

UNIVERZITET U BEOGRADU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Bojana S. Zorić

**Afektivni status i ehogenost jedara rafe i
supstancije nigre u proceni efikasnosti
terapije Sindroma pekućeg bola usne duplje**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Bojana S. Zorić

**Affective disorders and brainstem raphe
and substantia nigra echogenicity in
evaluation of Burning mouth syndrome
therapy efficiency**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor:

Prof.Dr Ljiljana Janković

redovni profesor

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu

Komentor:

Doc. Dr Jasna Zidverc Trajković

docent

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije

Članovi komisije:

Prof.Dr Miloš Hadži - Mihailović

vanredni profesor

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu

Doc.Dr Dragan Stanimirović

docent

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu

Asist. Dr Milija Mijajlović

naučni saradnik

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije

Datum odbrane: _____

Veliku zahvalnost dugujem Prof. Dr Ljiljani Janković, mom mentoru, koja je od početka mojih doktorskih studija bila najveći uzor i podrška. Svojom stručnošću i pedagoškim delovanjem me je strpljivo i pažljivo usmeravala u radu i pružala pomoć i podršku tokom izrade ove Doktorske disertacije, što je za mene od neprocenjivog značaja.

Zahvaljujem se i Doc.Dr Jasni Zidverc-Trajković, mom komentoru, koja je nesebično uložila svoje znanje i iskustvo i angažovala se u svim fazama ovog rada.

Prof. Dr Milošu Hadži Mihailoviću i Doc. Dr Draganu Stanimiroviću se zahvaljujem na nesebičnoj podršci, prijateljstvu, iskrenoj saradnji, razumevanju i želji da pomognu u prevazilaženju svih prepreka na koje sam nailazila u toku izrade Doktorske disertacije.

Asist. Dr Miliji Mijajloviću na nesebičnoj pomoći u oblikovanju moje Doktorske disertacije, edukativnom pristupu, konkretnim savetima, podršci i angažovanju.

Asist. Dr Jovani Kuzmanović Pfićer na razumevanju, trudu i pomoći u prevazilaženju problema na koje sam nailazila.

Kolektivu Klinike za parodontologiju i oralnu medicinu i kolegama na specijalističkim i doktorskim studijama na kolegijalnosti, podršci i pomoći u izvođenju ovog istraživanja.

Sestrama u kabinetu za ehosonografsku dijagnostiku Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Gordani Poček i Bojani Minić, kao i dr Tamari Švabić na pomoći tokom sprovođenja istraživanja.

Svojim prijateljima koji su imali strpljenja za mene i bili mi velika podrška tokom mog školovanja.

Od srca se zahvaljujem mom Nebojši, koji je bio moj glas razuma, na bezgraničnoj podršci i ljubavi.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, ocu Milanu i majci Smilji, na ogromnoj podršci, veri, razumevanju i ljubavi koju su mi pružili kada je to bilo najpotrebnije, jer bez njih ostvarenje ovog cilja ne bi bilo moguće.

Najlepše vam hvala!

Afektivni status i ehogenost jedara rafe i supstancije nigre u proceni efikasnosti terapije Sindroma pekućeg bola usne duplje

Sažetak

Uvod: Afektivni poremećaji, pogotovo depresija, su česti komorbiditeti kod pacijenata sa primarnim Sindromom pekućeg bola usne duplje (pSPU). Jedra rafe (RM) predstavljaju glavni izvor serotonina u mozgu i smatra se da njegov nedostatak može izazvati simptome pSPU. Ispitivanja sa primenom transkranijalne parenhimske sonografije (TCS) su utvrdila hipoehogenost struktura RM kod 50-70% pacijenata sa unipolarnom depresijom koja je povezana sa odgovorom na inhibitore preuzimanja serotonina, što podržava hipotezu da hipoehogenost RM može biti marker oštećene centralne transmisije serotonina. Takođe se u etiologiji pSPU govori o izmenjenom dopaminergičkom nigrostrijatnom putu, koji polazi iz supstancije nigre (SN) ka bazalnim ganglijama (corpus striatum-u). SPU se manifestuje hroničnim osećajem peckanja i žarenja u usnoj duplji i predstavlja osećaj pečenja u ustima i dizestezije koje se ponavljaju tokom dana, više od 2 sata i duže od 3 meseca, bez klinički evidentnih lezija. Pojava ovog oboljenja češća je kod osoba ženskog pola, srednje i starije životne dobi. Ovaj Sindrom može biti primarni i sekundarni. Etiologija sekundarnog SPU može biti lokalna i sistemska. Nastanak pSPU se dovodi u vezu sa sniženom ehogenosti jedara rafe, koje je prisutna i kod pacijenata sa unipolarnom depresijom i depresijom udruženom sa Parkinsonovom bolesti.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio da se evaluiraju kliničke karakteristike SPU, neurološki i psihološki profil pacijenata, uz eliminaciju lokalnih i sistemskih etioloških faktora. Dodatno, cilj je bio utvrđivanje povezanosti ehogenosti jedara rafe i SN sa kliničkim i afektivnim statusom pacijenata. Takođe, istraživanje je imalo za cilj procenu efikasnosti primenjene terapije.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 70 pacijenata sa simptomima SPU, od kojih je nakon anamneze, kliničkog pregleda i dopunskih ispitivanja, u studiju uključeno njih 30. Ehogenost RM i SN je procenjivana upotrebom TCS. Svim pacijentima je ordiniran lek fluoksetin iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina. Kontrolni pregledi su se obavljali nakon 3 i 6 meseci. Efikasnost terapije je određivana na osnovu

vrednosti Vizuelno Analogne Skale (VAS), Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (HAM-D) i anksioznosti (HAM-A), Bekove skale depresivnosti (BDI), kao i nalaza TCS.

Rezultati: Kod pacijenata sa pSPU nakon terapije fluoksetinom, došlo je do značajnog poboljšanja simptoma na osnovu vrednosti VAS, HAM-D, HAM-A i BDI izmerenih nakon 3 i 6 meseci terapije. Terapija se nakon 6 meseci pokazala kao efikasna kod 70% pacijenata. Promena ehogenosti RM je korelirala sa vrednosti VAS i HAM-D nakon 6 meseci.

Zaključak: Rezultati ove studije pokazuju da fluoksetin dovodi do smanjenja intenziteta simptoma pSPU, ali i do poboljšanja psihološkog statusa pacijenata. Potrebna su dalja istraživanja na većem uzorku pacijenata, da bi se utvrdila korelacija ehogenosti RM i simptoma pSPU.

Ključne reči: afektivni status, depresija, anksioznost, sindrom pekućeg bola usne duplje, transkranijalna parenhimska sonografija, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, fluoksetin

Naučna oblast: Kliničke stomatološke nauke

Uža naučna oblast: Parodontologija i oralna medicina

UDK broj: [616.89-008.454:616.31]:615.214.23(043.3)

Affective disorders and brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in evaluation of
Burning mouth syndrome therapy efficiency

Abstract

Background: Affective disorders, particularly depression, are frequent comorbidities in patients with primary Burning mouth syndrome (pBMS). Brainstem raphe (BR) represents main source of serotonin and it is assumed that its deficiency can cause pBMS symptoms. Studies with transcranial parenchymal sonography (TCS) determined the presence of BR hypoechogenicity in 50-70% of patients with unipolar depression which is linked with responsiveness to serotonin-reuptake inhibitors (SSRI). The latter supports the hypothesis that raphe hypoechogenicity can be a marker of damaged serotonin central transmission. Etiology of pBMS, also, refers to the changes in dopamine nigrostriatal pathway that starts in substantia nigra (SN) toward basal ganglia (corpus striatum). BMS manifests with chronic intraoral burning sensations and represents an intraoral burning or dysaesthetic sensation, recurring daily for more than two hours during the period longer than three months without any pathological changes of oral mucosa. BMS is more frequent in women, mostly middle aged and elderly, and it can be divided into primary and secondary form. Etiology of secondary BMS (sBMS) can be local and systemic. The onset of the pBMS is related to BR hypoechogenicity which can be noticed in patients with unipolar depression and depression in Parkinson disease.

Objective: The aims of this study were to evaluate clinical characteristics of BMS, neurological and psychological status of patients with elimination of local and systemic etiological factors. Additionally, aim was to determine connection between raphe and substantia nigra echogenicity and clinical and affective status of patients. Also, this study had objective to define therapy efficiency.

Methods: The study included 70 patients with complaint of oral burning sensation, from which 30 patients were included into the research after taking anamnesis, clinical examination and supplementary tests. Echogenicity of BR and SN was determined with TCS examination. Medication fluoxetine from the SSRI group was prescribed to all patients. Control examinations were conducted after 3 and 6 months. The therapy efficiency was determined based on the values of Visual Analogue Scale (VAS), Hamilton scale for

depression (HAM-D) and anxiety (HAM-A) and Beck Depression Inventory (BDI) and in regard to TCS examination results.

Results: In patients with pBMS after fluoxetine therapy there was significant improvement based on the results of VAS, HAM-D, HAM-A, BDI measured after 3 and 6 months of therapy. Therapy efficiency after six months was defined in 70% of our patients. The change of echogenicity of BR and SN correlated with VAS and HAM-D after 6 months of therapy.

Conclusion: Our trial results indicate that fluoxetine therapy not only decreases the intensity of pain in these patients, but also improves the psychological status of participants with pBMS. Further studies are needed on larger sample to determine correlation between raphe echogenicity and pBMS symptoms.

Key words: affective disorders, depression, anxiety, burning mouth syndrome, transcranial sonography, serotonin-reuptake inhibitors, fluoxetine

Scientific field: Clinical dental sciences

Scientific subfield: Periodontology and Oral Medicine

UDK number: [616.89-008.454:616.31]:615.214.23(043.3)

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1 Afektivni status.....	2
1.2 Jedra rafe i supstancija nigra.....	5
1.3 Sindrom pekućeg bola usne duplje.....	7
1.3.1 Primarni sindrom pekućeg bola usne duplje.....	9
1.3.2 Sekundarni sindrom pekućeg bola usne duplje.....	12
1.3.2.1 Lokalni etiološki faktori sSPU.....	12
1.3.2.2 Sistemski etiološki faktori sSPU.....	19
1.4 Klinička slika SPU.....	24
1.5 Dijagnoza SPU.....	25
1.6 Terapija SPU.....	27
2. Cilj.....	29
3. Materijal i metode.....	31
3.1 Selekcija pacijenata.....	32
3.2 Izvođenje istraživanja.....	34
3.3 Statistika.....	43
4. Rezultati.....	44
4.1 Opšte karakteristike ispitanika.....	45
4.2 Prva poseta.....	46
4.2.1 Lokalizacija simptoma.....	46
4.2.2 Karakteristike simptoma oboljenja.....	47
4.2.3 Evaluacija intenziteta simptoma pacijenata na osnovu rezultata VAS – prva poseta.....	49
4.3 Druga poseta.....	49
4.3.1 Salivarni protok.....	49
4.3.2 Mikrobiološko ispitivanje.....	50
4.4 Treća poseta.....	50

4.4.1 Određivanje prisustva depresivnosti i anksioznosti.....	51
4.5 Četvrta poseta.....	52
4.6 Peta poseta.....	53
4.7 Šesta poseta.....	54
4.7.1 Evaluacija intenziteta simptoma pacijenata na osnovu rezultata VAS – I kontrolni pregled.....	55
4.7.2. Određivanje prisustva depresivnosti i anksioznosti.....	55
4.8 Sedma poseta.....	57
4.8.1 Evaluacija intenziteta simptoma pacijenata na osnovu rezultata VAS nakon šest meseci terapije (II kontrolni pregled).....	57
4.8.2 Određivanje prisustva depresivnosti i anksioznosti.....	59
4.8.3 Ehogenost RM i SN.....	61
4.8.4 Efikasnost terapije nakon drugog terapijskog ciklusa.....	63
5. Diskusija.....	69
6. Zaključak.....	86
7. Literatura.....	89
8. Prilozi.....	102
9. Biografija.....	117

1. Uvod

Afektivni poremećaji, pogotovo depresija, su komorbiditeti koji se javljaju kod pacijenata sa primarnim Sindromom pekućeg bola usne duplje (pSPU) (1,2). Anksioznost, iako predstavlja neafektivni psihijatrijski poremećaj, često je udružena sa depresijom kod ovih pacijenata. Nije jasno određeno da li je depresija posledica hroničnih simptoma koje pacijenti sa pSPU osećaju ili je prisustvo depresivnosti etiološki faktor u nastanku tegoba pSPU (3,4). Iako su depresija i anksioznost česti kod pacijenata sa Sindromom pekućeg bola usne duplje, oni nisu prisutni kod svih pacijenata. Smatra se da psihosocijalni faktori mogu da izlože pacijente pojavi hroničnog bola, kao što je pSPU, i da utiču na njegov dalji razvoj (3).

1.1 Afektivni status

Afektivni status ili afektivni poremećaji su poremećaji raspoloženja koji se nalaze u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10 (ICD-10) označeni kategorijom F30-F39 i na osnovu kliničke slike i toka bolesti podeljeni su na veći broj kategorija i podkategorija. Kao kriterijumi kategorizacije upotrebljavani su: intenzitet, periodicitet, polaritet i trajanje poremećaja. Poremećaji raspoloženja u klasifikaciji oboljenja DSM-5 (*engl.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) (5) baziraju se samo na opisu i grupisanju simptoma poput ostalih psihijatrijskih poremećaja (Tabela 1). Takva podela je posledica nepostojanja biomarkera specifičnih za psihijatrijska oboljenja. Osnovne karakteristike afektivnih poremećaja su pogoršanje u funkcionisanju (prema samom sebi i prema drugima) i prisustvo patološki izmenjenih ličnih osobina (depresivnost, anksioznost, emocionalna nestabilnost...) (5).

Tabela 1. Klasifikacija depresije

DSM-5	ICD-10
Depresija major (blaga, umerena, teška)	Depresivna epizoda (blaga, umerena, teška)
	Druge depresivne epizode
	Atipična (nespecifična) depresija
Depresija major-rekurentna (blaga, umerena, teška)	Rekurentni depresivni poremećaj (blag, umeren, težak)
Distimija (hronični depresivni poremećaj)	Permanentni depresivni poremećaji (ciklotimija, distimija)
Nespecifični depresivni poremećaji	Drugi depresivni poremećaji
Depresivni poremećaj indukovano upotrebom leka/supstance	
Depresivni poremećaj udružen sa drugim oboljenjima	

Depresija je poremećaj koji se dijagnostikuje kada depresivno ili razdražljivo raspoloženje ili gubitak normalnih interesovanja traje najmanje 2 nedelje, u kombinaciji sa četiri ili više sledećih simptoma: promena apetita sa promenom težine, insomnija ili hipersomnija, iscrpljenost ili gubitak energije, motorna razdražljivost ili usporenost, osećaj beskorisnosti, krivice ili samoopuživanja; gubitak sposobnosti koncentracije ili donošenja odluka; povremena razmišljanja o smrti ili samoubistvu (6).

Epidemiološki podaci o depresiji major ne postoje za veliki broj zemalja u svetu, dok poznati podaci pokazuju varijetete u prevalenciji (7) koja se kreće od 1,5% do 19% u toku života, kao i između 0,8% do 5,8% u toku 12 meseci. U literaturi se nailazi na podatak da je prevalence depresije 10-15% u toku života (8,9) Najnoviji podaci iz 60 zemalja o pojavi depresivnih epizoda upućuju na prevalenciju od 9% do 23% kod pacijenata sa hroničnim oboljenjima. Podaci iz istraživanja Ghourchian i sar. (10) ukazuju na prevalenciju u toku života između 3% (Japan) i 17% (Sjedinjene Američke Države).

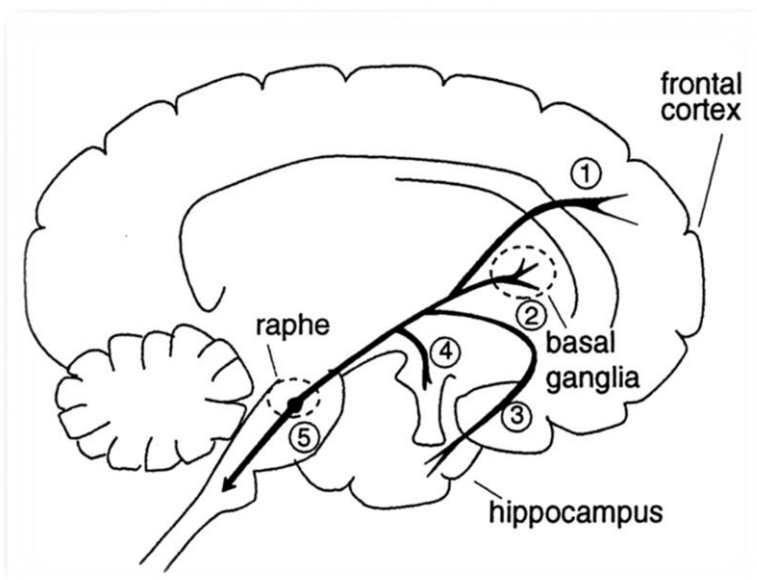
U literaturi se navodi da je razlog za veliku varijabilnost prevalencije postojanje različitih upitnika za procenu depresivnosti koji nisu prilagođeni području i jeziku učesnika u studijama, kao i uticaj faktora okoline. Na epidemiološke podatke o depresiji mogu da utiču i faktori okoline, prevashodno socijalna podrška, gde lošija socijalna podrška predstavlja prediktor za razvoj depresije i odrednica je prognoze oboljenja (11).

Afektivni poremećaji, pogotovo depresija, su komorbiditeti koji se javljaju kod pacijenata sa Sindromom pekućeg bola usne duplje (1). Postoje različiti tipovi depresije, ali ono što je zajedničko za njih je prisustvo tuge, praznine ili iritantno raspoloženje praćeno somatskim ili kognitivnim promenama koje značajno utiču na mogućnost funkcionisanja pojedinca (5). Pojedine studije su ispitivale koji su instrumenti validni za procenu depresije i utvrđena je validnost Bekove skale depresivnosti (*engl.* Beck Depression Inventory, BDI) i Hamiltonove skale depresivnosti (*engl.* Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) (12). Anksioznost je neafektivni psihijatrijski poremećaj, ali je utvrđeno da se javlja kod oko 95% depresivnih pacijenata i da granica između ove dve bolesti nije potpuno jasna. Smatra se da kod polovine pacijenata sa poremećajem raspoloženja tokom života se ispune i kriterijumi za pojavu anksioznog poremećaja (13).

Smatra se da je depresija povezana sa smanjenom aktivnosti serotonina i noradrenalina, kao i sa promenama u dopaminergičkom sistemu (14). Pad aktivnosti serotonergičkih neurona kod depresivnih pacijenata se uočava u *nc.raphe dorsalis* koje je osnovni izvor serotonina, sa udruženim brojnim projekcijama ka supstanciji nigri (crna supstancija, *substantia nigra*, SN). Promene u dopaminergičkom sistemu se odnose na smanjenu presinaptičku aktivnost strijatalnih dopaminergičkih neurona SN i na promene u dostupnosti dopaminskih D2 receptora (14).

1.2 Jedra rafe i supstancija nigra

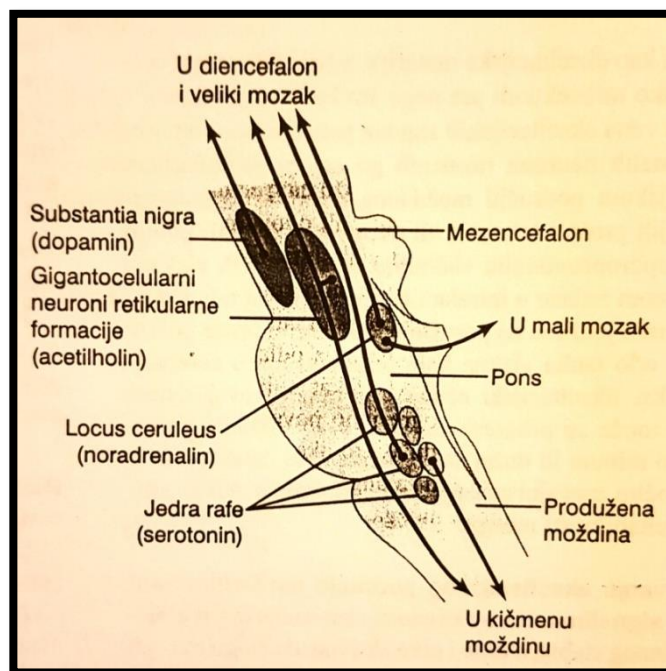
Jedra rafe mezencefalona - RM (*engl.* brainstem raphe; *lat.* nuclei raphe) se nalaze u moždanom stablu i postavljena su duž njegove srednje linije u rostro-kaudalnom pravcu. Ona se ubrajaju u grupu serotoninskih jedara i predstavljaju njegov glavni izvor u mozgu. Serotoninski sistem ima ulogu u emocijama, raspoloženju, spavanju, kontroli bola, kao i u socijalnom ponašanju, stresu, depresiji i anksioznosti (15). Brojna ispitivanja ukazuju da su limbički sistem i jedra rafe mezencefalona uključeni u patogenezu poremećaja raspoloženja, pogotovo depresije, zbog bliske povezanosti RM sa limbičkim sistemom (14). U dosadašnjim istraživanjima utvrđena je smanjena ehogenost RM kod pacijenata s depresijom major i suicidalnim sklonostima, uz upotrebu transkranijalnog ultrazvuka moždanog parenhima (*engl.* transcranial sonography, TCS). U istraživanju Zavoreo i sar. (14) je ustanovljeno priustvo hipoehogenosti RM kod bolesnika sa SPU, kao i značajno povećana depresivna simptomatologija kod obolelih od SPU u poređenju sa kontrolnom grupom.



