljine i kože nosa, gornju usnu i donju vjeđu) te živca donje čeljusti, nervus mandibularis - i motorički korijen, portio minor (žvačni mišići); osjetna vlakna inerviraju donju trećinu lica i prateće strukture (prednji dio jezika, zube donje čeljusti, sluznicu obraza, dno usne šupljine, kožu brade). Na temelju istraživanja okusa/boli neki vjeruju kako je sindrom pekućih usta klinička manifestacija oštećenja okusa na kordi timpani s posljedičnim oslobađanjem inhibicije glosofaringealnog živca (fantomski okus, promjene u osjetu dodira i boli) i trigeminalnog živca (dodir, bol) te suhoća usta uslijed smanjene aktivnosti žlijezda slinovnica.

Danas se sve više istražuje teorija da u oboljelih od sindroma pekućih usta postoji neurološki poremećaj koji se manifestira na periferiji (oštećenje nV i n IX), dok se centralni neurološki poremećaj još ispituje (smanjena funkcija dopamina i serotonina u modulaciji osjetnih puteva). Istraživanja na temelju pozitronske emisijske tomografije (PET) pokazuju hipofunkciju dopaminergičkog sustava unutar bazalnih ganglija, a posebno u području putamena ovih bolesnika. Na temelju proučavanja refleksa treptaja i kvantitativnih osjetnih testova u bolesnika sa SPU-om otkrilo se kako postoje podgrupe ovih bolesnika. Naime u oko jedne petine ispitanika ustanovila se trigeminalna neuropatija ili patologija moždanog debla, a u drugoj petini oboljelih od SPU-a ustanovila se povećana podražljivost refleksa treptaja.

Unutar orofacijalnog područja snimke refleksa moždanog debla (masseter, refleks treptaja i tihi period masetera) omogućavaju dodatne dijagnostičke metode kako bi se upotpunila rutinska elektromiografska (EMNG) ispitivanja sustava trigeminusa uz istraživanje tri glavne grane trigeminusa, facijalnog živca i njegove grane u moždanom deblu, snimanje refleksa treptaja koje daje mogućnost istraživanja ekscitabilnosti refleksa, tj. testiranjem njegove priviknutosti koja je pod inhibitornom kontrolom silaznoga nigrostrijatalnog dijela. Sistematska analiza refleksa masetera, refleksa treptaja i njegove priviknutosti u bolesnika sa primarnim SPU-om otkrila je karakteristične poremećaje unutar sustava velikih vlakana

trigeminusa u njihovih centralnih sveza (5). Oko 20 % klinički dijagnosticiranih primarnih SPU-a spada u podgrupu koja ima supkliničke, neurofiziološki evidentne lezije trigeminalnog sustava koje mogu biti locirane unutar perifernih živaca (lingvalni, mandibularni ili cijeli trigeminalni živac) ili pak unutar moždanog debla. Lezije živčanog sustava obično su unilateralne, ali s vremenom se šire bilateralno u vidu simptoma pečenja. Druga skupina od

25 - 36 % primarnih SPU-a pokazuje znakove smanjene inhibicije refleksa treptaja na način odsutne ili nedostatne priviknutosti refleksa, kada se stimulira supraorbitalna distribucija živca izvan područja simptomatskog infraorbitalnog trigeminalnog živca. Takav nalaz može ukazivati na defekt unutar descendentnoga dopaminergičkog inhibitorynog sistema budući da se gubitak priviknutosti događa i u Parkinsonovoj bolesti uslijed deficijentne inhibicije moždanog debla vezano uz dopamin (6).

Anksioznost i depresija mogu pridonijeti simptomima pečenja, ali još je uvijek nepoznato je li kronična bol dovela do psihološkog poremećaja ili je psihološki poremećaj prethodio kroničnoj boli (1). Rezultati istraživanja Khan i sur. (2) pokazuju kako oboljeli od SPU-a imaju moždanu aktivnost sličnu oboljelima od drugih neuropatskih bolnih stanja što opet potvrđuje kako je SPU posljedica neuropatskog poremećaja. Iz naših rezultata može se zamijetiti da se kao i u prethodnim radovima sindrom pekućih usta javlja najčešće u bolesnica u menopauzi ili postmenopauzi koje su bile izložene dugotrajnom stresu te se kao patomorfološki mehanizam predlaže poremećaj regulacije na razini hipotalamus-hipofizna-nadbubrežna žlijezda koji rezultira povećanim lučenjem steroida uz posljedično difuzno oštećenje aferentnih vlakana odgovornih za osjet. Također su naši rezultati pokazali da u jednom broju bolesnika može nakon stomatološkog zahvata doći do aktivacije centralnih mehanizama senzitivacije i do razvoja simptoma iz okvira sindroma pekućih usta. Također u prilog ranije navedenih promjena u regulaciji neurotransmiterskih sustava dugotrajnim lučenjem stresogenih hormona idu i promjene verificirane na transkranijском ultrazvučnom prikazu struktura u području ponsa i mezencefalona, a koje upravo mogu biti uzrokom promjena u funkcioniranju neurotransmiterskih sustava (dopaminergički nigrostrijatalni i mezolimbčki sustav-dominantno razvoj anksiodepresivne problematike, te silazni serotoninerški i noradrenerški putevi odgovorni za poremećaj u kontrolni bolnih impulsa, negativnu neuroplastičnost i mehanizme centralne senzitivacije i razvoj kronične boli). U prilog toj činjenici idu i podaci o korištenju lijekova, u populaciji ispitanika sa sindromom pekućih usta

dominiraju psihoaktivni lijekovi (centralno djelovanje na ranije navedene neurotransmitterske sustave), dok u ispitivanoj populaciji bez sindroma pekućih usta dominiraju analgetici (modulacija boli, dominantno periferna).