Slika 1. Šematski prikaz serotoninskih puteva u centralnom nervnom sistemu. Prikazano je pet puteva, uključujući projekcije rafe ka prefrontalnom korteksu (1); bazalne ganglije (2); hipokampus (3); hipotalamus (4); kičmena moždina (5) (16)

U mozgu postoje tri neurohormonska sistema: noradrenalinski, serotoniniski (Slika 1) i dopaminski. Noradrenalin je ekscitacijski hormone, serotonin najčešće inhibicijski, dok dopamin u određenim područjima može biti i inhibicijski i ekscitacijski hormon. Noradrenalinski sistem se prostire u sve delove mozga, serotoniniski najviše deluje u strukturama srednje linije mozga, a dopaminski u regionu bazalnih ganglija (Slika 1) (17).

Srednji mozak (mezencefalon, *lat.* mesecephalon) je deo moždanog stabla (Slika 2) i čine ga tri dela – tektum, tegmentum i crus cerebri. Crna supstancija je pigmentisana grupa neurona koja je deo tegmentuma i sastoji se iz dva dela - pars compacta i pars reticulata. Čelije koje čine pars compacta SN sadrže melanin i sintetišu dopamin koji putem svojih aksona usmeravaju do corpus striatum-a (nc.caudatus i putamen) gradeći dopaminergički nigrostrijatni put. Corpus striatum je deo bazalnih ganglija i odgovoran je za pokrete i motornu koordinaciju (18,19). Bazalne ganglije čine grupu subkortikalnih neuronskih struktura koje učestvuju u regulaciji motornih radnji. Sastoje se od nekoliko struktura: nucleus caudatus (repato jedro), putamen, globus pallidus, amigdala. Dopaminergički neuroni uglavnom potiču iz SN i kontrolišu inhibiciju silaznog puta bola. Poznato je da su poremećaji u dopaminergičkoj neurotransmisiji unutar ovih puteva povezani s različitim bolnim sindromima, pa tako i sa SPU (14). Dopamin funkcioniše kao inhibitorni neurotransmitter u većini delova mozga i ima ulogu stabilizatora u sistemu za kontrolu motorike, zajedno sa gama aminobuternom kiselinom (GABA) (17).



Slika 2. Centri u moždanom stablu čiji neuroni sekretuju različite transmitterske supstance (serotonin, noradrenalin, dopamin, acetilholin). Ovi neuroni šalju signale u međumozak i veliki mozak, kao i naniže u kičmenu moždinu (17)

1.3 Sindrom pekućeg bola usne duplje

Sindrom pekućeg bola usne duplje (Sindrom pečenja usta, SPU, ili *engl.* Burning mouth syndrome, BMS) se manifestuje hroničnim osećajem peckanja i žarenja u usnoj duplji (20–22). SPU, prema definiciji u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, predstavlja osećaj pečenja u ustima i dizestezijske koje se ponavljaju tokom dana, više od 2 sata i duže od 3 meseca, bez klinički evidentne lezije (23–25). On se može javiti u dve kliničke forme, kao primarni i sekundarni (26–29).

Primarni Sindrom pekućeg bola usne duplje (pSPU) je idiopatski, prisutan kod bolesnika bez patoloških promena na oralnoj sluzokoži, kada su odsutni svi lokalni i opšti faktori koji dovode do pojave ovakvih simptoma (22). Sekundarna forma Sindroma pekućeg bola usne duplje (sSPU) prouzrokovana je lokalnim i sistemskim etiološkim faktorima (27,30,31).

Simptomi koji su prisutni kod pacijenata koji boluju od SPU opisuju se kao peckanje, trnjenje, utrnutost, žarenje, pekući bol (32). Oni se uglavnom javljaju bilateralno, ne prate distribuciju perifernog senzornog nerva, uz kliničke i laboratorijske nalaze koji su bez specifičnih odstupanja (1,3,24,32–35). Tegobe su prisutne uglavnom tokom dana, retko ometaju san, najčešće nastaju spontano (22).

Različiti sinonimi, glosodinija i glosopiroza (žarenje i pečenje jezika), stomatodinija i stomatopiroza (žarenje i pečenje cele usne duplje) su se koristili da bi se opisala tačna lokalizacija simptoma u usnoj duplji (3,26,36).

Epidemiologija

SPU se u populaciji javlja u rasponu od 0,7% do 5%, najverovatnije zbog upotrebe različitih kriterijuma za dijagnostiku (1,29,30,36–38). Pojava ovog oboljenja je češća kod osoba ženskog pola, srednje i starije životne dobi (3,23,32,39). Odnos oboljevanja žena i muškaraca je 7:1 (27,31,32,40), dok postoje istraživanja koja navode da je odnos oboljevanja 4:1 (41). Palacios-Sánchez B. i sar. su ispitali 60 pacijenata sa dijagnostikovanim SPU, 55 osoba je bilo ženskog pola (91,7%), a samo 5 osoba muškog pola (8,3%) (31). Druga grupa autora je obuhvatila ispitivanjem 70 pacijenata sa prisustvom SPU, od kojih su 63 osobe bile ženskog pola (90%), a 7 muškog pola (10,9%) (39). Jääskeläinen navodi da se SPU javlja sa prevalencijom 12-18% kod žena nakon menopauze (36). Sun navodi da je on češći kod žena srednje i starije životne dobi, sa prevalencijom 0,7-7%, a kod žena u postmenopauzi prevalencija SPU iznosi 12-18% (27).

Na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu sprovedeno je ispitivanje učestalosti oralnih oboljenja u periodu 1999 - 2004. godine. Od ukupnog broja pacijenata koji su se javili sa oralnim bolestima, njih 2335, čak njih 1068 (45,7%) je imalo simptome žarenja i pečenja u usnoj duplji. U grupi pacijenata koji su se javili sa navedenim simptomima, njih 376 (32,4%) je svoje tegobe opisalo kao pečenje i žarenje jezika (glossodynia et glossopyrosis). Od ukupnog broja pregledanih pacijenata (1068) sa tegobama žarenja i peckanja, 290 (27,1%) pacijenata je bilo muškog pola, a 778 (72,8%) ženskog pola. Prosečna starost kod muškaraca je iznosila 56,44 godine, a u ženskoj populaciji 57,98 godina.

U periodu od 2011. do 2016. godine, na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu zabeleženo je 211 slučajeva sa simptomima žarenja i pečenja, od kojih je kod 161 pacijenta dijagnostikovano SPU, kod njih 28 stomatodinije i stomatopiroze, dok je kod 22 pacijenta postavljena dijagnoza glosodinija i glosopiroza.

Etiologija

Etiologija pSPU je multikauzalna (29,42). Kao najčešći uzroci se navode poremećaj hormona, psihogeni faktori (uznemirenost, stres, depresija, poremećaj ličnosti, kancerofobija) i abnormalnost nerava (37,43). Etiološki faktori koji dovode do nastanka sSPU su podeljeni na lokalne i opšte faktore (27,31,34–36,44).

1.3.1 Primarni Sindrom pekućeg bola usne duplje

Primarni SPU predstavlja hronično oboljenje sa karakteristikama neuropatskog bola i negativnim uticajem na kvalitet života (22). Etiologija i patofiziologija pSPU je nepoznata, međutim u poslednjoj dekadi su definisani kriterijumi za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu primarnog i sekundarnog SPU. Dijagnostičke metode u vidu detaljnih neurofizioloških, neuropatoloških i psiholoških ispitivanja dovele su do napretka u razumevanju patofiziologije pSPU. Navedena ispitivanja su pokazala da u etiopatogenezi pSPU ulogu ima izmenjena percepcija senzornih funkcija, kao i promena psihološkog profila mnogih pacijenata. Komorbiditeti u vidu depresije i anksioznosti se vezuju za nastanak pSPU, ali je sada dokazano postojanje sličnog poremećaja neurotransmitera, kao što je nizak nivo dopamina u mozgu kod pacijenata sa dijagnostikovanim pSPU i kod pacijenata sa depresijom (3).

Sve više istraživanja o pSPU ukazuje da postoji povezanost sa nivoima dopamina u nigrostrijatnom sistemu, odnosno da je hipofunkcija dopaminergičkog sistema u bazalnim ganglijama povezana sa nastankom pSPU. Dopamin je neurotransmiter koji se u najvećoj količini u mozgu nalazi u pars compacta SN i odatle se njegove projekcije završavaju u bazalnim ganglijama (kaudatus i putamen) formirajući nigrostrijatni put. Dopaminergički

sistem je odgovoran za motoriku, orijentaciju i pažnju, kao i kontrolu emocionalnog odgovora (45).

Studije sprovedene pomoću pozitronske emisione tomografije (PET) kod pacijenata sa dijagnostikovanim pSPU pružile su dokaze o tome da bazalne ganglije učestvuju u inhibitornoj modulaciji bola i da njihova disfunkcija može dovesti do pojave centralnog bola, npr. kod Parkinsonove bolesti. PET nalazi su pokazali izmene na pre- i postsinaptičkom strijatnom dopaminergičkom sistemu, slične kao one promene u ranom stadijumu Parkinsonove bolesti (33). Kod Parkinsonove bolesti se uočava presinaptički deficit dopamina (46). Nizak nivo dopamina je utvrđen i kod psihijatrijskih poremećaja, kao što je depresija koja je često udružena sa pSPU. Jääskeläinen smatra da depresija, umesto da je nespecifična sekundarna pojava kod pacijenata sa pSPU, može biti komorbiditet. Takvu pojavu objašnjava tako što navodi da nedostatak dopamina u mozgu može dovesti do pojave oba oboljenja istovremeno, a ne da depresija predstavlja posledicu pSPU (36).

Depresija je takođe povezana sa smanjenjem nivoa serotonina i noradrenalina. Jedra rafe se ubrajaju u grupu serotoninskih. Serotoninski sistem ima ulogu u emocijama, raspoloženju, spavanju, kontroli bola, stresu, depresiji i anksioznosti. Brojna ispitivanja ukazuju da su limbički sistem i jedra rafe mezencefalona uključeni u patogenezu poremećaja raspoloženja, pogotovo depresije (14,15,17). Rafe je struktura koja se na TCS uočava kao visoko ehogena i odgovara akumulaciji nekoliko jedara i puteva iz moždanog stabla. Hipoehogenost RM prilikom pregleda TCS može da se poveže sa pojavom depresije major i depresije kod obolelih od Parkinsonove bolesti (47,48). Hiperehogenost SN se pronalazi kod 90% ispitanih pacijenata sa Parkinsonovom bolesti (49) i ona predstavlja jedan od glavnih nalaza kod ove bolesti (50,51). Snižena ehogenost struktura RM je prisutna kod 50-70% pacijenata sa unipolarnom depresijom i povezana je sa odgovorom na inhibitore preuzimanja serotonina (52–54). Takav nalaz podržava hipotezu da hipoehogenost RM može biti marker oštećene centralne transmisije serotonina (48). Postoje studije koje su ispitivale ehogenost struktura RM pomoću TCS kod pacijenata sa unipolarnom depresijom u odnosu na zdrave pacijente. Rezultati pomenutih studija su ukazali na sniženu ehogenost jedara rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom u poređenju sa zdravim kontrolama

(1.4: 2.8) (55). Studija Walter i sar. (53) je pokazala veću učestalost smanjene ehogenosti RM kod pacijenata sa dijagnostikovanom unipolarnom depresijom u odnosu na zdrave pacijente, u odnosu 53% vs. 9%, kao i kod depresivnih pacijenata sa Parkinsonovom bolesti u odnosu na one kod kojih nije ustanovljena depresija (38% vs. 16%). Walter takođe navodi da se retko dešava da je prisutna hipoehogenost RM kod zdravih pacijenata bez istorije psihijatrijskih poremećaja (8%) (54). U navedenoj studiji ustanovljeno je da je ehogenost RM povezana sa specifičnom antidepressivnom terapijom selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI), što odgovara pretpostavci da hipoehogenost RM reflektuje promene u serotoninском sistemu (54). Hipoehogenost RM određuje dobar odgovor na SSRI terapiju sa pozitivnom prediktivnom vrednosti od 88%. Pojedina istraživanja su pokazala da je snižena ehogenost struktura RM uobičajen nalaz kod 50-70% pacijenata sa unipolarnom depresijom i povezana je sa odgovorom na upotrebu inhibitora preuzimanja serotonina (48,56). Zavoreo i sar. (14) su ustanovili prisustvo hipoehogenosti RM kod 45% pacijenata sa pSPU. U studiji Baumann i sar. (57) postmortalno su ispitivali moždanu masu 6 osoba koje su bolovale od depresije major i 12 osoba koje nisu bolovale od psihijatrijskih poremećaja. Rezultati su pokazali da je broj neurona dorzalnog rafe bio smanjen za 31% kod osoba koje su bolovale od depresije u odnosu na osobe koje su bile zdrave.

Veći broj neurofizioloških studija ukazuje da pSPU predstavlja bolno stanje koje uključuje neuropatološke mehanizme koji se odnose na promene perifernog i/ili centralnog nervnog sistema kod pacijenata sa pSPU. Sleboda i sar. navode da postoje rezultati koji govore da je u etiologiji pSPU poremećaj u prijemu i analizi stimulusa na različitim nivoima centralnog i perifernog nervnog sistema, kao i disfunkcija nigrostrijatnog sistema (kao kod Parkinsonove bolesti) (58).

Pojedina istraživanja ukazuju da kod pacijenata sa pSPU mogu postojati: abnormalna percepcija bola i poremećaj u nigrostrijatnom dopaminergičkom putu, oštećenje horde timpani, promene u neurovaskularnoj mikrocirkulaciji mukoza i neuropatija nervnih završetaka trigeminalnog nerva (27,59).

1.3.2 Sekundarni Sindrom pekućeg bola usne duplje

1.3.2.1 Lokalni etiološki faktori za nastanak sSPU

Lokalni etiološki faktori koji dovode do nastanka sSPU su mnogobrojni. Neki od najčešćih lokalnih faktora su (3,22,26,28,31,32,38,58):

- lokalne iritacije (čvrste zubne naslage, karijes, jatrogeni faktori, atricija i abrazija zuba)
- neadekvatni protetski radovi,
- alergija/preosetljivost na stomatološke materijale,
- galvanska struja,
- Kostenov sindrom (Bolna disfunkcija temporomandibularnog zgloba),
- oboljenja oralne sluzokože (Lichen planus, Lingua geographica),
- loše navike (pušenje, alkohol, začinjena hrana),
- parafunkcije (tiskanje jezika, bruksizam, stiskanje zubima),
- infekcije (oralna kandidioza, bakterijske infekcije u usnoj duplji),
- razvojne anomalije (Lingua plicata) i dr.

Lokalne iritacije mogu dovesti do poremećaja kontinuiteta oralne sluzokože i izazvati tegobe u vidu žarenja i pečenja. Osećaj pečenja u ustima mogu izazvati oštre ivice zuba nastale kao posledica abrazije i atricije zuba (Slika 3), karijesa ili neadekvatnih stomatoloških nadoknada. Najčešće se simptomi javljaju u predelu prednje dve trećine jezika. Prisustvo čvrstih naslaga na zubima može uticati na pojavu osećaja pečenja, uglavnom u predelu vrha jezika (Slika 4) (32).



Slika 3. Atricija zuba u bočnoj regiji mandibule



Slika 4. Čvrste supragingivalne naslage na zubima (zubni kamenac)

Neadekvatni protetski radovi mogu dovesti do mikrooštećenja oralne sluzokože i do nastanka subjektivnih tegoba sSPU. Simptomi zahvataju najčešće vrh i bočne strane jezika, zatim obraznu sluzokožu, zato što su ti delovi usne duplje najizloženiji traumi. Simptomi se mogu javiti i na tvrdom nepcu, ispod neadekvatnih mobilnih protetskih radova, kada usled pritiska nadoknade na sluzokožu, nastaju mikrolezije praćene neprijatnim senzacijama u vidu pečenja i žarenja (26,27,29,60).

Alergija na stomatološke materijale se pretpostavlja da može biti razlog nastanka sSPU, ali je u malom broju studija to i dokazano (61). Najčešće neke od komponenti akrilata, polimetilmetakrilat - PMMA od kog se izrađuju protezne ploče, mogu izazvati alergijske reakcije (29). Alergijske reakcije mogu biti izazvane i živom iz amalgama, paladijumom, natrijum lauril sulfatom iz pasti za zube, ali i alergenima iz hrane (cimet, orasi, konzervansi) i aditivima (26,32,60).

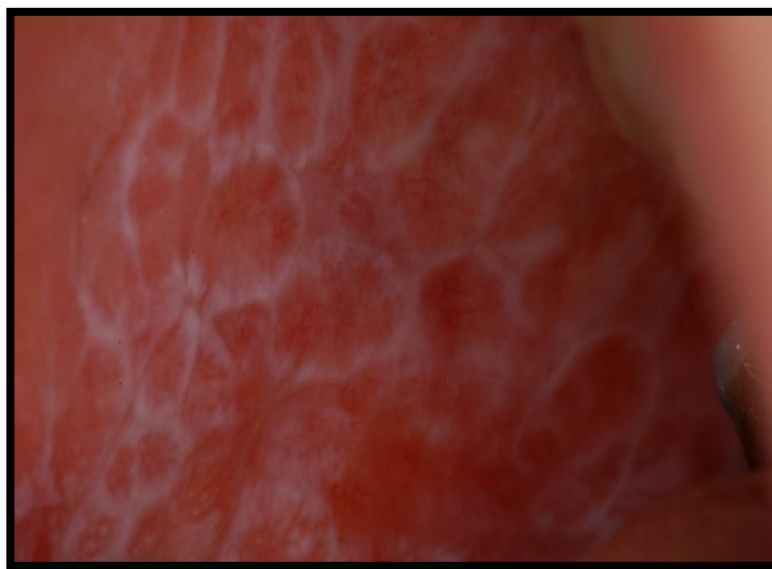
Osećaj pečenja i žarenja u ustima mogu prouzrokovati metali, koji imaju različit elektrogalvanski potencijal, stvaranjem polja galvanske struje. Oni se u ustima nalaze u vidu konzervativnih ili protetskih radova, a u slučaju postojanja dva različita metala u ustima pacijenti mogu imati metalni ukus u ustima, kao i izražene tegobe žarenja i peckanja usne duplje. Dijagnoza može biti potvrđena tek kada se uklone metali različitog elektrogalvanskog potencijala iz usne duplje, a simptomi na koje su se pacijenti žalili nestanu (62).

Kostenov sindrom (*Disfunctio articuli temporomandibularis dolorosa*) nastaje zbog poremećenog funkcionalnog odnosa diska, kondila i glenoidalne jame i može dovesti do pojave brojnih simptoma. To su najčešće:

- blaga gluvoća i vrtoglavica,
- zujanje u ušima i pucketanje u zglobu za vreme žvakanja, bolovi u viličnom zglobu sa ograničenim ili preteranim pokretima donje vilice,
- osetljivost na palpaciju iznad viličnog zgloba i bol u uhu,
- različite neuralgične smetnje (peckanje i žarenje) u grlu, jeziku i na nepcu.

Sve ove tegobe se javljaju jednostrano, na strani na kojoj se nalaze promene u viličnom zglobu, u slučajevima jednostrane krezubosti (20,26,61,63). Poremećaj bolne disfunkcije u temporomandibularnom zglobu najčešće nastaje zbog jake abrazije ili usled nedostatka molara. Ove pojave se mogu opaziti i kod nagnutih i jako malponiranih zuba.

Lihen planus (*Lichen planus*) je mukokutano oboljenje koje se karakteriše pojavom belih oralnih lezija koje su simetrične i najčešće lokalizovane u bukalnoj regiji (Slika 5 i 6), na jeziku i gingivi. Pojava simptoma peckanja usta može biti posledica oštećenja oralne sluzokože kod lihen planusa, najčešće kod retikularne ili erozivne forme (20,61,62).



Slika 5. Oralni lihen planus na sluzokoži obraza (retikularna forma)



Slika 6. Oralni lihen planus na sluzokoži obraza i jezika (retikularna i erozivna forma)

Gruška i sar. su ispitali 22 pacijenta sa simptomima pečenja i žarenja usta, od kojih je kod 9 pacijenata dijagnostikovano SPU, a ostali su imali simptome kao posledicu oralne manifestacije lihen planusa (64).

Geografski jezik (*Lingua geographica*) je oboljenje koje se karakteriše crvenim poljima ograničenim belim linijama na dorzalnoj površini jezika. Promene menjaju oblik i veličinu i izgledom podsećaju na geografsku kartu.

Crvene promene su posledica atrofije filiformnih papila, dok žućkasto-belu granicu predstavlja deo jezičnog pokrivača koji nije atrofirao. Pacijenti sa ovim oboljenjem ne moraju imati subjektivne tegobe ili se mogu žaliti na tegobe u vidu žarenja i peckanja koje se uglavnom javljaju kao posledica uzimanja začinjene hrane, alkohola ili stresa (61,62,65).

Oralne promene kod pušača su posledica udruženog dejstva visoke temperature, nikotina, kancerogenih materija i dr. i mogu se javiti na oralnoj sluzokoži i usnama. Ove promene mogu biti praćene osećajem peckanja i žarenja (42).

Parafunkcije (tiskanje jezika, bruksizam, stiskanje zubima) se navode kao jedan od mogućih uzroka nastanka sSPU. Većina dosadašnjih studija ne podržava stanovište da parafunkcije mogu izazvati sSPU (32,60,65). Coculescu i sar. navode da su abnormalne motorne funkcije mastikatornog aparata, prisutne kod parafunkcija, najčešće posledica anksioznosti i/ili depresivnosti (26).

Oralna kandidioza se često navodi kao uzrok nastanka sSPU (35,60,64) (Slika 7). Lopez-Jornet i sar. navode da su najčešće infekcije izazvane gljivicama iz roda *Candida* (*lat.Candida sp.*) i da one mogu dovesti do pojave simptoma peckanja i žarenja, ali da neki autori smatraju da gljivična infekcija nema nikakvog udela u nastanku simptoma sSPU (60). Balasubramaniam i sar. navode da postoji velika prevalencija infekcija gljivicama iz roda *Candida* kod pacijenata sa sSPU, što stvara teškoće u određivanju tačne uloge gljivične infekcije u nastanku simptoma SPU (62). Lopez-Jornet i sar. navode da simptomi peckanja u usnoj duplji mogu biti izazvani prisustvom oralne bakterijske infekcije bakterijama iz roda *Enterobacter*, *Klebsiella* i *Staphylococcus aureus* (60).



Slika 7. Oralna kandidioza na dorzalnoj površini jezika

Izbrazdan ili fisurni jezik (*Lingua plicata*) se svrstava u najčešće razvojne anomalije jezika (Slika 8). Manifestuje se fisurama na dorzalnoj površini jezika koje su uglavnom simetrične. Produbljene brazde dovode do pojačane osjetljivosti dorzuma jezika i pojave tegoba u vidu peckanja i žarenja, uglavnom prilikom konzumiranja kisele i začinjene hrane (61,66).



Slika 8. *Lingua plicata* (Izbrazdan jezik)

Suvoća usta (Xerostomia) je posledica smanjenja količine pljuvačke u usnoj duplji ili njenog izostanka. Ona može dovesti do otežanog govora, žvakanja, gutanja, nošenja mobilnih protetskih radova i uticati na kvalitet života (67). Pacijenti sa kserostomijom se žale i na izmenjen ukus hrane, kao i na teško podnošenje kisele i začinjene hrane. Kserostomija može biti posledica dejstva jatrogenih faktora, dehidracije ili oboljenja pljuvačnih žlezda (30). Nedostatak pljuvačke može dovesti do oštećenja sluzokože usne duplje i pojave pekućeg bola u usnoj duplji (20,27,32,62,65). U jatrogene faktore koji mogu izazvati kserostomiju svrstavaju se: lekovi (antihipertenzivi, antiholinergici, benzodijazepini, antidepresivi, hipoglikemici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi...), zračna i citostatska terapija, odbacivanje grafta (67). Oboljenja pljuvačnih žlezda koja mogu dovesti do smanjenog lučenja pljuvačke su: atrofija pljuvačnih žlezda, Sjögren-ov sindrom, sarkoidoza, HIV/AIDS i salivarna aplazija (68). Dehidracija može nastati kod sledećih oboljenja: dijabetes melitus (diabetes mellitus), insipidni dijabetes (diabetes insipidus), bubrežna oboljenja, hemoragije, visoka telesna temperatura, psihogena stanja i bolesti.

Kod pacijenata sa sSPU je najčešće prisutan subjektivan osećaj suvoće usta i ne postoje objektivni pokazatelji prisustva hiposalivacije. Tegobe u vidu suvoće usta često su posledica kvalitativnih i/ili kvantitativnih promena u sastavu pljuvačke (67,69). Spadari i sar. su ispitivali salivarni protok nestimulisane pljuvačke i registrovali da je kod pacijenata sa dijagnostikovanim sSPU taj protok smanjen (41). Isti rezultati su dobijeni i u studiji Lee i sar. Oni su otkrili da je kod pacijenata sa postojećim sSPU smanjen nivo nestimulisane pljuvačke, a da je količina stimulisane pljuvačke slična kod ispitivanih pacijenata i u kontrolnoj grupi (30).

1.3.2.2 Opšti etiološki faktori za nastanak sSPU

Sistemska oboljenja mogu biti praćena simptomima pečenja usta (29,31,32,60). Opšti etiološki faktori za nastanak sSPU su:

- anemije,
- angiopatije,
- ahilije,
- avitaminoze,
- endokrini poremećaji,
- psihogeni poremećaji,
- poremećaj nerava,
- neželjeno dejstvo lekova,
- starost i dr.

Anemije predstavljaju proces nedovoljnog stvaranja crvenih krvnih zrnaca eritrocita, koji ne uspeva da odgovori njihovoj brzini razgradnje i izaziva smanjenje koncentracije hemoglobina (61,70). Uglavnom su praćene oralnim promenama. Tegobe u vidu žarenja i pečenja mogu izazvati sideropenijska, perniciozna i aplastična anemija (24,27,32,65).

Sideropenijska anemija nastaje usled nedostatka gvožđa. Oralne promene zahvataju jezik (atrofija papila), gingivu, oralnu sluzokožu i vermilion usana izazivajući funkcionalne promene u epitelu (26,70). Najčešći oralni simptomi su smanjen osećaj ukusa i izraženo pečenje usta (61,71–74).

Perniciozna anemija (megaloblastna) je autoimuno oboljenje sa stvaranjem autoantitela na unutrašnji faktor u gastrointestinalnom traktu koji je odgovoran za apsorpciju vitamina B₁₂ (61,75). Bolest počinje malaksalošću, lupanjem srca i bledilom, zatim nastaje gubitak apetita, depresivne promene, poremećaj pamćenja, parestezije ekstremiteta, naročito nogu, u vidu trnjenja i bockanja. Zbog nedostatka vitamina B₁₂ izraženi su simptomi trnjenja, žarenja i pečenja usne duplje (61,74).

Aplastična anemija je oboljenje koštane srži koje se odlikuje odsustvom matičnih ćelija. Ova krvna diskrazija zahvata sve mijeloidne ćelijske loze i dovodi do nastanka pancitopenije u perifernoj krvi. Aplastična anemija se javlja kao posledica dugotrajne antibiotske ili zračne terapije, ali može biti i idiopatska. Oralne promene se manifestuju atrofijom oralne sluzokože, koja je bleđa sa ulceracijama i nekrozom (61), dorzalna površina jezika je sjajna, glatka kao polirana i crvena. Subjektivne oralne tegobe pacijenata obolelih od aplastične anemije se kreću od žarenja i peckanja do jakih bolova zbog ulceracija i nekroze, a česta je i sekundarna infekcija zbog izmenjenog imunskog odgovora domaćina (74).

Angiopatijske predstavljaju bolest krvnih sudova. One mogu biti mikroangiopatije (kod dijabetes melitusa) i makroangiopatije, koje mogu dovesti do pojave angine pektoris ili infarkta miokarda (65). Kod ovih oboljenja parestezije i bol se mogu javiti u predelu grla, vilica, čela, obraza, spoljašnjeg dela uha, mastoidnog nastavka, nepca, jezika i vrha nosa. Pacijenti sa angiopatijom uglavnom nemaju nikakve objektivne promene na oralnoj sluzokoži, ali su prisutni subjektivni simptomi u vidu pečenja i žarenja oralne sluzokože.

Ahilijska je nedostatak hlorovodonične kiseline i enzima u želudačnom soku usled atrofije sluzokože želuca, resekcije želuca i kod perniciozne anemije. Poremećaj u sekreciji želudačne kiseline i izražen gastro-efozagealni refluks se smatra da mogu izazvati tegobe žarenja i peckanja oralne sluzokože (42).

Avitaminoze nastaju usled nedostatka vitamina iz grupe vitamina B, koji se često manifestuje atrofijom jezičnog pokrivača, što može dovesti do pojave simptoma žarenja i pečenja jezika, kao i poremećaja ukusa (26).

Vitamin B₁ (tiamin) ima ključnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata. Njegov nedostatak izaziva promene u nervnom sistemu, dok su oralne manifestacije prisutne u vidu simptoma peckanja i žarenja usne duplje, atrofije jezičnog pokrivača i bolnih ulceracija (76).

Vitamin B₂ (riboflavin) je hidrosolubilni vitamin koji se često upotrebljava kao aditiv u hrani (77). Deficit ovog vitamina dovodi do promena na očima, koži, nervnom sistemu, hematopoeznom sistemu i u digestivnom traktu. Promene u usnoj duplji kod avitaminoze vitamina B₂ se ispoljavaju pojavom plameno crvenog jezika sa atrofijom

jezičnog pokrivača, erozija i ulceracija sa senzacijama žarenja i peckanja, kao i promenama u uglovima usana.

Vitamin B₆ učestvuje u metaboličkim procesima u organizmu, posebno u metabolizmu belančevina. Nedostatak vitamina B₆ je uglavnom posledica dugotrajne upotrebe lekova. Oralne promene obuhvataju jezik i usne, dolazi do atrofije jezičnog pokrivača i kao posledica perifernog neuritisa se javljaju simptomi sSPU (78,79).

Vitamin B₁₂ učestvuje u metabolizmu proteina, sazrevanju eritrocita i pravilnom funkcionisanju nervnih ćelija. U usnoj duplji su prisutne promene koje prate nedostatak vitamina B₁₂: žarenje i peckanje usne duplje, enantem jezika i atrofija jezičnog pokrivača (24,80).

Folna kiselina (vitamin B₉) se u digestivnom traktu pretvara u aktivan oblik pod uticajem vitamina B₁₂ i vitamina C. Ona se ubraja u grupu vitamina koji su neophodni za sintezu DNK, purinskih i pirimidinskih baza, kao i nekih aminokiselina. Nedostatak folne kiseline dovodi do poremećaja rasta, promena na koži, demencije, depresije, kognitivnih poremećaja i periferne neuropatije (81). Posledice nedostatka folne kiseline u usnoj duplji mogu se manifestovati enantemom oralne sluzokože, ulceracijama, nekrozom sluzokože nepca, usana i gingive, inflamacijom jezika i atrofijom jezičnih papila, kao i angularnim hejlitisom. Sardela navodi da je u istraživanju upoređen nivo gvožđa, vitamina B₁₂, folne kiseline, kalcijuma i magnezijuma kod 41 pacijenta sa SPU i 36 u kontrolnoj grupi. Rezultati su pokazali da se jedino smanjen nivo vitamina B₁₂ kod pacijenata sa SPU pokazao statistički značajnim u razvoju simptoma (82).

Endokrine bolesti mogu biti jedan od faktora za nastanak sSPU. Najčešći endokrini poremećaj je dijabetes melitus. On predstavlja endokrino oboljenje koje nastaje kao posledica poremećaja nivoa insulina, što se manifestuje povećanim nivoom glukoze u krvi - hiperglikemijom. Metabolički poremećaji koji su prisutni kod dijabetes melitusa su prouzrokovani neodgovarajućim delovanjem insulina na tkiva, zbog smanjenog nivoa insulina u krvi ili zbog rezistencije ciljnih tkiva na dejstvo insulina (61,83). Zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina dolazi do poremećaja u metabolizmu masti i proteina. Najčešće oralne komplikacije kod pacijenata sa dijabetes melitusom su: ubrzano razaranje potpornog aparata zuba, parodontalni apscesi, kserostomija, usporeno zarastanje

rana, infekcija, oralne ulceracije, kandidioza, žarenje i peckanje oralne sluzokože. Osećaj žarenja i peckanja u usnoj duplji kod pacijenata obolelih od dijabetesa je posledica patoloških promena koje su zahvatile nerve u oralnoj regiji (23,26). Mikrovaskularne lezije i druge cirkulatorne smetnje koje prate ovu bolest mogu da prouzrokuju atrofiju jezičnog pokrivača. Poremećaji u cirkulaciji mogu da favorizuju nastanak infekcija. Smanjena otpornost oralnih tkiva i kisela reakcija pljuvačke kod obolelih od dijabetesa favorizuje i razmnožavanje gljivica, pogotovo onih iz roda *Kandida*. To prouzrokuje nastanak osećaja peckanja i žarenja koji može biti prisutan sve dok se glikemija ne dovede u granice referentnih vrednosti. Pored sistemske terapije hiperglikemije, neophodno je sprovesti i lokalnu terapiju (normalizacija pH pljuvačke, kontrola infekcije) (65).

Menopauza i postmenopauza su fiziološki fenomeni koji se javljaju u periodu između pune funkcije ovarijuma i nakon prestanska funkcije ovarijuma. U tom periodu je kod žena često prisutna vazomotorna nestabilnost. Promene u usnoj duplji su posledica nedostatka estrogenih hormona, avitaminoze A i B kompleksa, kao i neuroloških smetnji. Simptomi SPU mogu se javiti bez objektivnih promena na oralnoj sluzokoži (61). Sloboda i sar. navode da se hormonske promene u toku menopauze i postmenopauze smatraju bitnim uzrokom nastanka simptoma žarenja i peckanja oralne sluzokože, ali takođe navode da postoje oprečna mišljenja o tome da supstituciona hormonska terapija može biti efikasna u cilju smanjenja ovih tegoba (58).

Psihogeni faktori mogu biti odgovorni za nastanak sSPU. U ovu grupu oboljenja ubrajamo: stres, depresiju, kancerofobiju, hipohondriju, posttraumatski sindrom, demenciju, poremećaje ishrane, bolesti zavisnosti, psihoze i dr. (26,84). Mnogi od pacijenata sa simptomima pečenja i žarenja imaju i simptome anksioznosti, depresije, poremećaja ličnosti, veću tendenciju ka somatizaciji tegoba, smanjen nivo socijalizacije i prenaplašenu brigu o zdravlju. Navedena oboljenja se mogu svrstati u grupu afektivnih poremećaja, odnosno poremećaja raspoloženja (29), koji su česti kod pacijenata sa hroničnim bolom (84). Rezultati različitih ispitivanja su pokazali da postoji visoka frekvencija psihijatrijskih oboljenja kod pacijenata obolelih od sSPU.

Psihički stres je najblaža forma psihosomatskih poremećaja, a manifestuje se i promenama na oralnoj sluzokoži. Promene u usnoj duplji su posledica traumatizacije oralne

sluzokože usled postojanja neurotskih navika. Patološke promene se manifestuju u vidu erozija sa deskvamacijom epitela, kserostomijom, osećajem peckanja, rekurentnim oralnim ulceracijama.

Posttraumatski sindrom (posttraumatski stresni poremećaj, PTSD) je anksiozni poremećaj koji se javlja kod ljudi koji su bili izloženi smrtnoj opasnosti ili situacijama koje su potencijalno opasne po život, kao što su rat, pucnjava, saobraćajne nesreće, požar, poplava, zemljotres i dr. Ovaj sindrom se klinički može manifestovati na više načina: uznemirenošću, depresijom, povučenošću, porastom razdražljivosti i drugo. Postoje tri grupe simptoma: ponovno proživljavanje; izbegavanje i tupost (osećaj smanjene odgovornosti i uključenosti u spoljni svet, osećaj beznada); podraženost (pojačana pripravnost, poremećaj spavanja, osećaj krivice, otežana koncentracija) (6). Promene u usnoj duplji kod ovih pacijenata mogu se manifestovati odsustvom oralne higijene, prisustvom stomatodiniija i stomatopiroza, rekurentnim oralnim ulceracijama, poremećajem u temporomandibularnom zglobu i bruksizmom.

Poremećaj nerava može biti praćen bolom u vidu peckanja koji je glavna odlika sSPU, ali se javlja i kod nekih posttraumatskih povreda nerava.

Neželjeno dejstvo lekova može se manifestovati žarenjem i peckanjem u usnoj duplji, a javlja se pri upotrebi ACE inhibitora (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima), diuretika i beta blokatora zajedno (26). Antihipertenzivi koji deluju na renin-angiotenzin sistem (ACE inhibitori), predstavljaju lekove koji najčešće izazivaju osećaj pečenja i žarenja u usnoj duplji (29). ACE inhibitori su grupa lekova koji se primarno koriste za lečenje hipertenzije i kongestivne insuficijencije srca i deluju modulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema blokirajući angiotenzin konvertujući enzim i na taj način blokiraju pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II. U isto vreme ACE inhibitori smanjuju degradaciju bradikinina, snižavajući krvni pritisak tako što smanjuju nastajanje jakog vazokonstriktora (angiotenzin II) i razgradnju jakog vazodilatatora (bradikinina). U lekove koji mogu izazvati tegobe peckanja u usnoj duplji se svrstavaju: eritromicin, zlato, kumarin, litijum i antidepresivi.

Starenje je normalan fizioloski proces, koji je praćen promenama tkiva i organa u različitom stepenu. Starost je praćena pojavom različitih hroničnih bolesti, kao i

korišćenjem medikamenata u njihovoj terapiji. Promene koje se javljaju u usnoj duplji starih osoba mogu biti posledica samostalnih oboljenja oralne sluzokože ili manifestacija sistemskih bolesti i neželjenog dejstva lekova. Na oralnoj sluzokoži kod starih mogu se registrovati: redukcija debljine epitela, gubitak elastičnosti kolagenih vlakana, degenerativne promene na nervnim vlaknima i krvnim sudovima, smanjena pokretljivost i poremećaj ćelijskog permeabiliteta. Klinički se može primetiti atrofija jezičnog pokrivača, smanjen ili potpuni prestanak lučenja pljuvačke, usporavanje procesa zarastanja. Usled procesa starenja mogu se javiti i arteriosklerotične promene koje utiču na smanjenje funkcionalnih mogućnosti oralnih tkiva. Navedene patološke promene koje nastaju tokom procesa starenja dovode do smanjenja oksigenacije tkiva u usnoj duplji, što može izazvati simptome žarenja i peckanja. Avitaminoze su relativno česte kod starih osoba i mogu izazvati žarenje i peckanje u usnoj duplji. Navodi se da atrofija sluzokože usne duplje može biti jedan od faktora koji izaziva sSPU (61,85).

1.4 Klinička slika pSPU

Simptome prisutne kod pSPU pacijenti opisuju kao žarenje, peckanje, svrab, trnjenje, probadanje, mravinjanje, kao da je sluzokoža došla u dodir sa ljutom paprikom ili vrućim napitkom. Pacijenti navode ponekad da je prisutan i bol. Simptomi pSPU su obostrani i ne prate distribuciju određenog senzornog nerva (26,30,32,39). Bolesnici najčešće navode da simptomi nastaju spontano bez postojanja nekog okidača, dok se često početak pojave simptoma dovodi u vezu sa stomatološkim intervencijama (ekstrakcije zuba, početak nošenja novih protetskih radova), oboljenjima ili upotrebom medikamenata (29). Subjektivne tegobe su najčešće lokalizovane na jeziku, donjoj usni i tvrdom nepcu, ređe zahvataju gornju usnu i donji alveolarni greben, dok se retko javljaju na bukalnoj sluzokoži i podu usta (29). Tegobe pSPU mogu da se jave na jednom mestu u usnoj duplji, na nekoliko različitih mesta ili mogu da zahvate celu usnu duplju. Pacijenti mogu da se žale i na prateće simptome kao što su suvoća usta, poremećaj čula ukusa (izmenjen ukus ili nedostatak osećaja ukusa), neprijatan ukus u ustima (metalni ukus ili gorak ukus) (26,29,58,60,86).

Simptomi pSPU su uglavnom umerenog do jakog intenziteta, najčešće se pojačavaju krajem dana, ali veoma retko ometaju san (29,60). Tegobe koje su prisutne često se smanjuju tokom konzumiranja hrane (29). Na osnovu pojave simptoma i njihove progresije, pacijenti sa pSPU mogu se svrstati u 3 grupe (29,31,58,84,86):

Tip 1: tegobe nisu prisutne ujutru nakon buđenja, ali se javljaju u toku dana i dostižu najjači intenzitet uveče. U ovoj grupi pacijenata mogu biti prisutni sistemski poremećaji, kao što su deficit nutritijenata ili dijabetes melitus.

Tip 2: tegobe su prisutne ceo dan, u kontinuitetu, i često otežavaju san. Kod ove grupe pacijenata je česta hipofunkcija parotidne žlezde, promene raspoloženja, promene u načinu ishrane, smanjena želja za socijalizacijom.

Tip 3: tegobe su prisutne povremeno, sa periodima bez simptoma tokom dana. Često se kod ovih pacijenata uočavaju anksioznost i alergijske reakcije, posebno na aditive u hrani.

1.5. Dijagnoza pSPU

Dijagnostički postupak kod pSPU se sastoji od anamneze, kliničkog pregleda pacijenta i laboratorijskih ispitivanja u svrhu postavljanja dijagnoze. Potrebno je eliminisati sve lokalne i sistemske faktore koji mogu dovesti do pojave simptoma pečenja i žarenja u usnoj duplji, da bi mogla da se postavi dijagnoza pSPU. Često je neophodno konsultovati lekare drugih specijalnosti (neuropsihijatra, endokrinologa, gastroenterologa, hematologa...) da bi se postavila tačna dijagnoza.

Anamneza o prisustvu simptoma bi trebalo da obuhvata:

- vreme pojave simptoma (početak, trajanje, periodičnost pojave),
- lokalizaciju i iradijaciju simptoma,
- jačinu, kvalitet i karakter simptoma,
- faktore koji dovode do pojačanja ili smanjenja tegoba,
- prisustvo tegoba koje mogu biti povezane sa osećajem pečenja i žarenja (izmena osećaja ukusa, salivarni protok, parafunkcije...) (20,29).

Anamnestički podaci ukazuju na prisustvo osećaja peckanja, žarenja, utrnutosti, mravinjanja, koji se javljaju tokom dana, retko ometaju san. Simptomi su, kod većine pacijenata, najizraženiji popodne. Primarni Sindrom pekućeg bola se može dijagnostikovati ukoliko se isključe svi etiološki faktori za nastanak sSPU. Pažnju treba obratiti na lekove koje pacijent uzima, a koji bi mogli da izazovu slične tegobe, kao i na podatak da je pacijent izložen faktorima koji dovode do stresa, anksioznosti ili depresije (34). Potrebno je ispitati da li se pacijent žali na kserostomiju ili disgeuziju.

Kliničko ispitivanje obuhvata ekstra- i intraoralni pregled pacijenta. Pregled obuhvata temporomandibularni zglob, inspekciju i palpaciju mastikatornih mišića, oralne mukoze, prisutnih zuba, protetskih radova ukoliko su prisutni. Intenzitet salivacije je, takođe, potrebno proveriti (29). Normalan intenzitet salivacije je 1,5ml/15min, kada je u pitanju nestimulisana pljuvačka.

Kliničkim pregledom se ne uočavaju patološke promene na sluzokoži usne duplje, kao ni promene regionalnih limfnih čvorova kod pacijenata sa pSPU. Potrebno je isključiti postojanje lokalnih etioloških faktora (neadekvatni protetski radovi, kolo galvanske struje, smanjen salivarni protok, loša oralna higijena i prisustvo naslaga na zubima, narušen integritet oralne sluzokože). Dopunska ispitivanja se odnose na laboratorijske analize nivoa eritrocita, hemoglobina, hematokrita, gvožđa, feritina u serumu, glikemije, vitamina B₁₂, folne kiseline, cinka, serumska antitela kod Sjögren-ovog sindroma, kao i na detekciju prisustva gljivične ili bakterijske infekcije mikrobiološkim ispitivanjem (24,32,42,60).