U rezultatima EMNG refleksa treptaja te BAER-a mogu se uočiti razlike u pojedinim komponentama koje ukazuju na perifernu, odnosno na centralnu disfunkciju ranije navedenih živaca, u prvom redu trodijelnog živca.

Mendak-Ziółko i sur. (31) su na temelju logističke regresije ustanovili kako su tri čimbenika važna u oboljelih od SPU-a: vrijednosti više od 39  $\mu$ V za amplitudu pozitivnog vrha potencijala koji je potaknut stimuliranjem trigeminalnog živca na lijevoj strani (P2-L); vrijednost iznad 5.96 ms za latenciju vala V evociranih moždanih potencijala moždanog debla na desnoj strani (V-R); i vrijednosti iznad 2.35 ms za latenciju osjetnog odgovora ulnarnog živca. Ti su rezultati u skladu s našim rezultatima.

Forrsell je 2002. godine (32) izvijestio kako se oboljele od SPU-a može podijeliti u četiri različite kategorije: (1) Rezultati refleksa treptaja su ukazivali na patologiju moždanog debla ili perifernu trigeminalnu neuropatiju u 10 bolesnika (19 %). U većini slučajeva, poremećaj refleksa treptaja je ustvari predstavljao supkliničke promjene na trigeminalnom sistemu. (2) Povećana ekscitabilnost refleksa treptaja ustanovljena je u obliku manjkave habituacije R2 komponente refleksa treptaja u 11 (21 %) bolesnika sa SPU-om. Dvoje tih bolesnika pokazalo je i alodiniju na toplo. (3) Jedan ili više osjetnih pragova bilo je poremećeno ukazuju i na poremećaj tankih vlakana u 35 pacijenata (76 %) od ukupno 46 testiranih bolesnika. Trideset tri bolesnika pokazivalo je hipoesteziju. (4) Samo je pet bolesnika imalo normalan nalaz u oba testa. Jaaskelainen je 1997. godine (33) ispitivao refleks treptaja na način stimulacije supraorbitalnog živca s posebnom pažnjom na pojavu boli koja je povezana s R3 komponentama i habituaciju R2 komponente. U istraživanje je bilo uključeno 11 oboljelih od SPU-a i 10 zdravih kontrolnih ispitanika. Motorna funkcija trigeminalnog živca određena je uz pomoć snimanja refleksa čeljusti i s elektromiografskim ispitivanjem mišića lica i žvakača u bolesnika u kojih je bio poremećen refleks treptaja. Refleks čeljusti, latencija komponenti refleksa treptaja i elektromiografsko ispitivanje mišića lica i žvakača bili su normalni u svih ispitanika. Kao skupina, oboljeli od SPU-a imali su znakovito više pragove za podražaje taktilne R 1 komponente refleksa treptaja u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Na stimulaciju koja je bila non-noxious oboljeli od SPU-a imali su češće R3 komponente koje su bile povezane s boli u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Uz to, četiri bolesnika sa SPU-om imala su poremećenu

habitaciju R2 komponente. U dvoje tih bolesnika nalazi su bili segmentalni, odnosno jednostrani te su koincidirali sa stranom na kojoj su se javljali simptomi pečenja. Poremećaj refleksa treptaja bio je povezan s duljim trajanjem bolesti.

Rezultati tog istraživanja pokazuju znakovite razlike u povećanju latencije V-R kao i disfunkcije refleksa treptaja na strani simptoma pečenja, kao i na kontralateralnoj strani od simptoma pečenja te poremećenu habituaciju R2 i pozitivne R3 komponente u bolesnika sa sindromom pekućih usta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Stoga možemo zaključiti kako je sindrom pekućih usta neuropatsko stanje koje se manifestira simptomima pečenja u usnoj šupljini, ali koje je heterogeno s obzirom na neurološku patologiju koja je u podlozi samog sindroma pekućih usta.

Ovo istraživanje pokazuje, kao i ranija istraživanja, kako je klonazepam djelotvoran u oboljelih od sindroma pekućih usta (16, 34, 35, 36, 37), a isto tako i akupunktura, što je također u skladu s rezultatima ranijih istraživanja (25, 30, 38, 39, 40). Do sada nije bilo istraživanja koja bi usporedila djelotvornost akupunkture i klonazepama u oboljelih od sindroma pekućih usta tako da ovo istraživanje pokazujući ravnopravnost ove dvije metode otvara nove mogućnosti u liječenju bolesnika sa sindromom pekućih usta.

Dokazi koji su navedeni u literaturi na temelju senzitivnih, kvantitativnih i objektivnih dijagnostičkih i radioloških tehnika snimanja ukazuju kako većina oboljelih od SPU-a pati od neuropatske boli. Ipak, čak i kada se primijene striktni dijagnostički kriteriji (IHS 2004) (41), stanje ostaje heterogeno nakon kliničkih ispitivanja. Klinički, tipični primarni SPU-a mogu biti posljedica nekoliko različitih tipova lezija, odnosno disfunkcije duže neuroakse. Čista fokalna periferna neuropatija vlakana malog promjera, supklinička neuropatija trigeminusa i njegovih donjih trigeminalnih grana, kao i centralna bol uslijed promjena u središnjem živčanom sustavu mogu imati kao posljedicu slična klinički bolna stanja koja se manifestiraju boli poput pečenja. Patofiziološke promjene unutar živčanog sustava koje su u podlozi SPU-a ne mogu se dijagnosticirati bez testova, niti se mogu tri podskupine primarnog SPU-a razlikovati samo na temelju kliničkog nalaza.

Budući da je primarni SPU supkliničko neuropatsko stanje bez očite povijesti bolesti o traumi ili bolesti somatosenzornog sistema i raspodjela bolnih simptoma ne slijedi klasične neuroanatomske puteve, unatoč svim laboratorijskim dokazima ne ispunjava nedavno revidirane kriterije definitivne neuropatske boli (42). Ta kontradikcija sugerira kako se trenutna definicija neuropatske boli treba revidirati: dajući više neovisne težine na



abnormalne laboratorijske testove i uzimajući u obzir moguće širenje simptoma i znakova izvan originalno oštećene teritorije živca (43) uslijed neuroplastičnih promjena koje nastaju na središnjem živčanom sustavu nakon ozljede perifernog živca. Poremećaj primarnih bazalnih ganglija može objasniti mnoge nalaze koji se ustanove u „centralnom“ podtipu SPU-a zajedno s neurofiziološkim i neurotransmitterskim znakovima na PET-u u smislu poremećaja funkcije dopaminergičkog sistema u strijatumu, čak i intraoralnu, bilateralnu raspodjelu simptoma.

Prilično uvjerljivi trenutačni dokazi o ulozi neuropatije malih vlakana u patofiziologiji primarnog SPU-a ukazuju na potrebu daljnjih istraživanja. Nepoznato je jesu li lezije vlakana malog promjera žarišne (intraoralne) ili dio raširenije (i supkliničke) periferne neuropatije malih vlakana. Uz to, nema sistematskih istraživanja u primarnom SPU-u koje evaluiraju mnoge moguće uzročne faktore periferne neuropatije malih vlakana (43).

#### 4. 2. POVEZANOST SINDROMA PEKUĆIH USTA I POREMEĆAJA TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA

U postojećoj publiciranoj literaturi nema velikog broja istraživanja koji povezuju, odnosno negiraju povezanost temporomandibularnih poremećaja i sindroma pekućih usta. Corsallini i sur. (44) navode kako je moguće da se iste neurološke promjene koje su ustanovljene u SPU-u mogu naći i u parafunkcijskim navikama, odnosno glavnom uzročniku temporomandibularnih poremećaja. Naime isti autori (44) navode kako je SPU posljedica poremećaja vezanog uz nigrostrijatalni dopaminergički sustav pri čemu je zahvaćena nociceptivna regulacija što dovodi do kompletnog gubitka inhibicije trigeminalnog sustava. Taj poremećaj bi se sastojao od osjetne i motorne hiperfunkcije koja dovodi do hiperfunkcije mišića žvakača te početka poremećaja TMZ-a. Postoji i druga teorija po kojoj se u oboljelih od SPU-a s TMZ poremećajima ustanovi preopterećenost žvačnog sistema: anksioznost i nemir se često ustanove na temelju anamneze, ali i inspekcijom kvržica zuba. Corsalini i sur. (44) su izvijestili kako 65, 9 % bolesnika sa SPU-om ima znakove i simptome vezane uz TMZ te da je 72, 7 % oboljelih od SPU-a ima parafunkcijske navike. Većina bolesnika sa SPU-om ima miofascijalnu bol i unutrašnje poremećaje unutar TMZ-a. Postojala je znakovita povezanost između SPU-a i TMZ-a. Da Silva i sur. (45) evaluirali su 82 bolesnika s kroničnom orofacijalnom boli te su ustanovili kako su ti pacijenti imali često temporomandibularne poremećaje i bol tijekom palpiranja glave i vrata. Da Silva i sur. (45) izvijestili su kako je poremećaj TMZ bila uobičajena

sekundarna dijagnoza u oboljelih od trigeminalne neuralgije. Tako da povezanost s drugim kroničnim neuropatskim bolovima može uključivati centralnu senzitivizaciju, neurogenu upalu i perifernu aktivaciju mišića trigeminalnog kompleksa.

Goulet i sur. (46) izvijestili su kako je u 2 % oboljelih od SPU-a potreban gnatološki pristup. Svensson i Kaaber (47) ustanovili su višu učestalost boli/slabosti mišića žvakača, mišića vrata, ramena i suprahoidnih mišića u oboljelih od SPU-a u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ipak, Mendiak-Ziółko i sur. (31) nisu identificirali parafunkcije kao znakovit faktor rizika u oboljelih od SPU-a što je u skladu s istraživanjem Lopez-Jornet et al. (26).

#### 4. 3. UTJECAJ AKUPUNKTURE I KLONAZEPAMA NA IZLJEČENJE BOLESNIKA SA SINDROMOM PEKUĆIH USTA

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju kako su akupunktura i klonazepam bili podjednako učinkoviti u liječenju SPU-a. Do sada objavljeni podatci pokazuju kako klonazepam koji se uzima lokalno, sistemski ili na oba načina smanjuje simptome SPU-a, navode Amos i sur. (34), De Moares i sur. (35) i De Castro i sur. (36). Mnoga od tih istraživanja nisu randomizirana kontrolirana, ali sljedeća dva je potrebno izdvojiti. Gremeu-Richard i sur. (16) su u 48 pacijenata s SPU-om dali ili 1 mg topikalnog klonazepama tri puta na dan ili placebo tijekom 14 tjedana. Topikalni klonazepam umanjio je bol u oboljelih od SPU-a. Dvostruko slijepo istraživanje Heckman i sur. (37) pokazalo je na 20 bolesnika sa SPU-om kako je oralni klonazepam bio superioran u usporedbi s placebom. Rezultati tih istraživanja podupiru djelotvornost klonazepama u oboljelih od SPU-a što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja koje je pokazalo kako je klonazepam primijenjen tijekom dva tjedna doveo do prestanka simptoma pečenja u većine tih bolesnika. Istraživanja vezana uz primjenu akupunktura u oboljelih od SPU-a pokazuju kako je ona djelotvorna u tih bolesnika. Sardella i sur. (30) izvijestili su o malom, ali ne znakovitom smanjenju simptoma pečenja na vizualnoj analognoj skali nakon 20 tretmana akupunkturom koji su trajali osam tjedana. Doduše nije bilo znakovitog poboljšanja u kvaliteti života ovih bolesnika, a koji je mjeren sa SF-36, iako su se bolesnici sa SPU-om bolje nosili sa svojim oralnim problemima nakon akupunktura. Rezultati istraživanja Sardella i sur. (30) nisu u skladu s rezultatima tog istraživanja koje je pokazalo na temelju SF-36 kako je tim bolesnicima bilo znakovito bolje nakon liječenja akupunkturom. Yan i sur. (25) su na temelju literature koja je objavljena na kineskom jeziku ustanovili kako je akupunktura bila djelotvorna u 547 bolesnika sa SPU-om, što je i u skladu s rezultatima ovog