1.6 Terapija pSPU

Terapija pacijenata sa dijagnostikovanim pSPU je kompleksna. Inicijalno je potrebno odrediti da li pacijent boluje od primarnog ili sekundarnog oblika SPU. Sekundarni SPU zahteva odgovarajuću dijagnozu i terapiju osnovnih oboljenja koja su uzrok tegoba žarenja i pečenja usne duplje. Kod obolelih od pSPU, terapija je simptomatska. Terapija sSPU može biti lokalna, sistemska i psihološka (29,60,61).

Najčešće upotrebljavani lekovi u terapiji pSPU jesu: alfa lipoična kiselina (ALA), kapsaicin, klonazepam, amisulprid, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (paroksetin, sertralin, fluoksetin), gabapentin, pregabalin, amitriptilin (22,28,31,32,35,39,86,87).

Alfa lipoična kiselina (ALA) je antioksidant koji povećava nivo intracelularnog glutationa i eliminiše slobodne radikale, sa uticajem na regeneraciju nerava (32). Može se koristiti samostalno ili kombinovati sa drugim terapijskim protokolima. Postoje oprečni rezultati studija o delovanju ALA na tegobe u okviru pSPU. Ispitivanja Marina i sar. su pokazala statistički značajnu uspešnost alfa lipoične kiseline u terapiji SPU (59) koja se poklapa sa rezultatima nekih prethodnih studija (33,59,88). Rezultati drugih studija daju konfliktne podatke i ne dokazuju da je ALA efikasnija od placeba (33).

Palacios-Sanchez i sar. su u rezultatima svoje studije pokazali da je prilikom terapije SPU alfa lipoičnom kiselinom došlo do poboljšanja kod 64% pacijenata, dok je u grupi sa placebo poboljšanje osetilo 27,5% pacijenata (31).

Femiano i sar. su dobili rezultate ispitivanja gde je nakon terapije alfa lipoičnom kiselinom došlo do smanjenja intenziteta pekućeg bola kod obolelih od pSPU. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: eksperimentalna grupa je u terapiji pSPU koristila alfa lipoičnu kiselinu, a kontrolna placebo. U eksperimentalnoj grupi je 87% pacijenata navelo poboljšanje stanja tokom 2 meseca uzimanja terapije u odnosu na grupu kojoj je ordiniran placebo, gde nijedan pacijent nije naveo da je došlo do poboljšanja. Nijedan pacijent u eksperimentalnoj grupi nije prijavio pogoršanje stanja, dok u kontrolnoj grupi 20% pacijenata jeste (88).

Kapsaicin je aktivni sastojak ljutih papričica i predstavlja agonist TRPV1 receptora (voltažno zavisni jonski kanal koji se koristi za transport kalcijuma). Vezivanje kapsaicina za receptore blokira odgovor neurona na toplotu i iscrpi TRPV1 u perifernim tkivima, dovodeći do desenzibilizacije nociceptora i smanjenja osećaja pečenja i žarenja (28,32). Navodi se da dugotrajna primena dovodi do gubitka farmakološkog efekta kapsaicina, zato što izaziva trošenje supstance P, koja se oslobađa iz završetaka C nervnih vlakana i učestvuje u senzaciji bola i inflamatornim procesima (32).

Klonazepam je agonist GABA receptora. Sistemska primena ovog leka dovodi do slabije inhibicije funkcija centralnog nervnog sistema i ima antikonvulzivni efekat, efekat blage sedacije i miorelaksantsni efekat. Lokalna primena klonazepama može smanjiti subjektivne tegobe prisutne kod pSPU, bez izazivanja štetnih efekata (37,86). Rezultati pojedinih ispitivanja ukazuju na poboljšanje simptoma pSPU kod 69% pacijenata koji su upotrebljavali klonazepam, dok je taj procenat u grupi kojoj je dat placebo bio 12% (89).

Postoje radovi čiji su rezultati u korist niskih doza Gabapentina (antikonvulziv) (84), ali i oni koji pokazuju da ovaj lek ima malo ili nimalo efekta na simptome pSPU (90).

Antidepresivni lekovi koji su najčešće korišćeni su amitriptilin (triciklični antidepresiv) i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (paroksetin, sertralin, fluoksetin) (29,35,60,87). Ovi lekovi utiču na atipični facijalni bol i pSPU, ali imaju sporedne efekte, pospanost i kserostomiju. Sedativno dejstvo ovih lekova može biti od pomoći kod grupe pacijenata koji imaju problem sa spavanjem (86). Aggarwal i sar. navode da su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina u terapiji pSPU pokazali efikasnost u 70% slučajeva, dok su rezultati studije Maina i sar., kao i Yamazaki i sar., pokazali poboljšanje kod pacijenata za 70%, odnosno 71,8%, nakon 8 nedelja upotrebe SSRI (29,87,91). Popović i sar. (92) navode da su SSRI bezbedniji lekovi u odnosu na prethodno upotrebljavane lekove u terapiji depresije, kao i da ih pacijenti bolje podnose. On navode da su SSRI zlatni standard u terapiji depresije.

2.Cilj rada

Na osnovu iznetih podataka o etiologiji, dijagnostici i terapiji Sindroma pekućeg bola usne duplje, cilj ovog istraživanja je bio:

- 1) Evaluacija kliničkih karakteristika Sindroma pekućeg bola usne duplje,
- 2) Eliminacija lokalnih i sistemskih etioloških faktora u nastanku Sindroma,
- 3) Određivanje neurološkog i psihološkog profila bolesnika,
- 4) Utvrđivanje ehogenosti struktura jedara rafe mezencefalona primenom transkranijalne sonografije i povezanost sa kliničkim i afektivnim statusom bolesnika,
- 5) Korelacija ehogenosti supstancije nigre sa kliničkim i afektivnim statusom bolesnika,
- 6) Procena efikasnosti primenjene terapije kod bolesnika sa Sindromom, na osnovu subjektivnih i objektivnih parametara.

3. Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu i Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, br. 36/18. Svim učesnicima su, usmeno i u pisanom obliku, objašnjeni detalji i razlozi ispitivanja i svi su dali pisani pristanak pre uključivanja u ispitivanje. Medikamenti korišćeni u ovom istraživanju su registrovani i koriste se u svakodnevnoj praksi.

3.1 Selekcija pacijenata

Studija je obuhvatila pacijente kod kojih je dijagnostikovao primarni Sindrom pekućeg bola usne duplje. Istraživanjem je obuhvaćeno 70 pacijenata koji su se žalili na simptome žarenja i pečenja u usnoj duplji. Nakon kliničkog pregleda i dopunskih ispitivanja, 30 pacijenata oba pola je uključeno u studiju sa dijagnozom pSPU. Pacijenti koji nisu uključeni u istraživanje su lečeni od sSPU (Tabela 2).

Tabela 2. Etiološki faktori koji su doveli do isključivanja iz studije

Etiološki faktor	Broj pacijenata
Lokalne iritacije	5
Gljivična infekcija	9
Geografski jezik	1
Bolna disfunkcija TMZ	1
Dijabetes melitus tip II	5
Lihen planus (retikularna forma)	4
Anemija	5
Gastritis	1
Depresija	2
Terapija ACE inhibitorima	6
Nepostojanje koštanog akustičnog prozora	1

Tokom ispitivanja je obavljeno:

- stomatološki pregled,
- laboratorijska analiza krvi,
- neurološki pregled, psihološki testovi, ultrazvučni pregled moždanog parenhima (TCS),
- ordinirana terapija.

Da bi pacijent bio uključen u ispitivanje morao je da ispuni određene kriterijume:

- da ima simptome žarenja i pečenja usta,
- da prethodnih mesec dana nije bio na terapiji antidepresivima, antiparkinsonicima, citostaticima,
- da je pročitao i shvatio informaciju o ispitivanju i da je potpisao pristanak za učestvovanje u ispitivanju.

U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti koji su:

- gravidni ili doje,
- osobe kod kojih su prisutni etiološki faktori (lokalni ili sistemski) koji dovode do pojave žarenja i pečenja.
- pacijenti sa prethodno dijagnostikovanim neurodegenerativnim oboljenjima ili depresijom (Parkinsonova bolest, Vilsonova bolest...)
- pacijenti kod kojih ne postoji temporalni akustični prozor.

Iz kliničkog ispitivanja su isključeni pacijenti kod kojih postoji jedan od sledećih kriterijuma:

- pacijenti koji van protokola koriste neki drugi lek,
- pacijenti na terapiji antidepresivima, antipsiholepticima,
- pacijenti kod kojih je MMSE < 20 (Mini Mental State Examination)
- medicinski značajan neželjeni događaj ili istovremeno oboljenje gde nastavak ispitivanja predstavlja ozbiljan rizik,

- nepridržavanje postupka ispitivanja,
- pacijenti koji za lečenje ovog oboljenja koriste bilo koji drugi lek,
- razvoj preosetljivosti na lek,
- odluka pacijenta da prekine dalje učešće u ispitivanju i
- trudnoća.

3.2 Izvođenje istraživanja

Svaki pacijent je tokom kliničkog ispitivanja dolazio sedam puta na pregled.

Prva poseta - klinička ispitivanja

Prva poseta se obavljala na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Provere kriterijuma za izbor pacijenata, upoznavanje pacijenta sa svrhom, tokom i načinom ispitivanja, u istraživački karton su se unosili sledeći podaci:

- a) lični podaci,
- b) anamneza,
- c) sadašnja bolest,
- d) prisustvo simptoma bolesti, kao i njihove karakteristike (u posebnu test listu unosili su se podaci o karakteristikama simptoma bolesti – prilog 1):
 - trajanje,
 - način nastanka,
 - veza sa određenim događajem,
 - intenzitet (VAS 0-10),
 - kvalitet bola,
 - učestalost,
 - dnevni raspored,
 - veza sa lokalnim poremećajima,
 - veza sa drugim bolovima.
- e) klinički pregled,
- f) uzimanje materijala za mikrobiološku analizu,
- g) eliminacija lokalnih iritacija,
- h) obučavanje pacijenata u održavanju oralne higijene.

Druga poseta – analiza mikrobiološkog nalaza

Pregled se obavljao na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Prilikom ove posete sprovodila se analiza mikrobiološkog nalaza, meren je intenzitet salivacije (salivarni protok, SP) nestimulisane pljuvačke (fiziološka vrednost SP je 1,5ml/15min) i pacijenti su upućivani na određene laboratorijske analize krvi (kompletna krvna slika, sedimentacija, gvožđe, glukoza, vitamin B₁₂, folna kiselina). Pacijenti su dobijali evidencioni karton (bazični dnevnik - prilog 2), koji su popunjavali tokom dve nedelje. Pacijentima koji su u lečenju hipertenzije upotrebljavali ACE inhibitore, oni su zamenjeni lekom iz druge grupe antihipertenziva, od strane nadležnog specijaliste kardiologa. Nakon zamene lekova iz te grupe, koji kao neželjeni efekat imaju simptome pečenja i žarenja usta, pacijenti su uključivani u studiju ukoliko su simptomi perzistirali mesec dana nakon zamene terapije.

Analiza rezultata mikrobiološkog ispitivanja pruža dve mogućnosti:

1) pozitivan nalaz - ordiniranje terapije - ako i nakon terapije (negativan mikrobiološki nalaz) simptomi pacijenta perzistiraju, on se uključivao u dalje ispitivanje. Ukoliko je došlo do nestanka tegoba žarenja i pečenja nakon sprovedene terapije, pacijent je isključivan iz studije.

2) negativan nalaz mikrobiološke kulture, pacijent uključivan u dalje istraživanje.

Treća poseta- analiza laboratorijskih rezultata i psihološko testiranje

Istraživanje je sprovedeno se na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Tokom ove posete analizirali su se rezultati dobijeni nakon laboratorijskog ispitivanja krvi. Pacijenti su podeljeni u dve grupe:

a) oni čiji rezultati laboratorijskih ispitivanja nisu odstupali od referentnih vrednosti i koji su odmah bili uključeni u dalje istraživanje,

b) oni čiji su rezultati odstupali od referentnih vrednosti, a istovremeno predstavljali etiološke faktore za nastanak pečenja i žarenja, upućivani su kod lekara odgovarajuće specijalnosti. Ako je nakon terapije, laboratorijski nalaz bio u granicama referentnih vrednosti, a simptomi su i dalje perzistirali, pacijent je uključivan u dalje ispitivanje.

Psihološko testiranje je obavljano na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Ono je obuhvatalo:

1. Hamiltonovu skalu depresivnosti (Hamilton Depression Rating Scale; HAM-D)
2. Hamiltonovu skalu anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A)
3. Bekovu skalu depresivnosti (Beck Depression Inventory; BDI)
4. Mini mental test (Mini Mental State Examination; MMSE)
5. Vizuelnu analognu skalu (VAS).

Hamiltonova skala za procenu depresivnosti HAM-D (65,93) je skala koja se koristi za identifikaciju jačine znakova i simptoma depresivnog poremećaja. Ubraja se u grupu individualnih skala i popunjava je ispitivač. Ova skala uzima u obzir i organske manifestacije depresije, što je čini pogodnom za primenu kod pacijenata koji nemaju dovoljno uvida u svoju depresivnost. Osnovne karakteristike skale su da nije suviše obimna, obuhvata simptome koji su najznačajniji za procenu depresivnosti, validna je u odnosu na procenu samog poremećaja i primenu drugih skala, pouzdana je i postoji visoka korelacija sa Bekovom skalom za procenu depresivnosti.

Hamiltonova skala koju smo koristili ima 21 stavku sa sledećim skorovima, koji određuju težinu depresivnosti:

- manje od 8 - depresivnost nije prisutna;
- od 8 do 16 - blaga depresivnost;
- ≥ 17 - umerena / izražena depresivnost.

Hamiltonova skala za procenu anksioznosti HAM-A (65,93) - nema visoku specifičnost za kvantifikovanje ovog poremećaja (semikvantitativna skala), te postoji preklapanje sa depresivnim simptomima. Nju popunjava ispitivač posle intervjua sa pacijentom. Ona ima 14 stavki koje obuhvataju somatske i psihičke simptome anksioznosti i depresivnosti. Rangiranje odgovora je postepeno od 0 do 4:

- manje od 14 - bez anksioznosti
- od 14 do 27 - blaga anksioznost
- od 28 do 41 - umerena anksioznost
- od 42 do 56 - izražena anksioznost

Bekova skala za procenu depresivnosti BDI (93) je dovoljno osetljiva i specifična da se može koristiti u postavljanju dijagnoze depresije i njenom kvantitativnom određivanju. Popunjava je ispitač. Pouzdana je i validna. Skala ima 21 stavku sa četiri mogućnosti za odgovor, stepenovane od 0 do 4. Ukupan skor na skali dobija se jednostavnim sabiranjem svih odgovora.

Težina poremećaja se numerički označava:

- od 0 do 9 - stanje bez depresivnosti;
- od 10 do 15 - blago depresivno stanje;
- ≥ 16 - umereno/izraženo depresivno stanje.

Mini mental test MMSE je validan, pouzdan i senzitiv test za merenje kognitivnog oštećenja (56). To je upitnik sa pitanjima čiji je ukupni skor 30, a koristi se prilikom ispitivanja demencije. Pitanja se odnose na orijentaciju u vremenu i prostoru, pamćenje i ponavljanje reči, računanje i pažnju, upotrebu jezika i razumevanje, osnovne motorne radnje. Bodovanje se vrši na sledeći način:

- od 27 do 30 - normalan nalaz
- od 19 do 26 - blago kognitivno oštećenje
- od 10 do 18 - umereno kognitivno oštećenje
- do 9 - jako kognitivno oštećenje.

Vizuelna analogna skala VAS (59,63) predstavlja jednostavan test za procenu intenziteta simptoma. Pacijent treba sam da proceni intenzitet svojih simptoma (bol, pečenje u ustima i drugi simptomi u okviru pSPU) na skali od 0 do 10, gde je skor 0 stanje bez tegoba, a 10 označava najizraženije moguće tegobe (2).

Četvrta poseta – ultrazvučni pregled moždanog parenhima

Četvrta poseta je obuhvatala ultrazvučni pregled moždanog parenhima i sprovodila se na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije od strane specijaliste neurologa obučenog za izvođenje pregleda transkranijalnim parenhimskim ultrazvukom i tumačenje rezultata.

TCS je ultrazvučni pregled parenhima mozga. Danas je ova metoda u širokoj dijagnostičkoj upotrebi kod neurodegenerativnih oboljenja i poremećaja raspoloženja. Ova metoda je neinvazivna, komforna za pacijenta, bez neželjenih efekata, nema izlaganja zračenju ili radioaktivnim supstancama, uvek je primenljiva, brza i nema ograničenja u njenom ponavljanju (47,48,51,94). Nedostaci ove metode se odnose na zavisnost od postojanja akustičnog prozora u temporalnoj kosti, zavisnost od ultrazvučnog sistema koji se upotrebljava (obavezno pridržavanje referentnih vrednosti proizvođača) i od veštine i znanja ispitivača (51). Pregled se vrši ultrazvučnim aparatima sa sondom jačine 2-3.5MHz kroz prednji, srednji ili zadnji temporalni prozor. Temporalni prozor je mesto gde su kosti lobanje najtanje, što omogućava najlakše prodiranje ultrazvučnih talasa. Protokol za pregled nalaže da za optimalan pregled struktura parenhima mozga parametri bi trebalo da budu sledeći: dinamički opseg 45-55dB, dubina insonacije 14-16cm i individualno prilagođavanje osvetljenosti sonograma u cilju postizanja što bolje vizuelizacije (48,95). Pregled se izvodi u unapred određenim ravnima insonacije. Strukture koje se posmatraju na TCS se opisuju kao hiperehogene ukoliko je intenzitet tih struktura jači od okolnih moždanih tkiva (referentna tkiva). Prvi stepen pregleda se vrši posmatranjem mezencefalona, kada se sonda postavlja paralelno sa orbitomeatalnom linijom. Prilikom ovog pregleda potrebno je uočiti ipsilateralnu supstanciju nigru (SN), rafe i crveno jedro. Drugi stepen je na nivou treće moždane komore, kada se sonda aparata zarotira za 10° naviše. Prilikom pregleda se uočavaju i nukleus kaudatus (nucleus caudatus), bazalne ganglije i talamus.

Pregled je obavljan ultrazvučnim sistemom (ALOKA Alpha 10, Aloka, Japan), pomoću ultrazvučne sonde jačine 2.5 MHz. Parametri za pregled su postavljeni na dubinu insonacije 14-16cm i dinamički opseg 45-55dB. Ultrazvučni pregled se obavlja kroz akustični prozor u temporalnoj kosti, sa obe strane glave, pomoću ultrazvučne sonde. Međutim, kod 10% pacijenata taj prozor ne postoji, pa se pregled ne može izvršiti (52,96).

Prilikom pregleda pacijent je u supinaciji, sonda se postavlja preaurikularno, u aksijalnoj ravni, paralelno sa orbitomeatalnom linijom. Na ultrazvučnom pregledu moždanog parenhima posmatrana je ehogenost struktura jedara rafe mezencefalona i supstancije nigre. Mezencefalon se uočava kao struktura oblika leptira, niske ehogenosti,

okružena visoko ehogenim bazalnim ganglijama (51). Ehogenost ipsilateralne supstancije nigre (SN), crvenog jedra (RN) i jedara rafe se uočava. Ehogenost rafe mezecefalona se određuje u poređenju sa referentnom strukturom - visoko ehogeno crveno jedro ili bazalne cisterne (51,97). Ehogenost SN je određena na liniji mezencefalona koja je paralelna sa orbitomeatalnom linijom, ali ipsilateralno od mesta postavljanja sonde. Potrebno je vizuelno je odvojiti od okolnih struktura i ona se nalazi na mestu najvećeg proširenja strukture mezencefalona koja je oblika leptira (Slika 9). Slika na aparatu se fiksira i uveća najmanje tri puta zbog tačnije procene veličine SN. Ehogeno područje se pomoću pokazivača manuelno zaokruži i na taj način se izmeri (48,50). Anatomski rafe čini kontinuirana bela linija u centru donjeg dela mezencefalona, dok se kod hipoehogenosti primećuje prekinuta linija ili se ona ni ne uočava prilikom pregleda ipsilateralno (50). Ehogenost jedara rafe je definitivno određivana tek nakon obostranog pregleda. Ukoliko je prilikom pregleda makar jednostrano rafe pokazano kao kontinuirana linija, dodeljivan je gradus 1.

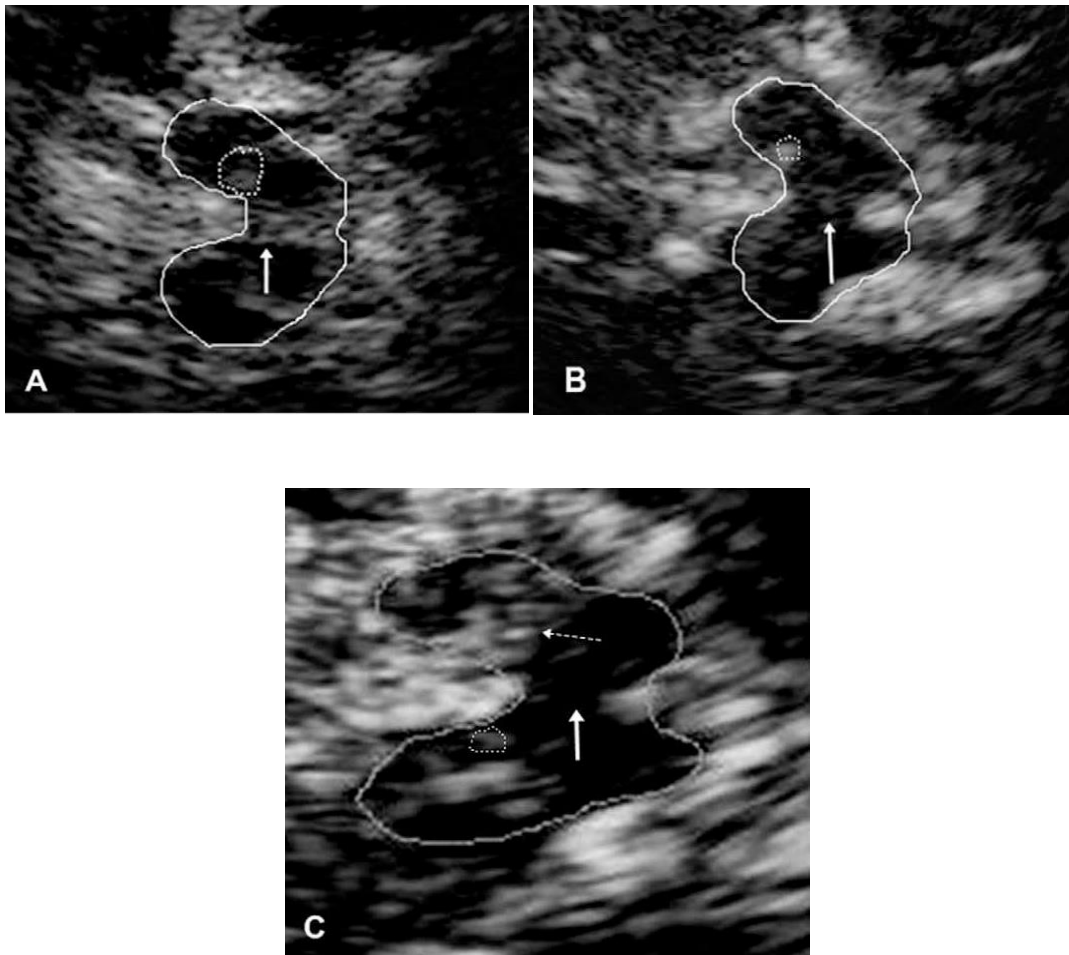
Ehogenost struktura jedara rafe mezencefalona ima dva gradusa (48,97):

- gradus 0 – ne uočava se, hipoehogen je ili prekinut – patološki nalaz;
- gradus 1 – visoko ehogen, u vidu kontinuirane linije.

Promene u ehogenosti supstancije nigre se opisuju promenom u njenoj veličini.

Veličina supstancije nigre:

- $<0.20 \text{ cm}^2$ (na jednoj strani) - normalna ehogenost,
- između 0.20 cm^2 i 0.25 cm^2 - umerena hiperehogenost,
- 0.25 cm^2 i više (prisutno kod 10% populacije) – hiperehogenost (47,49,51).



Slika 9. Prikaz mezencefalona na TCS kod tri različita pacijenta. Mezencefalon je hipoehogena struktura oblika leptira obeležena kontinuiranom linijom, strelica pokazuje RM. A) Mezencefalon kod zdrave osobe, visoko ehogeno RM u vidu kontinuirane linije, iste ehogenosti kao crveno jedro (zaokruženo isprekidanom linijom). B) Mezencefalon kod pacijenta sa unipolarnom depresijom, RM je prekinuto i hipoehogeno, u odnosu na crveno jedro. C) acijent sa Parkinsonovom bolesti sa udruženom depresijom, uočava se hiperehogena SN (tanka isprekidana strelica) i ne uočava se RM (52)

Peta poseta – neurološki pregled i ordiniranje terapije

Peta poseta je obuhvatila neurološki pregled i sprovodila se na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Tada je sprovedena:

- kvantitativna i kvalitativna procena stanja svesti,
- detaljan pregled kranijalnih nerava, naročito n.trigeminusa i to senzibiliteta polovine lica, konjunktivalni i kornealni refleksi, kao i refleksi kranijalnih nerava koji imaju ulogu u percepciji ukusa, žvakanju, gutanju (n.VII,IX,X,XI),
- pregled motorike, senzibiliteta, cerebelarnih funkcija, hoda i govora na standardni način.

U slučaju odstupanja od fiziološkog nalaza, neurološki pregled je dopunjavan odgovarajućim ispitivanjima (npr. CT/MR pregled mozga, ultrazvučni pregled krvnih sudova, elektromioneurografija EMNG).

Terapiju je ordinirao specijalista neurolog, i to lek iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (fluoksetin). Fluoksetin hidrohlorid je lek iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina i ima antidepresivni efekat koji postiže selektivnom inhibicijom preuzimanja serotonina u presinaptičke nervne završetke što dovodi do dužeg zadržavanja i pojačanog dejstva serotonina u centralnom nervnom sistemu (98,99). Početna doza ovog leka je 20mg dnevno i može se postepeno povećavati do postizanja terapijske doze (maksimalno do 60mg dnevno). Dužina terapije treba da iznosi najmanje šest meseci, pošto je potrebno nekoliko nedelja (najmanje 4 nedelje) da lek ispolji antidepresivni efekat u potpunosti. Spora eliminacija leka iz organizma ga odvaja od drugih antidepresiva – poluvreme eliminacije posle jedne doze je 1-3 dana, a nakon dugotrajne upotrebe 4-6 dana. Na taj način dolazi do porasta koncentracije leka u krvi i svoj pun efekat ispoljava nakon 4 nedelje terapije, dok koncentracija leka u mozgu raste u prvih 5 nedelja do postizanja punog efekta (100–102). Neželjene reakcije koje mogu da se jave kod upotrebe fluoksetina su: glavobolja, malaksalost, tremor, znojenje, insomnija, vrtoglavica, tahikardija, gastrointestinalne tegobe (mučnina, smanjen apetit, dijareja), seksualna disfunkcija.

Početna doza leka kod naših pacijenata je iznosila 20mg dnevno, uzimana je ujutru, tokom tri meseca. Ukoliko nije došlo do poboljšanja simptoma na kontrolnom pregledu, doza je povećavana do maksimalno 40mg dnevno.

Pacijenti su dobijali evidencioni karton (dnevnik - prilog 3), koji su popunjavali tokom uzimanja terapije, do kontrolnog pregleda.

Šesta poseta – procena efikasnosti lečenja

Tokom šeste posete sprovodila se procena efikasnosti terapije, tri meseca nakon ordiniranja. Pregledi su sprovedeni na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta i na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije.

Procena efikasnosti terapije se vršila:

- a) na osnovu subjektivnih kliničkih simptoma – analizom rezultata VAS (>30% smanjenja VAS skora se smatra poboljšanjem):
 - 1) izlečenje - nestanak simptoma bolesti - kraj ispitivanja;
 - 2) umereno poboljšanje - umereno smanjenje simptoma bolesti, produženo sa istom terapijom još tri meseca;
 - 3) blago poboljšanje - blago smanjenje simptoma bolesti, produženo sa istim lekom, u većoj dozi (40mg), još tri meseca;
 - 4) bez promena simptoma bolesti, promena terapije i
 - 5) pogoršanje simptoma bolesti, promena terapije;
- b) psihološkim testovima i ultrazvučnim pregledom moždanog parenhima
- c) neurološkim pregledom

Lekar koji je obavljao pregled TCS nije bio upoznat sa vrednostima VAS i psiholoških skala, kao ni sa efektima terapije koji su procenjivani na kontrolnim pregledima.

Sedma poseta - procena efikasnosti lečenja

Tokom sedme posete procenjivala se efikasnost terapije tri meseca nakon prethodnog kontrolnog pregleda, na isti način kao i tokom šeste posete. Ukoliko nije došlo do poboljšanja simptoma ili je došlo do njihovog pogoršanja, terapija je promenjena.

3.3 Statistika

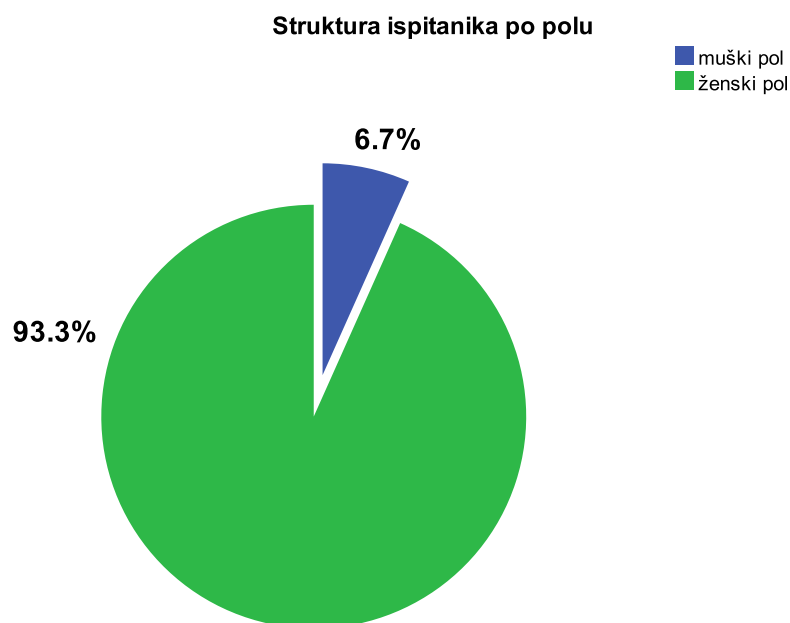
Svi dobijeni podaci su statistički obrađeni primenom odgovarajućih statističkih testova. Baza podataka i njihova obrada je urađena u programu SPSS, verzija 18.0. Rezultati istraživanja su obrađeni pomoću sledećih statističkih metoda: metode deskriptivne statistike (mere centralne tendencije - srednja vrednost i mere disperzije - standardna devijacija, minimalna vrednost i maksimalna vrednost); χ^2 test; T-test zavisnih uzoraka, za jedno obeležje poređeno dva ili više puta; Man-Whitney test je upotrebljavan kod neparametarskih obeležja; Kolmogorov-Smirnov test je korišćen da bi se pokazala normalna distribucija podataka. Analiza korelacije je sprovedena pomoću neparametarskog Spirmanovog koeficijenta (r , r_o). Nivo značajnosti je određen na 5%.

4. Rezultati

Istraživanje je obavljeno u periodu od juna 2015. godine do decembra 2017. godine na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Nakon prikupljanja i obrade dobijenih podataka došli smo do sledećih rezultata.

4.1 Opšte karakteristike ispitanika

Kliničkim pregledom je obuhvaćeno 70 pacijenata sa simptomima SPU, dok je 30 pacijenata sa dijagnostičkim pSPU uključeno u ispitivanje. Pacijenti su uglavnom bili ženskog pola 93,3%, dok je 6,7% bilo muškog pola (Grafikon 1). Najmlađi pacijent je imao 52 godine, a najstariji 90 godina. Prosečna starost pacijenata je iznosila 66 godina (Tabela 3). Pacijenti ženskog pola su imali prosečnu starost $65,89 \pm 9,13$, a muškog pola $67,5 \pm 6,36$, što se nije pokazalo statistički značajnim ($p=0,810$, *T-test nezavisnih uzoraka).



Grafikon 1. Struktura pacijenata po polu

Tabela 3. Starosna struktura pacijenata

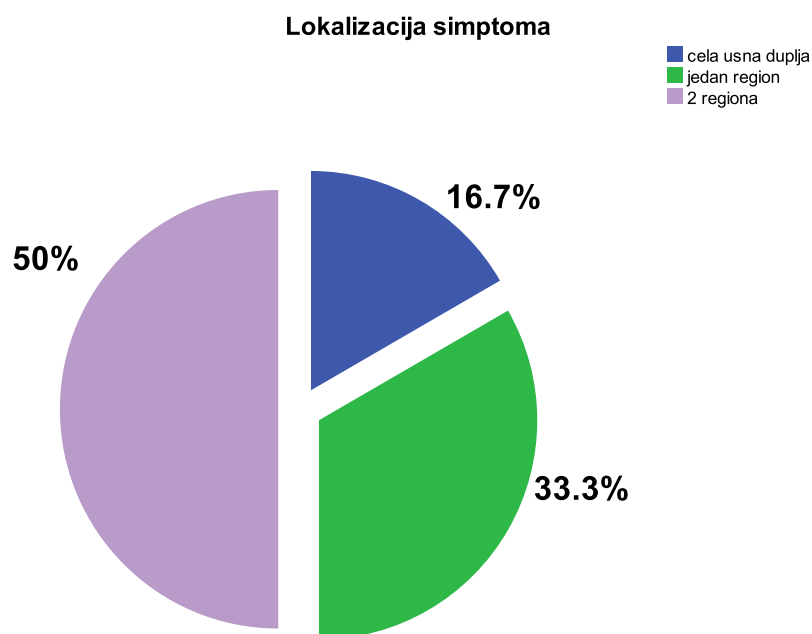
	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
starost (godine)	30	52	90	66	8.894

4.2 Prva poseta

Prvi pregled se obavljao na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, tokom kog su prikupljeni podaci o pacijentu i karakteristikama oboljenja, obavljan klinički pregled, uziman materijal za mikrobiološku analizu i eliminisane lokalne iritacije.

4.2.1 Lokalizacija simptoma

Simptomi na koje su se pacijenti žalili su bili lokalizovani u celoj usnoj duplji, u 16,7% slučajeva, dok su se u jednom regionu javljali u 33,3% slučajeva. Pacijenti su u 50% slučajeva prijavili da su simptomi prisutni u dva regiona usne duplje, od kojih je jedan region uvek bila sluzokoža jezika (Grafikon 2). U 93,3% slučajeva simptomi su bili lokalizovani na sluzokoži jezika. Pojava tegoba u dva regiona usne duplje je bila češća i kod muškaraca i kod žena, ali nije bila prisutna statistička značajnost u odnosu pola pacijenata i lokalizacije simptoma ($p=0,343$, χ^2 test).



Grafikon 2. Lokalizacija simptoma u usnoj duplji

4.2.2 Karakteristike simptoma oboljenja

Na osnovu anamnestičkih podataka, dužina trajanja simptoma pSPU je iznosila najkraće 6 meseci, a najduže 108 meseci, dok je prosečna dužina trajanja simptoma iznosila $23,83 \pm 24,3$ meseci (Tabela 4).

Tabela 4. Dužina trajanja simptoma SPU (u mesecima)

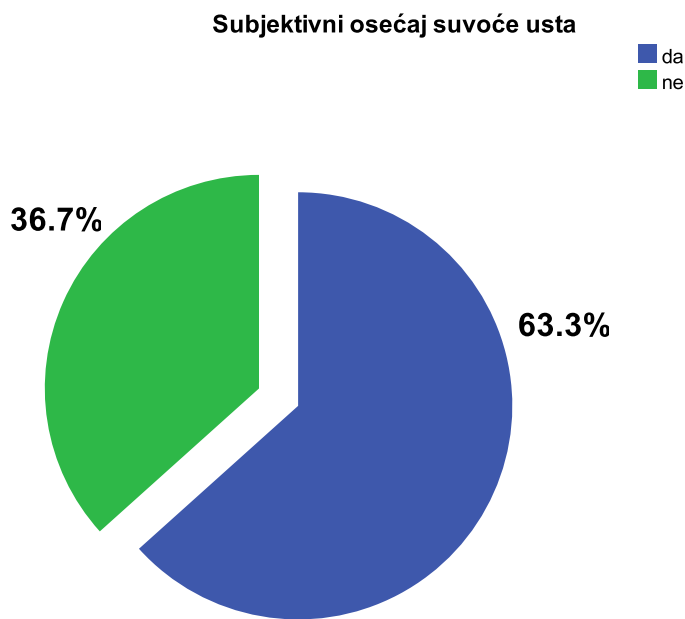
	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
dužina trajanja simptoma	30	3	108	23.83	24.327

Pacijenti su u 63,3% slučajeva navodili da su simptomi SPU počeli iznenada i da nisu bili povezani sa nekim prethodnim događajima. Nije pokazana statistički značajna razlika u odnosu načina nastanka tegoba i dužine njihovog trajanja ($p=0,145$, * Mann-

Whitney test). Na osnovu anamnestičkih podataka uočeno je kod 53,3% pacijenata da su se tegobe javljale i tokom noći, ne ometajući san. Statističkom analizom podataka je utvrđeno da su simptomi bili kod većine pacijenata najintenzivniji popodne i uveče (66,7%), dok su kod njih 30% bili prisutni konstantno.

Bol je kod 26,7% pacijenata bio naveden kao jedan od simptoma SPU, pored osećaja pečenja i žarenja koji su bili prisutni kod svih pacijenata uključenih u ispitivanje. Karakter bola su pacijenti opisivali kao pekući bol koji nije bio konstantno prisutan. Nijedan od pacijenata nije naveo da postoji veza simptoma SPU sa nekim drugim bolom (npr. glavoboljom).

Prisustvo suvoće usta je čest prateći simptom na koji se pacijenti sa pSPU žale i on najčešće predstavlja subjektivan osećaj. U ispitivanoj grupi pacijenata, njih 63,3% je naveo da postoji osećaj suvoće usta (Grafikon 3). Izmenjen ukus u ustima je jedan od simptoma koje ovi pacijenti često imaju, a u našoj grupi pacijenata njih 36,7% se žalilo na promenu ukusa.



Grafikon 3. Pacijenti koji su se žalili na subjektivni osećaj suvoće usta

ACE inhibitori su upotrebljavani u terapiji hipertenzije kod 33,3% pacijenata obuhvaćenih ovom studijom. Ova vrsta antihipertenziva kao neželjen efekat može imati tegobe u vidu pečenja i žarenja usne duplje, te je kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima ona zamenjena od strane nadležnog specijaliste kardiologa i oni su ponovo pregledani nakon mesec dana. Ukoliko su tegobe perzistirale, pacijenti su uključivani u studiju.

4.2.3 Evaluacija intenziteta simptoma pacijenata na osnovu rezultata VAS – prva poseta

Intenzitet tegoba kod pacijenata sa dijagnostikovanim pSPU procenjivan je na osnovu rezultata VAS prilikom prve posete, kao i nakon svakog terapijskog ciklusa. U trenutku pregleda, prosečan intenzitet simptoma na osnovu VAS je bio $7,47 \pm 1,8$. Najniža vrednost je bila 4, a maksimalna 10 (Tabela 5).

Tabela 5. VAS- skor prilikom prve posete

	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
VAS	30	4	10	7.47	1.8

4.3 Druga poseta

Tokom druge posete na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu određivan je salivarni protok nestimulisane pljuvačke i obavljena analiza mikrobiološkog nalaza.

4.3.1 Salivarni protok

Pacijenti sa pSPU se često žale na osećaj suvoće usta, koji je najčešće subjektivan i zbog toga je određivan salivarni protok prilikom pregleda. SP je izmeren samo pre ordiniranja terapije. Prosečna vrednost SP kod pacijenata je iznosila $1,55 \pm 0,6$ ml/15min. Najniža vrednost je bila 1,00 ml/15min, a najviša 3,50 ml/15 min (Tabela 6).

Najveći broj pacijenata je imao normalan SP - 46,7%, dok je snižen SP bio prisutan kod 30% pacijenata. Poređenjem subjektivnog osećaja suvoće usta i vrednosti SP nije dobijena statistička značajnost rezultata ($p=0,994$, *T-test nezavisnih uzoraka).

Tabela 6. Vrednosti salivarnog protoka pre početka terapije

	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
SP (ml/15 min)	30	1,00	3,50	1,55	0,6

4.3.2 Mikrobiološko ispitivanje

Prilikom pregleda pacijenata, uziman je materijal za mikrobiološko ispitivanje. Bris je uziman sa sluzokože dorzalne površine jezika ili sa sluzokože tvrdog nepca, ukoliko se sumnjalo na prisustvo infekcije na osnovu kliničkog pregleda. U 6,7% slučajeva nalaz brisa je bio pozitivan. Kod oba pacijenta nalaz je pokazivao prisustvo bakterija iz familije Enterobacteriaceae. Nakon ordinirane terapije i ponovljenog brisa, nalaz je pokazivao normalnu floru usne duplje i ti pacijenti su zatim uključeni u istraživanje.

4.4 Treća poseta

Prilikom treće posete analizirani su laboratorijski rezultati i obavljeno je psihološko testiranje pomoću skala depresivnosti i anksioznosti. Ukoliko su postojala odstupanja od referentnih vrednosti u parametrima krvne slike i biohemijskih analiza krvi, pacijenti su upućivani nadležnom lekaru. Potrebne analize su obuhvatale kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju, gvožđe, folnu kiselinu, vitamin B₁₂, UIBC, TIBC, glukozu. U ovu studiju su bili uključeni samo pacijenti sa navedenim parametrima koji su bili u granicama referentnih vrednosti.

4.4.1 Određivanje prisustva depresivnosti i anksioznosti

Procena anksioznosti je izvršena pomoću HAM-A skale. Vrednosti koje upućuju na odsustvo anksioznosti (<14) su imala 24 (80%) pacijenta na prvom pregledu. Prosečna vrednost je iznosila $9,77 \pm 7,025$ (1-39).

Prisustvo depresivnosti je određivano upotrebom HAM-D i BDI skora. Prosečna vrednost rezultata HAM-D skale pre terapije je iznosila $8,9 \pm 5,4$. Vrednosti koje upućuju na prisustvo različitog stepena depresivnosti je imalo 56,7% pacijenata pre ordiniranja terapije (Tabela 7).

Tabela 7. Vrednosti HAM-D pre terapije

HAM-D (prva poseta)	<8 (bez znakova depresivnosti)	8-16 (blaga depresivnost)	>16 (izražena depresivnost)
No.	13	15	2
%	43,3	50,0	6,7

BDI skor je pokazivao prosečnu vrednost pre terapije $12,2 \pm 7,5$, odnosno 60% pacijenata je na osnovu rezultata BDI imalo vrednosti koje upućuju na stanje depresivnosti (>9) (Tabela 8).