istraživanja. Scardina i sur. (39) su pokazali kako je liječenje akupunkturu povećalo oralnu mikrocirkulaciju i smanjilo simptome pečenja nakon tri tjedna terapije, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Naravno, mehanizmi djelovanja ova dva liječenja su različiti. Dakle moguće je da akupunktura povećava oralnu mikrocirkulaciju koja zatim smanjuje simptome pečenja, što je potvrdilo istraživanje Scardine i sur. (39). Drugo moguće objašnjenje je da bol uzrokovana postavom akupunkturnih iglica ima fiziološke, anatomske i neurokemijske učinke (38), iako egzaktan mehanizam djelovanja akupunkture nije poznat (48). Čini se kako akupunktura dovodi do otpuštanja endogenih supstanci koje su slične opioidima i koje moduliraju bolne signale u središnjem živčanom sustavu (48). Nedavno je istraživanje (49) pokazalo kako akupunktura uklanja bol putem lokalnog otpuštanja adenzina, odnosno kako lokalna upala ima posljedicu lokalno otpuštanje adenzina s analgetskim učinkom.

Nasuprot drugim istraživanjima o akupunkturi i SPU-a na Zapadu, naše liječenje je bilo intenzivnije, ali je kraće trajalo. Petero bolesnika koji su dobili klonazepam imalo je neželjene nuspojave, dok bolesnici sa SPU-om koji su liječeni akupunkturu nisu imali neželjeni nuspojava. Stoga možemo zaključiti kako je akupunktura sigurnija u odnosu na liječenje klonazepamom.

Doduše, akupunktura je zahtjevnija za liječnike i bolnija za bolesnike u odnosu na liječenje klonazepamom.

#### 4. 4. ZNAČENJE PSIHOLOŠKIH TESTOVA U OBOLJELIH OD SINDROMA PEKUĆIH USTA

U postojećoj publiciranoj literaturi navodi se kako su u oboljelih od SPU-a vrlo česte promjene raspoloženja pa čak i osobnosti. Mnogi istraživači su ustanovili kako su bolesnice sa SPU-om imale u anamnestičkim podacima češće podatke o invalidnosti djece, kronično bolesnoj djeci, smrti djece. I to iskustvo pokazuje kako su u velikom broju oboljele od SPU-a bile prognanice i izbjeglice. Lamb i sur. (50) izvijestili su kako 50 % bolesnika sa SPU-om ima psihološke poremećaje. Browning i sur. (51) i Ship i sur. (52) navode kako više od 45 % bolesnika sa SPU-om ima psihijatrijsku dijagnozu, u prvom redu depresiju, zatim anksioznost, što potvrđuju i rezultati ovog istraživanja. Nicholson i sur. (53) izvijestili su kako je od 10 bolesnika sa SPU-om u njih šest postavljena psihijatrijska dijagnoza na temelju pregleda psihijatra i korištenja kliničke procjene u psihijatriji te isti autori (53) ukazuju na potrebu evaluacije psihološkog stanja u tih bolesnika. Shoenberg (54) navodi kako je stres uslijed smrti bliske osobe ili razvoda je povezan sa SPU-om te da se liječenje treba odnositi i na liječenje

depresije koja je u podlozi. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako su oboljeli od SPU-a češće u stresu u odnosu na kontrolne ispitanike. Suprotno prije navedenim istraživanjima, Rojo i sur. (55) nisu ustanovili zajednički psihološki poremećaj u ovih bolesnika. Doduše, isti autori (55) navode kako 50 % oboljelih od SPU-a ima određene psihološke poteškoće. Trikkas i sur. (56) su na 25 oboljelih od SPU-a i 25 kontrolnih ispitanika bez SPU-a ustanovili kako su oboljeli od SPU-a više neprijateljski raspoloženi, bilo da su bili introvertirani ili ekstrovertirani u odnosu na kontrolne ispitanike te da imaju više rezultate neurotičnosti i psihosomatskih morbiditeta u odnosu na kontrolne ispitanike. Hammaren i sur. (57) zaključuju kako je SPU povezan s neurotičnošću, anksioznošću, depresijom, a Lamey, Lamb i Main (58) smatraju kako je anksioznost i depresija te kancerofobija u podlozi SPU-a. Kako je ustanovljeno da oboljeli od SPU-a imaju nalaz povećane anksioznosti i depresije u odnosu na kontrolne skupine i druge ispitanike s bolnim stanjima u organizmu, čini se kako bi ta stanja mogla biti uzrokom smetnji oboljelih od SPU-a. Doduše i dalje ostaje nejasno jesu li psihološki poremećaji podloga nastanku SPU-u ili se pak oni javljaju kao posljedica neugodnih svakodnevnih simptoma pečenja. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako su oboljeli od SPU-a češće anksiozni i depresivni, smanjenih kognitivnih sposobnosti, s anamnestičkim podacima o izrazitom stresu tijekom života (izbjeglice, prognanici, loše socioekonomsko stanje i dr.).