Tabela 8. Vrednosti BDI pre ordiniranja terapije

BDI (prva poseta)	0-9 (bez znakova depresivnosti)	10-15 (blaga depresivnost)	≥ 16 (izražena depresivnost)
No.	12	13	5
%	40	43,3	16,7

MMSE je test koji je upotrebljavan za određivanje kognitivnog oštećenja i kao kriterijum za uključivanje u studiju je bio da je vrednost ovog testa viša od 20. Prosečna vrednost MMSE je bila $28,9 \pm 1,5$, minimalna vrednost je iznosila 25, a maksimalna 30 (Tabela 9).

Tabela 9. Vrednosti MMSE pre ordiniranja terapije

	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
MMSE	30	25	30	28.9	1.5

4.5 Četvrta poseta

Transkranijalnom sonografijom su posmatrana jedra rafe i supstancija nigra. Ehogenost jedara rafe ima dva gradusa: gradus 0 (ne uočava se, hipoehogen je ili prekinut) i gradus 1 (visoko ehogen, u vidu kontinuirane linije). Utvrđena je povezanost snižene ehogenosti RM i oboljevanja od depresije, zbog čega je ovaj parametar i posmatran. Gradus 0 je bio nalaz kod 53,3% pacijenata na prvom pregledu TCS (Tabela 10).

Tabela 10. Vrednosti ehogenosti RM prilikom prvog TCS pregleda

TCS - rafe	Pre terapije
Gradus 0	16
	53,3%
Gradus 1	14
	46,7%

Upoređivanjem vrednosti RM na prvom pregledu i vrednosti HAM-D ($p=0,683$) i BDI ($p=0,144$), ne uočava se statistička značajnost (T-test nezavisnih uzoraka). Analizom BDI pre ordiniranja terapije primećuje se da pacijenti sa gradusom 0 imaju više vrednosti

ove skale – prosečna vrednost BDI je $14,13 \pm 9,14$ kod pacijenata sa gradusom 0, dok kod onih sa gradusom 1 iznosi $10,07 \pm 4,50$.

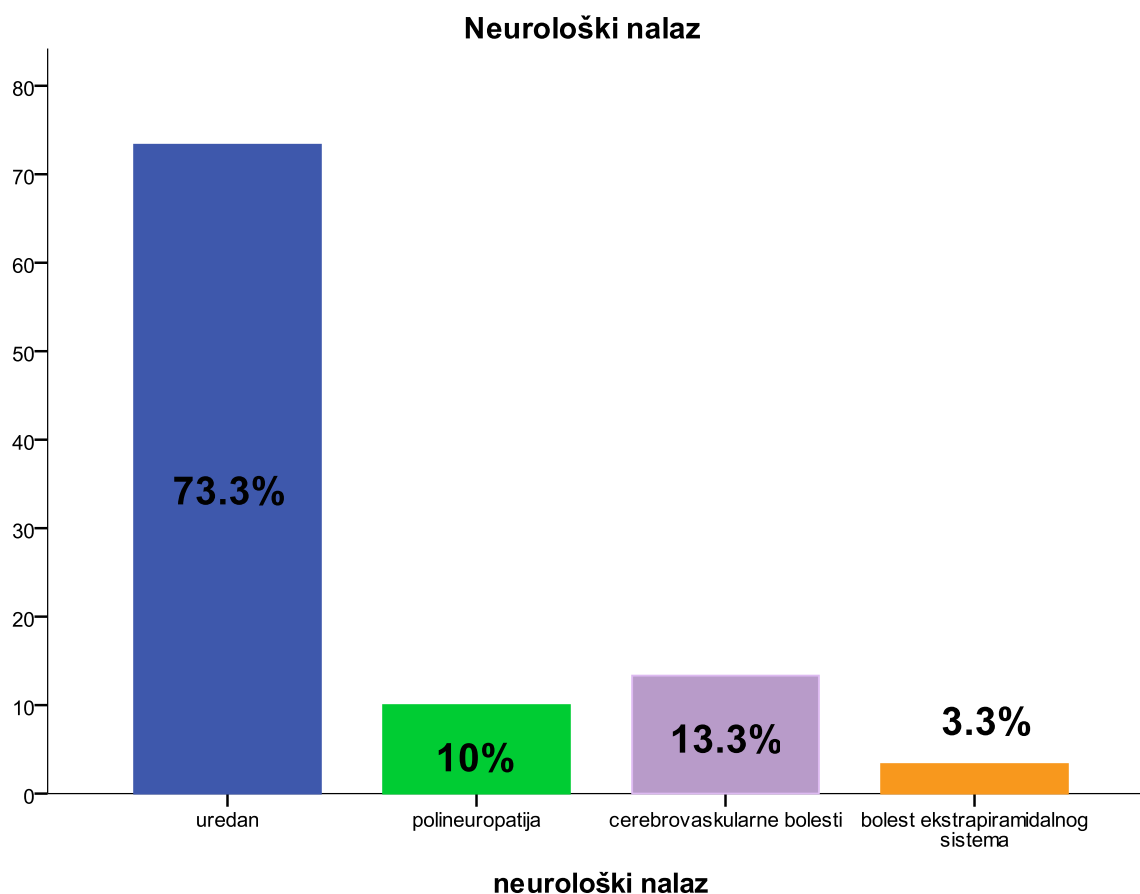
Promene u ehogenosti supstancije nigre se opisuju promenom u njenoj veličini. Vrednosti SN pre terapije su kod 56,7% pacijenata pokazale normalnu ehogenost SN, dok je hiperehogenost bila prisutna kod 30% pacijenata (Tabela 11). Statističkom analizom vrednosti SN na prvom pregledu i vrednosti HAM-D ($p=0,659$) i BDI ($p=0,912$) nije utvrđena značajnost (One-Way ANOVA).

Tabela 11. Vrednosti SN prilikom prvog TCS pregleda

SN	Pre terapije
hipoehogena	4
	13,3%
normalna ehogenost	17
	56,7%
hiperehogena	9
	30%

4.6 Peta poseta

Pacijenti su pregledani od strane specijaliste neurologa. Od ukupnog broja pacijenata njih 22 (73,3%) su imala uredan neurološki nalaz. Od 8 pacijenata sa patološkim neurološkim nalazom, njih 10% je imalo polineuropatiju, a 13,3% cerebrovaskularna oboljenja. Samo jedan ispitanik (3,3%) je imao bolest ekstrapiramidalnog sistema (Grafikon 4).



Grafikon 4. Neurološki nalaz pacijenata pre prvog terapijskog ciklusa

Nakon anamneze i kliničkog pregleda, dopunskih ispitivanja i psiholoških skala, pacijentima je propisivana terapija – fluoksetin. Inicijalna doza fluoksetina koja je propisivana iznosila je 20mg jednom dnevno, tokom perioda od tri meseca. Nakon prvog terapijskog ciklusa, pacijenti su se javljali na kontrolni pregled, prilikom kog je ocenjivana efikasnost terapije.

4.7 Šesta poseta

Prvi kontrolni pregled nakon tri meseca terapije fluoksetinom se obavljao na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu, kao i na Klinici za neurologiju. Prilikom ovog pregleda procenjivana je efikasnost terapije na osnovu subjektivnih simptoma pacijenata (VAS), psiholoških testova, neurološkog pregleda i pregleda TCS. Pacijentima je

propisivana terapija za drugi terapijski ciklus – fluoksetin u dozi od 40mg dnevno, ukoliko nije došlo do poboljšanja u prethodna tri meseca ili je nastavljeno sa dozom od 20mg dnevno ukoliko je ona dovela do poboljšanja. Nijedan od pacijenata nije prijavio neželjene efekte leka zbog kojih bi ga trebalo isključiti iz studije i prekinuti terapiju.

4.7.1 Evaluacija intenziteta simptoma pacijenata na osnovu rezultata VAS – I kontrolni pregled

Na prvom kontrolnom pregledu nakon tri meseca, prosečna vrednost VAS je iznosila $5,33 \pm 2,1$ (najniža vrednost je bila 2, a najviša 10) (Tabela 12). Statističkom analizom rezultata VAS nakon tri meseca terapije dobijeni su sledeći rezultati: kod polovine ispitanika je došlo do poboljšanja, dok je kod druge polovine stanje bilo nepromenjeno nakon tri meseca. T-testom zavisnih uzoraka je utvrđena statistička značajnost ($p=0,000$) prilikom upoređivanja vrednosti VAS pre i nakon prvog terapijskog ciklusa.

Tabela 12. VAS vrednost nakon tri meseca terapije (I kontrolni pregled)

	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
VAS 3	30	2	10	5.33	2.1

4.7.2. Određivanje prisustva depresivnosti i anksioznosti

Anksioznost je procenjivana na osnovu vrednosti HAM-A i kod 26 (86,7%) pacijenata na kontrolnom pregledu nakon tri meseca ustanovljen je nalaz bez prisustva anksioznosti. Prosečna vrednost izmerena kod naših pacijenata nakon prvog terapijskog ciklusa je iznosila $9,30 \pm 6,814$. Statističkom analizom podataka utvrđeno je značajno smanjenje vrednosti HAM-A nakon prvog terapijskog ciklusa:

$p=0,028$ (T-test vezanih uzoraka)

$p=0,041$ (Wilcoxon Signed Ranks Test).

Depresivnost pacijenata nakon prvog ciklusa terapije je određivana na osnovu HAM-D i BDI rezultata (Tabele 13 i 14).

Tabela 13. Vrednosti HAM-D nakon tri meseca terapije

HAM-D (3 meseca)	<8 (normalne vrednosti)	8-16 (blaga depresivnost)	>16 (izražena depresivnost)
No.	14	15	1
%	46,7	50,0	3,3

Tabela 14. Vrednosti BDI nakon tri meseca terapije

BDI (3 meseca)	0-9 (normalne vrednosti)	10-15 (blaga depresivnost)	≥16 (izražena depresivnost)
No.	13	13	4
%	43,3	43,3	13,3

Na osnovu rezultata psiholoških skala za merenje depresivnosti uočeno je statistički značajno smanjenje vrednosti u odnosu na rezultate registrovane pre prvog terapijskog ciklusa (Tabela 15).

Tabela 15. Analiza vrednosti skala pre i nakon prvog terapijskog ciklusa

	HAMD 0 - HAMD 3	BDI 0 – BDI 3
p	0,011*	0,026*

*T-test vezanih uzoraka

Vrednosti SN se nisu promenile u odnosu na vrednosti pri prvom pregledu TCS. Statističkom analizom (One-Way ANOVA) nije ustanovljena značajnost između vrednosti SN na prvom kontrolnom pregledu i vrednosti HAM-D ($p=0,961$) i BDI ($p=0,937$). Vrednosti RM nakon tri meseca terapije se nisu značajno promenila ($0,712$; T-test vezanih uzoraka), kod 50% pacijenata je uočen gradus 1.

4.8 Sedma poseta

Tokom sedme posete pacijenti su pregledani od strane stomatologa i neurologa i urađen je TCS. Prilikom ove posete je procenjivana efikasnost terapijskog protokola.

4.8.1 Evaluacija intenziteta simptoma pacijenata na osnovu rezultata VAS nakon šest meseci terapije - II kontrolni pregled

Na kontrolnom pregledu sprovedenom nakon šest meseci prosečna vrednost VAS je iznosila $3,53 \pm 2,8$ (najniža vrednost je bila 0, a najviša 10) (Tabela 16).

Tabela 16. Evaluacija tegoba ispitanika na osnovu rezultata VAS nakon šest meseci terapije (II kontrolni pregled)

	N	Minimum	Maximum	Mean	St.dev.
VAS 6	30	0	10	3.53	2.8

Utvrđeno je statistički značajno smanjenje intenziteta simptoma na osnovu vrednosti VAS kod pacijenata sa pSPU nakon drugog terapijskog ciklusa u odnosu na prethodne kontrolne preglede (Tabela 17).

Tabela 17. Odnos vrednosti rezultata VAS pre terapije, nakon tri i šest meseci

	VAS 0-VAS 3	VAS 0 –VAS 6	VAS 3-VAS 6
p	0,000*	0,012*	0,000*

*T-test vezanih uzoraka

Upotrebom T-testa nezavisnih uzoraka utvrđena je statistička značajnost ($p=0.035$) između rezultata VAS nakon 6 meseci terapije i ehogenosti RM (Tabela 18). Nakon drugog terapijskog ciklusa utvrđeno je značajno smanjenje vrednosti VAS u odnosu na rezultate ehogenosti RM.

Tabela 18. Poređenje vrednosti VAS i RM nakon 6 meseci

Nakon 6 meseci	T-test (Sig. 2-tailed)
VAS 0 – rafe 0	0.486*
VAS 3 – rafe 3	0.866*
VAS 6 – rafe 6	0.035*

*T-test nezavisnih uzoraka

Poređenjem lokalizacije tegoba i vrednosti VAS u sva tri vremena Mann-Whitney testom nije dobijena statistička značajnost, što upućuje na to da jačina simptoma nije bila povezana sa njihovom lokalizacijom (Tabela 19). Takođe, nije utvrđena statistička značajnost upoređivanjem rezultata VAS u sva tri vremena i lokalizacije simptoma na jeziku (Tabela 20).

Tabela 19. Statistička analiza odnosa lokalizacije simptoma i vrednosti VAS

Cela usna duplja	vs.	Jedan region	$p=0,310^*$
Cela usna duplja	vs.	Dva regiona	$p=0,230^*$
Jedan region	vs.	Dva regiona	$p=0,723^*$

*Mann-Whitney test

Tabela 20. Statistička analiza odnosa lokalizacije simptoma na jeziku i vrednosti VAS

	VAS 0	VAS 3	VAS 6
Lokalizacija simptoma (jezik)	P=0,460*	P=0,966*	P=0,193*

*Mann-Whitney test

4.8.2 Određivanje prisustva depresivnosti i anksioznosti

Procena anksioznosti je sprovedena pomoću rezultata HAM-A skale. Vrednosti HAM-A koje pokazuju odsustvo simptoma anksioznosti (<14) je imalo 26 (86,7%) pacijenata na kontrolnom pregledu nakon šest meseci. Prosečna vrednost izmerena kod naših pacijenata je iznosila $9,0 \pm 6,810$. Ustanovljena je statistička značajnost vrednosti prikupljenih podataka nakon drugog terapijskog ciklusa u poređenju sa početnim vrednostima HAM-A:

p= 0,011 (T-test vezanih uzoraka)

p=0,017 (Wilcoxon Signed Ranks Test).

Statističkom analizom rezultata HAM-D, pre terapije je 13 pacijenata (43,3%) pokazivalo vrednosti koje nisu upućivale na prisustvo depresivnosti, dok je nakon šest meseci terapije fluoksetinom 23 (76,7%) pacijenta bilo bez znakova depresivnosti. Prosečna vrednost HAM-D skale je iznosila $6,4 \pm 4,3$ nakon šest meseci. Procenom depresivnosti upotrebom HAM-D skale dobijeni su sledeći rezultati (Tabela 21):

Tabela 21. Vrednosti HAM-D nakon šest meseci terapije

HAM-D (6 meseci)	<8 (bez znakova depresivnosti)	8-16 (blaga depresivnost)	>16 (izražena depresivnost)
No.	23	6	1
%	76,7	20,0	3,3

Upoređivanjem vrednosti HAM-D pre terapije i nakon svakog terapijskog ciklusa i njihovom statističkom analizom ustanovljeno je značajno smanjenje vrednosti HAM-D u sva tri vremena (Tabela 22).

Tabela 22. Odnos vrednosti rezultata HAM-D pre terapije, nakon tri i šest meseci

	HAMD 0- HAMD 3	HAMD 0- HAMD 6	HAMD 3- HAMD 6
p	0,011*	0,003*	0,005*

*T-test vezanih uzoraka

Rezultati BDI su pokazali da je nakon drugog terapijskog ciklusa fluoksetinom broj pacijenata koji nisu pokazivali znake depresivnosti bio 15 (50%) (Tabela 23). Pre ordiniranja terapije 12 pacijenata (40%) je na osnovu rezultata BDI imalo vrednosti koje ukazuju na odsustvo simptoma depresivnosti (≤ 9), dok se nakon šest meseci terapije taj broj povećao.

Tabela 23. Vrednosti BDI nakon drugog terapijskog ciklusa

BDI (6 meseci)	0-9 (bez znakova depresivnosti)	10-15 (blaga depresivnost)	≥ 16 (izražena depresivnost)
No.	15	11	4
%	50	36,7	13,3

Prosečna vrednost BDI pre terapije je iznosila $12,2 \pm 7,5$, posle nakon prvog terapijskog ciklusa $11,6 \pm 7,3$, a nakon drugog ciklusa terapije $11,2 \pm 7,3$. Prisutna je statistička značajnost između BDI skora sva tri vremena (Tabela 24):

Tabela 24. Odnos vrednosti rezultata BDI pre terapije, nakon tri i šest meseci

	BDI 0- BDI 3	BDI 0- BDI 6	BDI 3- BDI 6
p	0,026*	0,005*	0,045*

*T-test vezanih uzoraka

Na osnovu statističke analize vrednosti BDI, 60% pacijenata pre početka terapije je pokazivalo određene znake depresivnosti, a na osnovu rezultata Hamiltonove skale njih 56,7%. Nakon 6 meseci terapije, taj broj je kod HAM-D iznosio manje od polovine pacijenata (23,3%), dok je kod Bekove skale bio 50%.

4.8.3 Ehogenost RM i SN

Gradus 1 ehogenosti jedara rafe nakon drugog ciklusa terapije je utvrđeno kod 60% pacijenata (Tabela 25). Upoređivanjem ehogenosti RM u sva tri vremena pregleda nije dokazana statistička značajnost rezultata (Tabela 26).

Tabela 25. Rezultati ehogenosti RM u sva tri vremena pregleda

TCS - rafe	Pre terapije	Nakon 3 meseca	Nakon 6 meseci
Gradus 0	16	15	12
	53,3%	50%	40%
Gradus 1	14	15	18
	46,7%	50%	60%

Tabela 26. Odnos vrednosti rezultata TCS-a pre terapije, nakon tri i šest meseci

	rafe 0 – rafe 3	rafe 0 - rafe 6	rafe 3 – rafe 6
p	0,712*	0,211*	0,184*

*T-test vezanih uzoraka

Povezanost ehogenosti struktura rafe mezencefalona i afektivnog statusa pacijenata je poređena T-testom nezavisnih uzoraka i dobijena je statistička značajnost ($p=0.043$) kod vrednosti HAM-D nakon 6 meseci (Tabela 27).

Tabela 27. Poređenje vrednosti RM i afektivnog statusa nakon drugog terapijskog ciklusa

Nakon 6 meseci	T-test (Sig. 2-tailed)
HAMA - rafe	0.674*
HAMD - rafe	0.043*
BDI - rafe	0.077*

* T-test nezavisnih uzoraka

Promene u ehogenosti supstancije nigre se opisuju promenom u njenoj veličini. Upoređivanjem vrednosti SN pre terapije, nakon tri i šest meseci terapije, vrednosti koje određuju veličinu SN se nisu promenile ni kod jednog od pacijenata (Tabela 28).

Tabela 28. Rezultati ehogenosti SN u sva tri vremena pregleda

SN	Pre terapije	Nakon 3 meseca	Nakon 6 meseci
hipoehogena	4	4	4
	13,3%	13,3%	13,3%
normalna ehogenost	17	17	17
	56,7%	56,7%	56,7%
hiperehogena	9	9	9
	30%	30%	30%

Vrednosti SN se nisu promenile u odnosu na vrednosti pri prvom pregledu TCS. Statističkom analizom (One-Way ANOVA) nije ustanovljena značajnost između vrednosti SN na drugom kontrolnom pregledu i vrednosti HAM-D ($p=0,985$) i BDI ($p=0,988$). Nije dokazana povezanost ehogenosti SN i afektivnog statusa ispitanika (Tabela 29).

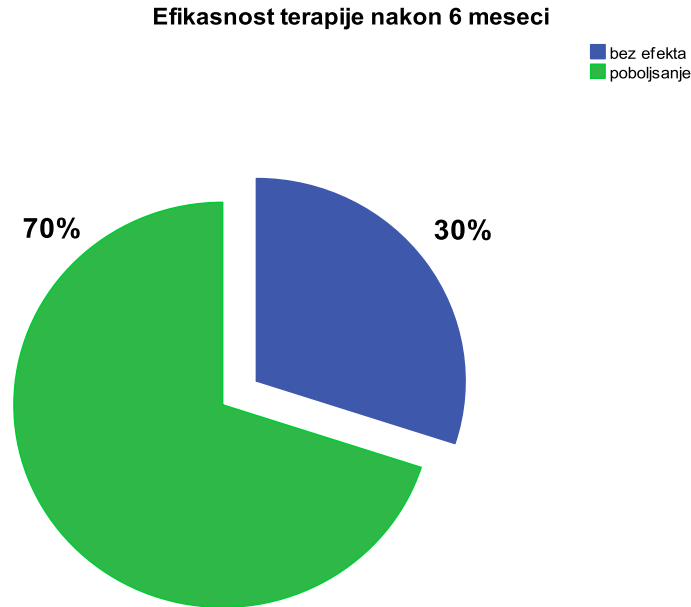
Tabela 29. Vrednosti SN i afektivnog statusa nakon drugog terapijskog ciklusa

Nakon 6 meseci	T-test (Sig. 2-tailed)
HAMA - SN	0.962*
HAMD - SN	0.751*
BDI - SN	0.399*

* T-test nezavisnih uzoraka

4.8.4 Efikasnost terapije nakon drugog terapijskog ciklusa

Terapija fluoksetinom je bila efikasna ukoliko je došlo do poboljšanja simptoma za $\geq 30\%$. Statističkom analizom rezultata VAS nakon šest meseci terapije, dobijeni su sledeći rezultati: 9 (30%) pacijenata je prijavilo nepromenjeno stanje, dok je kod 21 (70%) pacijenata došlo do poboljšanja (Grafikon 5). Od pacijenata kod kojih je terapija bila efikasna, kod njih 5 (16,7%) je došlo do potpunog prestanka simptoma. Kod 5 pacijenata (16,7%) u našem ispitivanju neželjeni efekti u vidu prolazne mučnine i vrtoglavice su zabeleženi, ali nisu doveli do povlačenja pacijenata iz studije.