Čini se kako ne bi bilo poželjno smatrati SPU isključivo kao tjelesnu manifestaciju anksioznosti, depresije ili drugih psiholoških poremećaja. Doduše, oboljeli od SPU-a se tuže na veći broj drugih bolesti poput gastrointestinalnih problema, kronične iscrpljenosti, glavobolja, bolova u drugim dijelovima tijela te često pate od kancerofobije. U literaturi je opisano kako kancerofobija, kronična iscrpljenost i poremećaj spavanja mogu biti prateće emotivne anksioznosti, dok gastrointestinalne bolesti mogu biti tjelesna preteča anksioznosti. Nadalje, kronični stres, post-traumatski stres, depresije i kronična anksioznost jako su izraženi u skupini „funkcijskih bolnih stanja“ u koje pripada i SPU uz sindrom iritabilnog kolona, fibromijalgije i sindroma kronične iscrpljenosti. Moguće je i da osjetljivi pojedinci doživljavaju emotivni stres kao bol poput pečenja. Zanimljivo je kako je visoki postotak oboljelih od SPU-a bio hospitaliziran uslijed psihijatrijske bolesti prije nastanka simptoma SPU-a i isto tako velik broj oboljelih od SPU a koji su na trenutačnom psihijatrijskom liječenju. Doduše na temelju psihoterapije, posebice kognitivne bihevioralne terapije, čini se kako se u određenog broja bolesnika sa SPU-om poslije ove terapije simptomi pečenja smanjuju. Kognitivna bihevioralna terapija temelji se na usmjeravanju bolesnika kako da se lakše nosi sa svojim poteškoćama, odnosno da realnije sagleda sebe u odnosu na svijet što dovodi do poboljšanja u 24 % bolesnika

sa SPU-om. Osim ovoga načina liječenja primjena anksiolitika u niskim dozama također u većine bolesnika sa SPU-om smanjuje simptome pečenja. Istraživanja su pokazala kako selektivni inhibitori ponovnog uzimanja serotonina (engl. SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitors) i amisulpirid mogu smanjiti simptome pečenja.

Nadalje, kronični stres, anksioznost i depresija mogu dovesti do promjena u lučenju kortizola, što može pomoći u nastanku bolnih sindroma pa tako i SPU-a na način da poremećeno lučenje kortizola uništava neuralne stanice (58).

Amenábar i sur. (59) proveli su istraživanje na oboljelima od SPU-a i kontrolnoj skupini bez SPU-a te su pokazali kako su oboljeli od SPU-a imali više pozitivnih rezultata testova anksioznosti, kao i razinu salivarnog kortizola u odnosu na kontrolnu skupinu bez SPU-a. Rezultati njihova istraživanja su u skladu s rezultatima ovog istraživanja.

Al Quran (60) je ispitivao profil ličnosti na temelju Neo PI-R upitnika koji mjeri pet dimenzija ličnosti u 32 ispitanika sa SPU-om i u 32 kontrolna ispitanika bez SPU-a. Isti je autor (75) ustanovio kako su oboljeli od SPU-a neurotičniji, anksiozniji, neprijateljski raspoloženi, depresivniji, manje samopouzdana te impulzivniji i vulnerabilniji u odnosu na kontrolnu skupinu.

Pokupec i sur. (61) ispitivali su anksioznost i depresiju u 120 oboljelih od SPU-a te su nakon 4 mjeseca ustanovili poboljšanje u nalazu anksioznosti od 7,5 % - 8,8 %, dok je depresija u nekih ispitanika potpuno nestala nakon liječenja anksioliticima, antidepresivima ili autogenim treningom. Na temelju nalaza vizualne analogne skale pokazalo se kako su se vrijednosti smanjile od 6,93 - 7,8 cm prije liječenja na 2,13 - 3,0 cm nakon liječenja. Prije liječenja su bolesnici svoje simptome opisali kao prilično česte, dok su na kraju liječenja bolesnici svoje simptome naveli kao rijetke. De Souza i sur. (62) navode kako je prevalencija psihijatrijskih bolesti u bolesnika sa SPU-om učestala, ali kako uloga istih i dalje ostaje nepoznata. Tako su isti autori (62) u 30 bolesnika sa SPU-om, i 30 kontrolnih ispitanika odredili VAS kako bi se odredila jačina simptoma pečenja te napravili strukturirani intervju (MINI-Plus) i pet psihometrijskih skala. Oboljeli od SPU-a su imali više bodova na Hamiltonovoj i Beckovoj skali depresije, na STAI testovima i danskoj skali iscrpljenosti. Isti autori (62) zaključuju kako oboljeli od SPU-a imaju poseban psihološki profil te da u skladu s tim trebaju biti liječeni na odgovarajući način, odnosno upućeni psihologu/psihijatru. Nadalje, Bergdahl i sur. (63) zaključuju kako promjene u osobnosti i psihološkom funkcioniranju mogu ukazivati na činjenicu kako je osjećaj pečenja posljedica psihosomatskog problema u tih bolesnika te

preporučuju pregled psihologa, odnosno psihijatra, ovisno o težini ustanovljene psihopatologije.

Cilj istraživanja Bogetto i sur. (64) bio je ustanoviti učestalost i tip psihijatrijskih bolesti koje se javljaju zajedno sa SPU-om u 102 bolesnika. Iako u 29 (28,4 %) bolesnika sa SPU-om nisu nikad postavljene psihijatrijske dijagnoze, ustanovljeno je dosta komorbidnih psihijatrijskih dijagnoza. Najčešće su oboljeli od SPU-a patili od depresije i anksioznosti te nije bilo razlika u kliničkim simptomima između SPU bolesnika sa ili bez psihijatrijske bolesti. Ozbiljnost životnih događaja, a ne njihov broj je znakovito bila povezana s nalazom SPU-a. Rezultati ovog istraživanja isto tako pokazuju kako je u većine bolesnica sa SPU-om bio prisutan barem jedan traumatski događaj poput bolesna djeteta, smrti djeteta, razvoda, gubitka posla. i dr. Isti autori (64) zaključuju kako je SPU vrlo često povezan sa psihijatrijskim dijagnozama, ali i da se može pojaviti i kod ljudi koji nemaju psihijatrijske dijagnoze.

Maina i sur. (65) dokazali su najmanje jedan poremećaj osobnosti u oboljelih od SPU-a u 85,7 %, 24,3 %, i 88,6 % koji su bili podijeljeni u tri podskupine. SPU je povezan sa psihopatologijom te se u skladu s tim bolesnici sa SPU-om trebaju uputiti psihologu odnosno psihijatru. Soto-Araja i sur. (66) navode kako su anksioznost i depresija bile učestala pojave u oboljelih od SPU-a, a na temelju bolničke skale anksioznosti i depresije (engl. Anxiety Hospital and Depression Scale (HAD)) što je nalaz u skladu s rezultatima ovog istraživanja.

Abetz i Savage (67) izvještavaju kako postoje dokazi da oboljeli od SPU-a imaju barem neke psihološke poteškoće te da je somatoformni bolni poremećaj predložen kao mehanizam koji se nalazi u podlozi SPU-a. Nadalje čimbenici poput osobnosti, stresa, anksioznosti i depresije te druge psihološke pa čak i psihijatrijske bolesti imaju važnu ulogu u SPU. Isti autori (67) navode kako se pri liječenju oboljelih od SPU-a trebaju uzeti u obzir fiziološki i psihološki čimbenici te da sami bolesnici trebaju prihvatiti kako u njih postoje određeni psihološki poremećaji što je u pravilu najteži dio problema vezanog uz SPU i liječenje doktora dentalne medicine.

Bakhtiari i sur. (68) na temelju su rezultata svog istraživanja na 50 bolesnika sa SPU-om ustanovili kako su oboljeli od SPU-a bili anksiozniji i depresivniji u odnosu na kontrolne ispitanike bez SPU-a. Isti autori navode kako njihovo istraživanje ne dokazuje da je u podlozi SPU-a anksioznost te da se međudjelovanje ne može jednostavno objasniti. Malik i sur. (69) upotrijebili su dva upitnika GHQ-28 i HAD skalu u 43 ispitanika sa SPU-om te su ustanovili kako je 32,5 % imalo umjerenu anksioznost i 23,2 % teški oblik depresije.

Rezultati drugih istraživanja pokazuju kako su oboljeli od SPU-a anksiozniji i depresivniji u odnosu na opću populaciju i bolesnike koji boluju od kronične organske orofacijalne boli, što potvrđuju i rezultati ovog istraživanja. Evaluacija psihijataru pokazuje kako je 40 – 50 % oboljelih od SPU-a anksiozno, introvertirano, u strahu, nervozno i napeto, kako imaju sklonost brizi i imaju manjak samopouzdanja. Uz to su ti bolesnici skloniji biti orjentirani na funkcioniranje tijela, ljuti su i puni nepovjerenja, socijalno izolirani te depresivni te su frustrirani i ogorčeni.

Matsuoka i sur. (70) su istraživali kognitivne karakteristike uključujući i kancerofobiju, samo-učinkovitost, katastrofiziranje s obzirom na bol i anksioznost u oboljelih od SPU te su ustanovili kako su katastrofiziranje i anksioznost bili znakovito povišeni u oboljelih od SPU odnosu na kontrolnu skupinu. Nadalje u oboljelih os SPU je katastrofiziranje bilo znakovito povezano s jakosti boli, odgovorom na stres, psihološkim i socijalnim poteškoćama. Isti autori (70) zaključuju kako je u japanskih bolesnika sa SPU, katastrofiziranje značajniji kognitivni čimbenik u odnosu na kancerofobiju. Ovakav nalaz povećanof katastrofiziranja u bolesnika oboljelih od SPU su potvrdili i Andabak Rogulj i sur. (71). Isti autori (71) navode kako je katastrofiziranje bilo klinički značajno izraženo kod 30 posto bolesnika. Ukupno katastrofiziranje i sve tri potkomponente bile su u korelaciji s intenzitetom pečenja, ali ne i s trajanjem tegoba. Pacijenti sa snažnijim katastrofiziranjem imali su lošiju kvalitetu života. Spol nije utjecao na to stanje. Uvidom u katastrofiziranje moglo bi se identificirati pacijente s negativnim obrascima ponašanja kod kojih bi se dodatnom psihološkom intervencijom mogli smanjiti ili eliminirati negativni kognitivni čimbenici i poboljšati podnošenje kroničnoga bolnog stanja kao što je SPU.

Suresh i sur. (72) su napravili istraživanje o učestalosti oralnih lezija u bolesnika koji su bolovali od anksioznosti i depresije a koji su bolnički liječeni. Isti autori (72) su ustanovili kako je prisutnost oralnih bolesti bila viša u osoba koje su patile od anksioznosti u odnosu na bolesnike koji su imali depresiju i kontrolne ispitanike. U anksioznih bolesnika je najčešće ustanovljena prisutnost rekurentnih aftoznih ulceracija pa oralnog lihen planusa i sindroma pekućih usta. U depresivnih bolesnika su također istim redoslijedom zabilježene prije navedene bolesti ali s manjom učestalošću. Prisutnost SPU je bila najčešća u oboljelih starosti 50-77 godina što je u skladu i s rezultatima drugih istraživanja.

I na kraju ovog istraživanja ostaje nejasno jesu li oboljeli od SPU-a primarno anksiozni i depresivni ili su postali anksiozni i depresivni zbog simptoma pečenja. Naime poznato je kako antidepresivi osim antidepresivnog djelovanja imaju i analgetsko djelovanje koje pomaže u oboljelih od SPU-a. U svakom slučaju bitno je oboljele od SPU-a svakako uputiti i na psihološku/psihijatrijsku evaluaciju ako postojeći načini liječenja doktora dentalne medicine ne daju pozitivne rezultate jer i u slučaju da nemaju psihijatrijske bolesti, neki od suvremenih psihotropnih lijekova (poput klonazepama, amisulpirida, i dr.) ublažit će im simptome što je nalaz u suglasju s rezultatima Bergdahl i sur. (63). Ovakav zaključak donosim na temelju nalaza psiholoških testova anksioznosti i depresije koji su pokazali znakovito više rezultate u odnosu na kontrolnu skupinu u oboljelih od SPU-a, kao značajku osobnosti, ali i trenutnog stanja bolesnika.