Grafikon 5. Efikasnost terapijskog protokola nakon šest meseci

Povezanost efikasnosti terapije na osnovu vrednosti VAS nakon prvog i drugog kontrolnog pregleda i lokalizacije simptoma nije utvrđena tokom statističke analize podataka (Tabela 30).

Tabela 30. Poređenje efikasnosti terapije i lokalizacije simptoma nakon oba kontrolna pregleda

	Efikasnost Th nakon 3 meseca	Efikasnost Th nakon 6 meseci
Lokalizacija simptoma	p=0,875*	p=0,853*

* χ^2 test

Upoređivanjem vrednosti efikasnosti terapije nakon 3 i 6 meseci respektivno i subjektivnog osećaja suvoće usta pacijenata, nije pokazana statistički značajna razlika: $p=0,705$ i $p=0,160$ (χ^2 test). Takođe, nije utvrđena značajnost između vrednosti SP i efikasnosti terapije χ^2 testom: $p=0,590$ i $p=0,558$. Statističkom analizom podataka o promeni ukusa na koju su se pacijenti žalili i efikasnosti terapije, nije ustanovljena značajna razlika statističkom analizom χ^2 testom: $p=0,256$ i $p=0,804$.

Upotrebom χ^2 testa za statističku analizu podataka u poređenju vrednosti skala depresivnosti i anksioznosti izmerenim na dva kontrolna pregleda i efikasnosti terapije na tim pregledima, nije pokazana značajnost (Tabela 31).

Tabela 31. Statistička analiza podataka vrednosti skala i efikasnosti terapije

	Efikasnost Th (I kontrolni pregled)	Efikasnost Th (II kontrolni pregled)
VAS 3	$p=0,562^*$	
VAS 6		$p=0,013^*$
HAM-D 3	$p=0,458^*$	
HAM-D 6		$p=0,346^*$
BDI 3	$p=0,411^*$	
BDI 6		$p=0,144^*$
HAM-A 3	$p=0,622^*$	
HAM-A 6		$p=0,382^*$

* χ^2 test

Poređenjem vrednosti VAS u dva kontrolna pregleda i efikasnosti terapije nakon svakog terapijskog ciklusa, ustanovljena je statistička značajnost nakon drugog terapijskog ciklusa (Tabela 32).

Tabela 32. Statistička analiza podataka vrednosti VAS i efikasnosti terapije

Efikasnost Th (I kontrolni pregled)	vs.	VAS 3	p= 0,055
Efikasnost Th (II kontrolni pregled)	vs.	VAS 6	p= 0,000*

*T-test nezavisnih uzoraka

Nije utvrđena statistički značajna povezanost hipoehogenosti RM i efikasnosti terapije, kao ni povezanost ehogenosti SN sa efikasnosti terapije (Tabela 33).

Tabela 33. Statistička analiza podataka ehogenosti RM i SN i efikasnosti terapije

	Ehogenost RM (I k. p.)	Ehogenost RM (II k.p.)	Ehogenost SN (I k. P.)	Ehogenost SN (II k. P.)
Efikasnost Th (I k.p.)	p=0,726*		p=0,784*	
Efikasnost Th (II k. p.)		p=0,270*		p=0,365*

*T-test nezavisnih uzoraka

♦k.p. – kontrolni pregled

Veza između vrednosti VAS i stepena depresivnosti (merenog HAM-D skalom) pre ordiniranja terapije istražena je pomoću Spirmanovog koeficijenta korelacije. Izračunata je jaka pozitivna korelacija između te dve promenljive ($r=0,58$, $p=0,001$, $n=30$), pri čemu visoke vrednosti VAS skora prati i viši stepen depresivnosti na osnovu HAM-D. Povezanost između vrednosti VAS i HAM-D nakon drugog terapijskog ciklusa ($r=0,36$, $p=0,047$, $n=30$) je izmerena kao pozitivna korelacija srednje jačine i označava da više vrednosti VAS prate i više vrednosti HAM-D. (Tabela 33). Povezanost vrednosti VAS i

BDI pre terapije je prikazana pozitivnom korelacijom srednje jačine između navedenih promenljivih ($r=0,41$, $p=0,025$, $n=30$) što upućuje da porast vrednosti VAS prati povećanje stepena depresivnosti merenog na osnovu BDI (Tabela 33). Veza između VAS i BDI nakon prvog terapijskog ciklusa ($r=0,39$, $p=0,033$, $n=30$), na osnovu rezultata korelacije, upućuje na prisustvo pozitivne korelacije srednje jačine, pri čemu rast vrednosti VAS prati i rast vrednosti BDI (Tabela 34). Korelacija između vrednosti HAM-D i BDI pre ordiniranja terapije ($r=0,49$, $p=0,006$, $n=30$) je izmerena Spirmanovim koeficijentom korelacije i izmerena je kao pozitivna korelacija srednje jačine, upućujući da porast vrednosti HAM-D prati i povećanje vrednosti BDI (Tabela 35).

Tabela 34. Analiza korelacije vrednosti VAS u sva tri vremena pregleda u odnosu na vrednosti psiholoških skala i efikasnosti terapije

	HAM-A 0		HAM-D 0		BDI 0		Efikasnost Th	
	r	p	r	p	r	p	r	p
VAS 0	0,3	0,112	0,58*	0,001	0,41♦	0,025	/	/
	HAM-A 3		HAM-D 3		BDI 3		Efikasnost Th 3	
	r	p	r	p	r	p	r	P
VAS 3	0,24	0,196	0,32	0,089	0,39♦	0,033	0,34	0,067
	HAM-A 6		HAM-D 6		BDI 6		Efikasnost Th 6	
	r	p	r	p	r	p	r	p
VAS 6	0,57	0,76	0,36♦	0,047	0,24	0,197	0,87	0,000

r – jačina veze između dve promenljive (Spirmanov koeficijent korelacije); p- nivo značajnosti stepena korelacije

*prisutna jaka pozitivna korelacija

♦prisutna pozitivna korelacija srednje jačine

Tabela 35. Analiza korelacije vrednosti HAM-D u sva tri vremena pregleda u odnosu na vrednosti BDI i efikasnosti terapije

	BDI 0		Efikasnost Th	
	r	p	r	p
HAM-D 0	0,49 ♦	0,006	/	/
	BDI 3		Efikasnost Th 3	
	r	p	r	p
HAM-D 3	0,61	0,000	0,000	1,000
	BDI 6		Efikasnost Th 6	
	r	p	r	p
HAM-D 6	0,69	0,000	0,28	0,140

r – jačina veze između dve promenljive (Spirmanov koeficijent korelacije); p- nivo značajnosti stepena korelacije

♦ prisutna pozitivna korelacija srednje jačine

5. Diskusija

Sindrom pekućeg bola usne duplje se javlja predominantno kod osoba ženskog pola srednje i starije životne dobi (3,24,31,39,40,69,103,104), kao što pokazuju i rezultati ovog istraživanja. U istraživanju Das Neves de Araujo Lima i sar. (105) 82,8% pacijenata u pSPU grupi su bile osobe ženskog pola, što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja gde su u 93,3% slučajeva bile osobe ženskog pola. Tokura i sar. (69) su u grupi pacijenata sa pSPU imali 85% osoba ženskog pola, dok je u istraživanju Palacios-Sanchez i sar. (31) bilo 91,7% žena. Schiavone i sar. (106) su u grupi pacijenata sa pSPU, koji je bio prisutan namanje šest meseci, imali 70% pacijenata ženskog pola, Adamo i sar. (107) 76% osoba ženskog pola, dok su Lopez-Jornet i sar. (39) imali ukupno 90% žena u grupi pacijenata sa pSPU. Vučićević – Boras i sar. (108) su u svom ispitivanju imali 82,3% osoba ženskog pola sa SPU. Svi navedeni rezultati koreliraju sa rezultatima našeg ispitivanja. Prevalencija ovog oboljenja u populaciji se procenjuje između 0,6% i 15% (23,103,104), odnosno 0,7% - 4,6% (2,93). Smatra se da je prevalencija toliko visoka zbog nepostojanja ustanovljenih protokola za dijagnozu SPU.

U našoj studiji prosečna starost ispitanika je 66 godina, gde ja najmlađi ispitanik imao 52, a najstariji 90 godina. Rezultati ove studije su u korelaciji sa rezultatima drugih studija koje pokazuju da od SPU oboljevaju najčešće osobe srednje i starije životne dobi (3,27,31,103). Liu i sar. (40) su u svom istraživanju imali pacijente u eksperimentalnoj grupi prosečne starosti $54,1 \pm 9,1$ godinu, dok je prosečna starost u studiji Vučićević - Boras i sar. iznosila 64 godine (108). U studiji De Souza i sar. (2) u ispitivanoj grupi su bili pacijenti prosečne starosti $62,3 \pm 12,5$ godina, dok su Lopez-Jornet i sar. (39) imali grupu prosečne starosti $62,6 \pm 13,1$ godinu. Pacijenti ispitivane grupe u ispitivanju Mitsikostas i sar. (109) su imali prosečnu starost $66,1 \pm 6,2$ godine. Tokura i sar. (69) su u grupi pacijenata sa pSPU utvrdili prosečnu starost $60,0 \pm 9,9$ godina, dok je u istraživanju Palacios-Sanchez i sar. (31) prosečna starost bila 62,13 godina. Das Neves de Araujo Lima i sar. (105) su u svojoj studiji imali pacijente prosečne starosti $61,63 \pm 10,77$.

Prosečno trajanje simptoma kod pacijenata u ovoj studiji, u mesecima, iznosilo je $23,83 \pm 24,3$, dok je minimalna dužina trajanja tegoba bila 6 meseci, a maksimalna 108. U istraživanju Tokure i sar. (69) prosečna dužina trajanja simptoma je iznosila $28,5 \pm 37,9$ meseci, dok je u studiji De Souza i sar. (2) bila 37,8 meseci. Kang i sar. (110) su utvrdili da

je prosečna dužina trajanja tegoba kod njihovih pacijenata sa SPU bila 28.1 ± 39.3 , dok je kod Schiavone i sar. (106) dužina trajanja simptoma iznosila oko 36 meseci. U studiji Yamazaki i sar. (87) prosečna dužina trajanja pSPU je iznosila 27 meseci. Navedeni rezultati su u skladu sa rezultatima ove studije.

Simptomi SPU mogu zahvatiti celu usnu duplju ili samo neke njene delove, a uglavnom su bilateralni. U našem ispitivanju najčešće (50%) su bila zahvaćena dva regiona usne duplje, od kojih je jedan uvek bio jezik. Tegobe su bile prisutne na jeziku, samostalno ili udruženo sa širom distribucijom, u 93,3% slučajeva. U studiji Gao i sar. (111) tegobe na jeziku su se javljale kod 88,5% pacijenata, dok su Netto i sar. (112) utvrdili prisustvo simptoma na jeziku kod 75% pacijenata. U literaturi se navodi da je najčešća lokalizacija simptoma SPU jezik, pogotovo vrh i bočne strane prednje dve trećine jezika, zatim tvrdo nepce i usne, češće donja (3,24,26,28). Vrlo retko su zahvaćeni pod usta i bukalna sluzokoža. Takođe se u literaturi navodi da je najčešća lokalizacija simptoma rasprostranjena na više od jednog mesta u usnoj duplji (24,28). Palacios-Sanchez i sar. (31) su u svom istraživanju objavili da jezik predstavlja najčešću lokalizaciju simptoma SPU, ali da je 63,3% pacijenata prijavilo da su tegobe prisutne na više od jednog mesta u usnoj duplji. U studiji das Neves de Araujo Lima i sar. (105) rezultati upućuju na najčešću zahvaćenost cele usne duplje (25%) i jezika (21,8%), što odgovara rezultatima našeg ispitivanja; zatim sledi sluzokoža usana (14%) i zahvaćenost više od jednog mesta (11%). Barry i sar. (1) su u grupi pacijenata sa SPU utvrdili da je lokalizacija tegoba na jeziku bila prisutna kod 40% pacijenata, na usnama kod njih 10% i u celoj usnoj duplji kod 20% pacijenta. Rezultati naše studije su utvrdili da su kod 16,7% pacijenata tegobe bile lokalizovane u celoj usnoj duplji, što je u skladu sa podacima iz prethodno navedene studije. Zidverc i sar. (23) su ustanovili da su tegobe SPU prisutne u celoj usnoj duplji kod 42,5% pacijenata, što je znatno više nego što pokazuju rezultati našeg ispitivanja, kao i kod Vučićević i sar. (108) gde su simptomi kod 59,75% pacijenta bili prisutni u celoj usnoj duplji.

U istraživanju das Neves de Araujo Lima i sar. (105) navodi se da su kod 31,2% pacijenata simptomi bili prisutni konstantno, što odgovara rezultatima naše studije koji pokazuju konstantno prisustvo simptoma kod 30% pacijenata. Tip I SPU gde su tegobe

najizraženije uveče je bio najzastupljeniji (63,3%) u studiji Palacios-Sanchez i sar. (31), što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja u kom je utvrđen isti tip SPU kod 66,7% pacijenata. Podaci iz literature upućuju da se simptomi uglavnom pojačavaju tokom dana, budu najizraženiji uveče, ali ne ometaju san (3). Takođe se navodi da su simptomi intermitentni, odnosno da se ne javljaju konstantno tokom dana, što je u skladu sa našim rezultatima. Prema podacima iz različitih istraživanja, početak oboljenja je uglavnom spontan kod oko polovine pacijenata, a na to upućuju i naši rezultati gde je iznenadan početak zabeležen kod 63,3% pacijenata. Adamo i sar. (113) navode da je početak simptoma uglavnom spontan, bez predisponirajućih faktora koji se mogu identifikovati. Međutim, ponekad pacijenti sa SPU vezuju početak simptoma sa nekim događajem, kao što je stomatološka intervencija, novi protetski rad, uvođenje novog leka za određeno sistemsko oboljenje ili neki stresan događaj. U navedenoj studiji se napominje da je spontana remisija tegoba retka.

Najčešće se simptomi opisuju kao peckanje i žarenje, ređe se navodi prisustvo bola (3). Marino i sar. (59) su u svojoj grupi pacijenata ustanovili da je osećaj pečenja i žarenja najčešće prisutan, kao i kod das Neves de Araujo Lima i sar. (105) gde je bio prisutan kod 93,8% pacijenata. Navedeni podaci odgovaraju našim rezultatima da je kod svih pacijenata bio prisutan osećaj pečenja i žarenja u celoj usnoj duplji ili nekom njenom delu. Bol je simptom koji pacijenti sa SPU ponekad prijavljuju i u našoj grupi je njih 26,7% prijavilo prisustvo intermitentnog pekućeg bola.

Hiposalivacija je čest simptom na koji se pacijenti sa pSPU žale. Prevalencija kserostomije je između 34 i 39% (60), prema istraživanju Braila i sar. 38% (114), a u studiji Grushka i sar. oko 60% (115). Uglavnom je osećaj suvoće usta subjektivan, ređe se objektivno dokaže smanjeno lučenje pljuvačke (65). Neki autori smatraju da do pojave takvih tegoba dovodi izmenjen sastav salive (60). Postoje studije u kojima se navodi da kserostomiju kod pacijenata sa SPU izazivaju medikamenti koje oni upotrebljavaju (antiholinergici, diuretici, antihistaminici, antidepresivi) (65). Pojedini autori navode da se SPU predominantno javlja kod osoba u starijoj životnoj dobi, pa se postavlja pitanje da li se funkcija pljuvačnih žlezda smanjuje tokom starenja. Takođe, hiposalivacija je čest simptom kod žena u postmenopauzi, koje se najčešće žale na simptome SPU. Ovi nalazi podržavaju

teoriju da je hipofunkcija pljuvačnih žlezda faktor koji ima uticaj na razvoj simptoma SPU (41). U literaturi se nailazi na kontradiktorne podatke o povezanosti kserostomije ili hipofunkcije pljuvačnih žlezda i SPU. Određena istraživanja su označila kserostomiju kao bitan etiološki faktor SPU i opisala povezanost hiposalivacije i osećaja suvoće usta na koji se pacijenti sa SPU žale, dok su pojedini autori ustanovili da ne postoji povezanost SPU i smanjene protektivne i lubrikantne uloge salive (30). Lee i sar. (30) su određivali funkcionalne parametre parotidnih i submandibularnih pljuvačnih žlezda – maksimalnu akumulaciju i maksimalnu sekreciju i nisu utvrdili statistički značajnu razliku u vrednostima navedenih parametara između pacijenata sa SPU sa i bez hiposalivacije. U našem istraživanju 63,3% pacijenata se žalilo na osećaj suvoće usta, a na osnovu vrednosti izmerenog salivarnog protoka utvrđeno je da je kod njih 30% bila prisutna hiposalivacija nestimulisane pljuvačke. U studiji Palacios-Sánchez (31) je kod 41,7% pacijenata pronađena hiposalivacija stimulisane i nestimulisane pljuvačke. U istraživanju das Neves de Araujo Lima i sar. (105) 62,1% pacijenata se žalilo na prisustvo kserostomije, što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Lee i sar. (30) su objavili da je kod 69,7% pacijenata bila prisutna hiposalivacija nestimulisane pljuvačke, što upućuje na znatno više vrednosti nego one koje smo dobili u ovom istraživanju. U navedenoj studiji se 30,3% pacijenata žalilo na suvoću usta, dok je u našem istraživanju taj procenat dvostruko veći (63,3%). Imura i sar. (43) su u svojoj grupi pacijenata imali njih 67% koji su se žalili na postojanje hiposalivacije, što odgovara rezultatima našeg ispitivanja. Spadari i sar. (41) su ustanovili da su vrednosti SP kod pacijenata sa SPU 0,19ml/min, što predstavlja znatno više vrednosti nego one izmerene kod naših pacijenta. Zidverc i sar. (23) su utvrdili povećano lučenje pljuvačke kod pacijenata sa SPU u odnosu na zdrave kontrole ($4,40 \pm 2,40\text{ml}/15\text{min}$ vs. $3,06 \pm 1,81\text{ml}/15\text{min}$), što upućuje na znatno više vrednosti nego one detektovane kod naših pacijenata. Sve navedene studije su koristile isti metod za merenje salivarnog protoka koji se odnosio na pljućkanje nakupljene nestimulisane pljuvačke u graduisanu epruvetu tokom 1 minuta ili 15 minuta, zavisno od studije. Spadari i sar. (41) su upotrebom iste metode za merenje SP ustanovili snižen bazalni SP u grupi pacijenata sa SPU u odnosu na kontrolnu grupu, dok su vrednosti SP stimulisane pljuvačke bile slične kao kod pacijenata u kontrolnoj grupi.

Disgeuzija se, prema podacima iz literature, javlja kod oko dve trećine pacijenata sa SPU. Pacijenti mogu da se žale na izmenjen ukus u ustima i najčešće je to gorak, slan ili metalni ukus (3). Pojedine studije (24,33) navode da oko 70% pacijenata sa SPU prijavljuje poremećaj ukusa i disgeuziju prema dostupnim podacima. Takođe je ustanovljeno da je prag za slano i gorko kod pacijenata sa SPU povišen. Prema podacima našeg ispitivanja, 36,7% pacijenata je prijavilo promenu ukusa i u svim slučajevima su se žalili na gorak ukus u ustima. Navedeni podaci su u skladu sa podacima iz literature. Adamo i sar. (113) su utvrdili da je kod 30% pacijenata bio prisutan poremećaj ukusa i da se on češće javljao kod osoba ženskog pola (36% vs. 16%). Postoje različite teorije zbog čega dolazi do poremećaja ukusa kod pacijenata sa SPU, te se u literaturi pojavljuju sledeće hipoteze: hipofunkcija horde timpani (chorda tympani), oštećenje glosofaringealnog nerva, smanjen broj gustativnih fungiformnih papila jezika, smanjena gustina epitelnih i subepitelnih nervnih vlakana jezika, hormonski faktori, upotreba različitih lekova za sistemska oboljenja pacijenata, uznapredovala polineuropatija (24,33). Imura i sar. (43) su ispitivali promene gustativnog senzibiliteta kod pacijenata sa SPU određujući prag za 5 ukusa (slatko, kiselo, slano, gorko, umami) i došli su do rezultata koji upućuju da je jedino prag za kiselo bio povišen u grupi pacijenata sa SPU u odnosu na zdrave kontrole.

Simptomi SPU mogu biti posledica dejstva medikamenata koje pacijent uzima u terapiji nekog sistemskog oboljenja. Vrste lekova koji mogu izazvati ovakve tegobe su ACE inhibitori, triciklični antidepresivi, anksiolitici (29,32,42,62). U istraživanju Palacios – Sanchez i sar. (31) 25% pacijenata je u terapijske svrhe uzimalo antihipertenzive, od kojih je polovina bila na terapiji ACE inhibitorima. U ispitivanju Vučićević-Boras i sar. (108) 16,7% pacijenata sa SPU je bilo na terapiji ACE inhibitorima. Lekovi iz grupe ACE inhibitora mogu ispoljavati neželjene efekte u vidu simptoma SPU. Oni deluju tako što snižavaju krvni pritisak smanjujući nastajanje jakog vazokonstriktora (angiotenzin II) i razgradnju jakog vazodilatatora (bradikinina). U našem ispitivanju, pacijentima koji su za terapiju hipertenzije uzimali ACE inhibitore, lek je zamenjen od strane nadležnog kardiologa lekom iz druge grupe antihipertenziva koji nemaju navedeno neželjeno dejstvo. Ukoliko su tegobe SPU perzistirale i posle mesec dana nakon zamene leka, ti pacijenti su

uključivani u studiju. U suprotnom, ukoliko lek nije mogao biti zamenjen ili pacijenti nisu to želeli, oni nisu bili uključivani u ispitivanje.