Sindrom pekućih usta je nejasno stanje koje je karakterizirano stalnim pečenjem u usnoj šupljini, a najčešće na dorzalnoj strani i vrhu jezika. Osjećaj pečenja javlja se na jeziku ili drugdje pri čemu je oralna sluznica normalnog izgleda i bez prisutnosti bilo kakave lokalne ili sistemske patologije koje bi mogle dovesti do osjećaja pečenja. Khan i sur. (2) izvijestili su o promijenjenoj strukturi i funkciji u medijalnom prefrontalnom korteksu i hipokampusu u bolesnika s sindromom pekućih usta. Navedeni poremećaji također su bili povezani sa simptomima poremećaja raspoloženja i depresije koje često imaju oboljeli od sindroma pekućih usta i drugih kroničnih boli.

## 5.0.ZAKLJUČAK

Iz rezultata ovog istraživanja se može zaključiti:

1. liječenje akupunkturom i klonazepamom je dovelo do značajne regresije boli, kao i do regresije anksiod depresivnih tegoba i poboljšanja kvalitete života.
2. rezultati vidnih evociranih potencijala i analiza tremora nisu pokazali značajnija odstupanja od normalnih vrijednosti.
3. značajna pojavnost disfunkcije u EMNG-u refleksu treptaja uz promjenu habituacije R2 komponente i pozitivnu R3 komponentu, također i u vrijednostima V-R latence u BAERU gdje je zabilježeno produljenje latence što ukazuje na disfunkciju u inervacijskom području n



trigeminusa.

4. akupunktura i klonazepam su učinkoviti u liječenju sindroma pekućih usta.

## 6.0.LITERATURA

1. Woda A, Grushka M. Burning mouth syndrome. In Orofacial pain. Zakrzewska J. Oxford Press 2009, pp.42-56.
2. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain* 2014;155:1472-1480.
3. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc* 2007;138:628-633.
4. Fedele S, Fricchione G, Porter SR, Mignogna MD. Burning mouth syndrome (stomatodynia). *QJM* 2007;100:527-30.
5. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:30-36.
6. Jaaskelainen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol* 2012;123:71-77.
7. Ching V, Grushka M, Darling M, Su N. Increased prevalence of geographic tongue in burning mouth complaints: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:444-8
8. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009;38:24-8.
9. Netto FO, Diniz IM, Grossmann SM, de Abreu MH, do Carmo MA, Aguiar MC. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig* 2011;15:571-5.
10. Lamey PJ. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 1996;14:339-354.

11. Brailo V, Vučićević-Boras V, Alajbeg IZ, Alajbeg I, Lukenda J, Ćurković M. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E252-5.
12. Palacios-Sánchez MF, Jordana-Comín X, García-Sívoli CE. Burning mouth syndrome: a retrospective study of 140 cases in a sample of Catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(5):388-93.
13. Komiyama O, Obara R, Uchida T, et al. Pain intensity and psychosocial characteristics of patients with burning mouth syndrome and trigeminal neuralgia. *J Oral Sci* 2012;54:321-7.
14. Hakeberg M, Berggren U, Hagglin C, Ahlqwist M. Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. *Eur J Oral Sci* 1997;105:539-543.
15. Charleston L 4th. Burning mouth syndrome: a review of recent literature. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:336.
16. Gremeu-Richard C, Woda A, Navez ML, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomized placebo controlled study. *Pain* 2004;108:51-7.
17. Barker KE, Batstone MD, Savage NW. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Aust Dent J* 2009;54:300-5; quiz 396.
18. Cho GS, Han MW, Lee B, et al. Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:722-7.
19. Bhoopathi V, Mascarenhas AK. Zinc-replacement therapy may not reduce oral pain in patients with zinc-deficient burning mouth syndrome (BMS). *J Evid Based Dent Pract* 2011; 11:189-90.
20. Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg* 2011; 29: 123-5.
21. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-level laser therapy in burning mouth syndrome patients: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28: 835-9.
22. Dos Santos Lde F, Carvalho Ade A, Leao JC, Cruz Perez DE, Castro JF. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a case series. *Photomed Laser Surg* 2011; 29: 793-6.

23. Vukoja D, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Brailo V, Alajbeg IZ, Andabak Rogulj A. Is effect of low-level laser therapy in patients with burning mouth syndrome result of a placebo? *Photomed Laser Surg* 2011;29:647-8; discussion 648, 651.
24. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D, Glažar I, Städtler Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci* 2013;28:297-301.
25. Yan Z, Ding N, Hua H. A systematic review of acupuncture or acupoint injection for management of burning mouth syndrome. *Quintessence Int* 2012;43:695–701. 6
26. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions and psychological profile in a longitudinal case study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 363-5.
27. Kenchadze RL, Ivereli MB, Geladze NM, Khachapuridze NS, Bakhtadze SZ. Management of burning mouth syndrome taking into consideration various etiologic factors. *Georgian Med News* 2013;218:49-53.
28. Rodriguez de Riviera-Campillo E, Lopez-Lopez J. Evaluation of the response to treatment and clinical evolution in patients with burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: e403-10.
29. Grushka M, Sessle BJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 1991;35:171-184. 30. Sardella A, Lodi G, Tarozzi M, et al. Acupuncture and burning mouth syndrome: a pilot study. *Pain Pract* 2012;13:627–32.
31. Mendak-Ziółko M, Konopka T, Bogucki ZA. Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:325-32.
32. Forssell H, Jaaskelainen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002;99:41-47.
33. Jaaskelainen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 1997;73:455-460.
34. Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the

management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain* 2011;25:125–30.

35. De Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, et al. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence based review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2012;41:281–7.

36. 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.

37. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al. A double blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope* 2012;122:813–16.

38. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008;85:355–75.

39. Scardina GA, Ruggieri A, Provenzano F, et al. Burning mouth syndrome: is acupuncture a therapeutic possibility? *Br Dent J* 2010;209:E2.

40. Brailo V, Bosnjak A, Boras VV, et al. Laser acupuncture in the treatment of burning mouth syndrome: a pilot study. *Acupunct Med* 2013;31:453–4.

41. Evers S. The new headache classification of the International Headache Society]. *MMW Fortschr Med* 2014;156(10):63-5.

42. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630-5.

43. Jääskeläinen SK. Clinical neurophysiology and quantitative sensory testing in the investigation of orofacial pain and sensory function. *J Orofac Pain* 2004;18:85-107.

44. Corsalini M, Di Venere D, Pettini F, Lauritano D, Petrucci M. Temporomandibular disorders in burning mouth syndrome patients: an observational study. *Int J Med Sci* 2013; 10:1784-9.

45. da Silva LA, Teixeira MJ, de Siqueira JT, de Siqueira SR. Xerostomia and salivary flow in patients with orofacial pain compared with controls. *Arch Oral Biol* 2011; 56:1142-7.

46. Goulet JP, Lund JP, Montplaisir J, Lavigne G. Daily clenching, nocturnal bruxism and stress and their association with TMD symptoms. *J Orofac Pain* 1993; 7:120-7.

47. Svensson P, Kaaber S. General risk factors and denture function in patients with burning

mouth syndrome and matched control factors. *J Oral Rehabil* 1995; 22: 887-95.

48. Wang SM, Kain ZN, White P. Acupuncture analgesia: I. The scientific basis. *Anaesth Analg* 2008;106:602-10.

49. Gorski DH. Integrative oncology: really the best of both worlds? *Nat Rev Cancer* 2014;14: 22-29.

50. Lamb AB, Lamey PJ, Reeve PE. Burning mouth syndrome: psychological aspects. *Br Dent J* 1988; 165: 256.

51. Browning S, Hislop S, Scully C, Path MRC, Shirlaw P. The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 171-4.

52. Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle J, Diorne RA. Burning mouth syndrome. An update: *J Am Dent Assoc* 1985; 126: 843-52.

53. Nicholson M, Wilkinson G, Field E, Longman L, Fitzgerald B. A pilot study: stability of psychiatric diagnoses over 6 months in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2000;49:1-2.

54. Shoenberg B, Carr A, Kutscher A, Zegarelli E. Chronic idiopathic orolingual pain. Psychogenesis of burning mouth. *NY State J Med* 1971;71:1832-7.

55. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:308-11.

56. Trikkas G, Nikolatou O, Samara C, Bazopoulou-Kyrkanidou E, Rabavilas AD, Christodoulou GN. Glossodynia: personality characteristics and psychopathology. *Psychother Psychosom* 1996;65:163-8.

57. Hammaren M, Hugoson A. Clinical psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment. *Swed Dent J* 1989;13:77-88.

58. Lamey PJ, Lamb AB. The usefulness of the HAD scale in assessing anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:390-2.

59. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:460-5.

60. Al Quran FA. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:339-44.

61. Pokupec JS, Gruden Z, Gruden V. The impact of psychological testing on the patients suffering from stomatopyrosis. *Coll Antropol* 2011;35:1167-76.
62. de Souza FT, Teixeira AL, Amaral TM, dos Santos TP, Abreu MH, Silva TA, Kummer A. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2012;72:142-146.
63. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28:350-354.
64. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med* 1998;60:378-85.
65. Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *J Pers Disord* 2005;19:84-93.
66. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004;9:1-7.
67. Abetz LM, Savage NW. Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J* 2009;54:84-93.
68. Bakhtiari S, Khalighi HR, Azimi S, et al. Correlation between Burning Mouth Syndrome and Anxiety in the Elderly Inmates of Sanitaria in Tehran. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010;4:37-41.
69. Malik R, Goel S, Misra D, Panjwani S, Misra A. Assessment of anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome: A clinical trial. *J Midlife Health* 2012;3:36-9.
70. Matsuoka H, Himachi M, Furukawa H, et al. Cognitive profile of patient with burning mouth syndrome. *Odontology* 2010; 98: 160-64.
71. Andabak Rogulj A, Richter I, Brailo V, Krstevski I, Vučićević-Boras V. Catastrophizing in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Acta Stomatol Croat* 2014;48(2):109-15.
72. Suresh KV, Shenai P, Chatra L, et al. Oral mucosal disease in anxiety and depression patients: hospital based observational study from India. *J Clin Exp Dent* 2015; 7: e95-9.

## 7.0.ŽIVOTOPIS

Anka Jurišić Kvesić rođena je 4. studenoga 1957. godine. Godine 1984. diplomirala je na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a 1985. godine položila je stručni ispit. Godine 2013. položila je specijalistički ispit iz stomatološke protetike, a 2012. upisala je poslijediplomski doktorski studij. Od 1985. godine ima privatnu ordinaciju dentalne medicine. Članica je Hrvatskoga katoličkog liječničkog društva, Hrvatske komore dentalne medicine, Hrvatskog zbora liječnika, Hrvatskog društva za stomatološku protetiku, Povjerenstva za ravnopravnost spolova, Odbora za zdravstvo i u Povjerenstvu za djelatnost dentalne medicine u Ministrastvu zdravstva.

#### POPIS PUBLICIRANIH RADOVA

1. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, Vrdoljak DV. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med.* 2015 Aug;33(4):289-92.
2. Brailo V, Bosnjak A, Boras VV, Jurisic AK, Pelivan I, Kraljevic-Simunkovic S. Laser acupuncture in the treatment of burning mouth syndrome: a pilot study. *Acupunct Med.* 2013 Dec;31(4):453-4.