Simptome SPU u usnoj duplji često može izazvati lokalna infekcija, koju smo mi isključili kod naših učesnika u cilju uključivanja u studiju. Najčešće je u pitanju infekcija gljivicama iz roda *Kandida* (*Candida* sp.), zatim bakterijama iz familije *Enterobakterija* (*Klebsijela* (*Klebsiella*) i *Ešerihija koli* (*Escherichia coli*)) (32,42). U istraživanju das Neves de Araujo Lima i sar. (105) kod 30% pacijenata je dijagnostikovana oralna kandidioza. U našoj studiji svega 6,7% pacijenata je imalo u nalazu brisa bakterije iz familije *Enterobakterija*, koje su tretirane i infekcija izlečena pre uključivanja u studiju.

Intenzitet simptoma na koje su se pacijenti u ispitivanju žalili, određivali smo pomoću VAS (0-10) na osnovu subjektivnog osećaja pacijenta. Pomoću VAS određivan je stepen tegoba u rasponu od nula do deset, gde je nula označavala odsustvo tegoba, a deset maksimum ispoljenosti simptoma. Evaluacija VAS je sprovedena prilikom bazne posete i nakon svakog ciklusa terapije koju je pacijent primao tokom lečenja. Ovaj metod je upotrebljavan u drugim studijama i pominje se u literaturi (2,28,31,38–40,42,59). Liu i sar. (40) su u eksperimentalnoj grupi imali prosečnu vrednost VAS 4.0 ± 1.7 ; Lopez-Jornet (39) 6.2 ± 2.2 ; Palacios-Sanchez (31) 6.6; de Souza (2) 9.13 ± 1.45 . Mitsikostas i sar. (109) su u grupi pacijenata sa SPU imali prosečnu vrednost VAS $8,6 \pm 1,3$. Intenzitet simptoma naših pacijenata ima prosečnu vrednost VAS $7,47 \pm 1,8$ određenu pre početka terapije, što je približno rezultatima drugih navedenih studija. Vrednosti VAS su pored merenja intenziteta simptoma, upotrebljavane i za procenu efikasnosti terapije fluoksetinom, što je bio razlog merenja VAS na svakom kontrolnom pregledu. Nakon prvog terapijskog ciklusa, vrednosti VAS naših pacijenata su iznosile $5,33 \pm 2,1$, što se pokazalo kao statistički značajno smanjenje intenziteta simptoma koje je bilo prisutno kod 50% pacijenata. U studiji Yamazaki i sar. (87) nakon 12 nedelja terapije lekom iz grupe SSRI u dozi od 20mg i 30mg, vrednosti VAS su iznosile $1.5 \pm 1,85$ što je bilo značajno smanjenje u odnosu na početnu vrednost ($4,5 \pm 2,6$). Rezultati navedene studije odgovaraju našim rezultatima nakon šest meseci terapije sa dozom fluoksetina od 40mg, kada je vrednost VAS iznosila $3,53 \pm 2,8$, sa značajnom statističkom razlikom u odnosu na prvi pregled i na prvi kontrolni pregled. Adamo i sar. (113) su u svom ispitivanju upoređivali vrednosti VAS kod

pacijenata sa SPU u odnosu na bračni status, zaposlenost i pol. Rezultati pomenute studije su ukazali da je jedina značajnost u povezanosti vrednosti VAS i zaposlenosti ($p=0,019$), odnosno 80% pacijenata sa SPU je bilo nezaposleno.

Poremećaji psihičkog stanja, kao što su anksioznost i depresija, često se javljaju kod pacijenata sa pSPU (2,4,69,84). Adamo i sar. (113) su u svojoj studiji ustanovili da su stresni životni događaji bili okidač za nastanak simptoma SPU kod 45% pacijenata. Sardella (90) navodi da je u pojedinim dobro koncipiranim studijama utvrđena prevalencija psihijatrijskih oboljenja kao komorbiditeta kod 44% - 60% pacijenata sa SPU. On takođe navodi da su ti pacijenti pokazali niže vrednosti na skali socijalizacije, a više vrednosti u rezultatima skala anksioznosti i u prisustvu muskularne tenzije. Gurvits i sar. (42) navode da je učestalost navedenih oboljenja čak 50%, sa predominacijom depresivnosti. De Souza i sar. (2) nalaze da se kod pacijenata sa dijagnostikovanim pSPU sa značajno višom frekvencom javljaju depresivni poremećaji, generalizovana anksioznost, kancerofobija i hipohondrija. Nije dokazano da li su poremećaji raspoloženja etiološki faktor u nastanku pSPU ili oni nastaju kao posledica postojećih simptoma (4,39,66). Depresija i anksioznost su česti kod populacije koja prijavljuje simptome hroničnog bola i verovatnije je da su posledica tog bola nego njegov uzrok (66,84). Simptomi na koje se pacijenti sa SPU žale imaju negativan uticaj na kvalitet života (65,84,103). Rezultati pojedinih studija koje se tiču kognitivno-bihejvioralne terapije pSPU navode da, bar u nekim slučajevima, može da se govori o psihološkim faktorima kao etiologiji pSPU (66). Komorbiditeti u vidu depresije i anksioznosti se vezuju za nastanak pSPU, ali je sada dokazano postojanje sličnog poremećaja neurotransmitera, kao što je nizak nivo dopamina u mozgu kod pacijenata sa dijagnostikovanim pSPU i kod pacijenata sa depresijom. Iako je utvrđeno da postoji povezanost afektivnih poremećaja i pSPU, jasna etiološka povezanost još uvek nije dokazana (3). Rojo i sar. (116) navode da se pacijenti sa pSPU mogu podeliti u dve grupe: jedna grupa u kojoj su pacijenti sa izraženijim simptomima anksioznosti, depresivnosti, opsesivnosti, somatizacije; druga grupa u kojoj su pacijenti koji se ne razlikuju od kontrolne grupe po prisustvu afektivnih poremećaja. Kim i sar. (117) nisu utvrdili povezanost u psihološkom profilu kod muškaraca, mlađih žena u premenopauzi i žena u postmenopauzi sa dijagnostikovanim pSPU, iako su primetili različitu simptomatologiju između grupa.

Jääskeläinen i Woda (3) navode da psihološki faktori mogu predisponirati pojedince za pojavu hroničnog bola, kao i da mogu da podstaknu razvoj SPU kada se njihovi simptomi utvrde.

Procena stepena anksioznosti naših pacijenata je obavljena pomoću Hamiltonove skale anksioznosti i utvrđeno je odsustvo simptoma kod 80% pacijenata u studiji. Des Neves de Araujo Lima i sar. (105) su u svojoj studiji određivali prisustvo anksioznosti kod pacijenata sa SPU i utvrđeno je da je 30% pacijenata imalo simptome blage depresivnosti, što je u skladu sa našim rezultatima (20%). Prosečna vrednost HAM-A pre terapije je iznosila $9,77 \pm 7,025$ kod naših pacijenata, dok je u studiji Adamo i sar. (107) iznosila je 17,5 poena.

Depresivnost je procenjivana pomoću BDI i HAM-D, koje se pominju u literaturi (2,4,31,69,93,103,118). Tokura i sar. (69) su upotrebljavali Bekovu skalu i rezultati su pokazali skor 11.6 ± 8.3 u eksperimentalnoj grupi pre terapije, kao i kod de Souza i sar. (2) čiji rezultati upućuju da je povećana učestalost depresivnosti kod pacijenta sa SPU. Ovi podaci iz literature odgovaraju rezultatima naše studije, gde je 60% učesnika pre terapije pokazivalo znake depresivnosti, a prosečna vrednost BDI je bila 12.2 ± 7.5 . Vilas i sar. (119), koji su ispitivali ehogenost RM i SN kod pacijenta sa idiopatskim poremećajem spavanja i depresijom, u ispitivanoj grupi su imali vrednosti BDI 11.32 ± 7.75 i HAM-D 13.97 ± 7.80 , gde su rezultati BDI u skladu sa našim rezultatima, a vrednosti HAM-D su povišene u odnosu na one kod naših pacijenata. U istraživanju Palacios-Sanchez i sar. (31) 54.2% pacijenata je pokazivalo neki nivo depresivnosti na osnovu BDI skora. Upotrebom HAM-D u studiji de Souza i sar. (2) prosečna vrednost rezultata je iznosila 15.5 ± 10.8 ; kod Adamo i sar. (93) je skor bio 16. Adamo i sar. (120) su u najnovijoj studiji utvrdili vrednosti HAM-D 13 poena, a HAM-A 16 poena. Naši rezultati HAM-D pokazuju vrednosti od 8.9 ± 5.4 pre ordiniranja terapije, što je niža vrednost od onih navedenih u literaturi. Podaci iz našeg ispitivanja o vrednosti HAM-D su u skladu sa rezultatima Liu i sar. (40) koji su imali prosečnu vrednost rezultata ove skale $7,5 \pm 6,3$. Podaci iz literature navode da pacijenti sa dijagnostikovanim SPU imaju više skorove depresivnosti u odnosu na kontrolnu grupu (2,69). U istraživanju Conrad i sar. (121) ustanovljena je značajna razlika u vrednosti BDI u grupi pacijenata sa hroničnim bolom (10,4 poena) i u kontrolnoj

grupi (6,9 poena). Takođe se u literaturi navodi da postoji uticaj zabeleženog prisustva depresivnosti na intenzitet simptoma na osnovu vrednosti VAS (106). Rezultati našeg ispitivanja su na osnovu skorova skala depresivnosti pokazali da je više od polovine pacijenata imalo znake depresivnosti (HAMD – 56.7%, BDI – 60%). Nakon oba terapijska ciklusa u našem istraživanju, utvrđeno je značajno smanjenje vrednosti skala depresivnosti i anksioznosti u odnosu na prethodna merenja. Nakon prvog terapijskog ciklusa utvrđeno je prisustvo depresivnosti kod 53,3% pacijenata na osnovu vrednosti HAM-D i 56,7% na osnovu BDI. Rezultati navedenih skala su nakon šest meseci terapije ukazali na prisustvo određenog stepena depresivnosti kod 23,3% pacijenata na osnovu HAM-D i 50% pacijenata na osnovu BDI vrednosti. U studiji de Souza i sar. (2) ustanovljena je statistički značajna razlika u prisustvu i intenzitetu depresivnih simptoma kod pacijenata sa SPU u odnosu na kontrolnu grupu, a merena na osnovu BDI i HAM-D vrednosti. Des Neves de Araujo Lima i sar. (105) su u grupi pacijenata sa SPU utvrdili prisustvo depresivnosti kod njih 53,1% na osnovu BDI skora, što je približno našim rezultatima.

Primarni SPU je idiopatsko oboljenje. Često se govori o neurološkoj i psihološkoj osnovi ovog oboljenja. Iako veza pSPU i psiholoških faktora postoji, nije dokazano da su oni etiološki faktor u nastanku oboljenja. Postoje studije čiji rezultati pokazuju izrazito visoke vrednosti depresije i anksioznosti, dok su u drugim istraživanjima te vrednosti dosta niže i ne razlikuju se od pacijenata kontrone grupe (3). Tait i sar. (122) navode da je u njihovoj grupi pacijenata sa SPU kod 30-50% pacijenata utvrđeno prisustvo depresije, dok je kod njih 30-60% utvrđeno prisustvo anksioznosti. Oni takođe navode da su na osnovu mernih skala izmereni simptomi depresivnosti i anksioznosti, ali da oni uglavnom ne odgovaraju kriterijumima za dijagnostiku psihijatrijskih oboljenja, kao što je depresija major. Takvi rezultati bi mogli da govore u korist hipoteze da su afektivni poremećaji samo komorbiditeti kod pacijenata sa pSPU, ne etiološki faktor u njegovom nastanku. Takođe se nastanak pSPU povezuje sa menopauzom, ali ne postoji naučna dokazanost takve korelacije. Jääskeläinen i sar. (3) zaključuju da psihološki i emocionalni faktori, lične karakteristike i životne situacije ne mogu biti direktan etiološki faktor pSPU. Patofiziologija pSPU je u poslednje vreme usmerena na neurološku osnovu ovog oboljenja, i to na perifernu i centralnu neuropatologiju. Kod ovih pacijenata ispitivanja su pokazala da

je prisutan patološki nalaz refleksa treptanja (blink reflex, BR) ispitivan na supraorbitalnom nervu (24,36). Dokazano je da je viši prag za izazivanje refleksa treptanja kod pacijenata sa pSPU, što ukazuje na hipofunkciju trigeminalnih senzornih A β vlakana. Deficijencija refleksa treptanja je slična promenama kod Parkinsonove bolesti što upućuje na moguću disfunkciju dopaminergičkog sistema u etiologiji pSPU (3,24,36,123,124). Ovaj refleks je pod dopaminergičkom inhibitornom kontrolom i trošenje endogenog dopamina u putamenu dovodi do slabe efikasnosti endogene inhibicije bola (36,45,125). Forssell i sar. (126) su utvrdili abnormalan refleks treptanja kod 19% pacijenata sa pSPU. Jääskeläinen (127) navodi da pacijenti sa pSPU pokazuju smanjenu moždanu aktivnost na bolni stimulus na fMRI u odnosu na kontrolnu grupu, pogotovo u talamusu bilateralno, što je nalaz sličan kao kod neuropatskih bolnih stanja. U literaturi se govori o važnoj ulozi dopaminskog D2 receptora strijatuma u modulaciji bolnih senzacija (45). Pacijenti sa pSPU i atipičnim facijalnim bolom pokazuju veću dostupnost D2 receptora u putamenu u poređenju sa zdravim pacijentima, pa se kod pSPU uočava smanjeno preuzimanje 6-fluorodopa u putamenu što ukazuje na hipofunkciju dopaminergičkog nigrostrijatnog sistema (45,104,123). Hagelberg i sar. (124) su ispitivali da li postoji promena u vezivanju na D2 receptorima kod pacijenata sa atipičnim facijalnim bolom i rezultati su ukazali jedino na povećano preuzimanje ¹¹C-raclopride u putamenu i odnos D1/D2 naknadno smanjen što ukazuje da izmene u dopaminergičkom nigrostrijatnom sistemu mogu biti uključene u nastanak atipičnog facijalnog bola. Receptor D2 sprovodi inhibitornu ulogu dopamina u modulaciji bola. U studiji Jääskeläinen navodi da su PET istraživanja strijatalnog dopaminskog sistema sa fluoro-DOPA i ¹¹C-raclopride ukazala na smanjenje nivoa sinaptičkog dopamina kod pacijenata sa pSPU u odnosu na kontrolnu grupu. Navedeni rezultati su slični onima u ranoj fazi Parkinsonove bolesti kod koje je centralni neuropatski bol čest nalaz. Dopamin je glavni neurotransmiter koji utiče na kontrolu motornog sistema. Nizak nivo dopamina je dokazan i kod nekih afektivnih poremećaja (npr. depresije) koji se često dovode u vezu sa pSPU (97,128). Pacijenti sa pSPU se mogu podeliti u dve grupe na osnovu periferne blokade lingvalnog nerva lidokainom – perifernu i centralnu. Grupa pacijenata kod kojih se sumnja na uticaj perifernog nervnog sistema na nastanak pSPU pokazuje dobar odgovor na anesteziju n.lingualis-a, dok grupa sa poremećajem u

centralnom nervnom sistemu ne pokazuje nikakav efekat na perifernu blokadu nerva. U ispitivanju Jääskeläinen navodi je kod pacijenata iz grupe sa poremećajem u centralnom nervnom sistemu ustanovljen viši nivo anksioznosti i depresivnosti na osnovu skala za merenje. Takođe se navodi da su kod pacijenata sa pSPU u ovom istraživanju ustanovljena samo psihijatrijska oboljenja koja su povezana sa sniženim nivoom dopamina - depresija major i socijalna fobija su zabeležene kod 55% pacijenata (127).

Prisustvo depresivnosti je povezano i sa sniženim nivoom serotonina u mozgu, koji se u najvećoj meri nalazi u jedrima rafe. Transkranijalna sonografija je metoda kojom se ispituje ehogenost jedara rafe i supstancije nigre. Pregledom literature putem PubMed-a (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) pronađena je samo jedna pilot studija iz 2017. godine koja se bavi primenom TCS kod pacijenata sa pSPU. Smanjenje ehogenosti RM je karakterističan nalaz kod pacijenata sa primarnom depresijom ili onom koja je povezana sa neurodegenerativnim oboljenjima, poput Parkinsonove bolesti. Hipoehogenost jedara rafe je uobičajen nalaz kod 50-70% bolesnika sa depresijom, dok je ehogenost SN uglavnom normalna. Ona je, takođe, povezana sa odgovorom na terapiju selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (52,53,97). Kod pacijenata u ovoj studiji hipoehogenost jedara rafe je bila prisutna kod 53.3% njih, a nakon šest meseci terapije kod 40% pacijenata. Limbički sistem i RM su uključeni u patogenezu poremećaja raspoloženja, pogotovo depresije (48,52). Navedeni podaci su podržani nalazom RM na TCS, pri čemu se on uočava kao prekinuta linija ili struktura smanjene ehogenosti u odnosu na okolna referentna tkiva. Smanjena ehogenost RM je čest nalaz kod depresivnih pacijenata i može da upućuje na oštećenu centralnu transmisiju serotonina. Rezultati dosadašnjih istraživanja mogu upućivati da samo poremećaji u bazalnom limbičkom sistemu izazivaju depresiju i sniženu ehogenost RM (10). Hipoehogenost RM je povezana sa odgovorom pacijenata sa dijagnostikovanom depresijom na terapiju lekovima iz grupe SSRI (52,97), zato što je snižena ehogenost ređi nalaz kod pacijenata koji dobro reaguju na terapiju sa SSRI (SSRI responderi). U pojedinim studijama se navodi da nije utvrđena povezanost starosti pacijenta, pola i konzumiranja antidepresiva sa promenom ehogenosti RM (54), ali takav nalaz može da ukaže na ishod primenjene terapije depresije. Ehogenost SN je kod većine

depresivnih pacijenata normalna, dok se uočava prekinut ili hipoehogen RM ili se uopšte ne uočava na pregledu TCS.

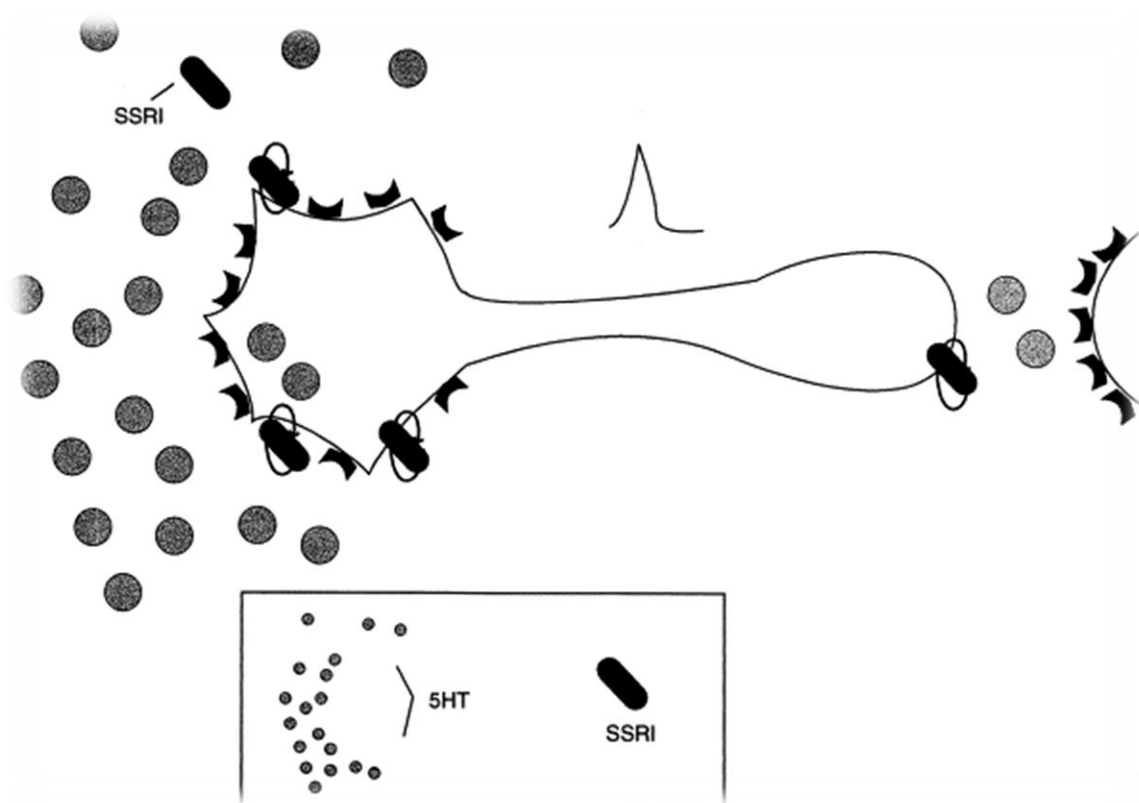
Kod 56,7% pacijenata u našem istraživanju ehogenost SN je bila normalna, dok je kod 30% uočena umerena hiperehogenost SN. Nekoliko različitih istraživanja je otkrilo da je kod 90% pacijenata sa Parkinsonovom bolesti prisutna hiperehogenost SN, dok se kod većine pacijenata uočava normalna ehogenost RM (95,129–131). Navedeni rezultati su u skladu sa rezultatima naše studije, gde je većina pacijenata imala normalnu ehogenost SN. U studiji Vilas i sar. (119), koji su ispitivali ehogenost RM i SN kod pacijenta sa idiopatskim poremećajem spavanja i depresijom, nisu utvrdili značajnu razliku u ehogenosti RM procenjenoj putem TCS između ispitivane i kontrolne grupe (20% vs. 17,5%). Takođe, u navedenom istraživanju nije dokazana korelacija između ehogenosti RM/SN i starosti pacijenata, pola i dužine trajanja simptoma. Ghourchian i sar. (10) su u svom ispitivanju utvrdili statistički značajno prisustvo hipoehogenosti RM u grupi pacijenata sa depresijom major u odnosu na kontrolnu grupu, upotrebom TCS. Oni su u ispitivanoj grupi utvrdili kod 36,7% pacijenata hipoehogenost RM, što predstavlja niže vrednosti nego kod naših pacijenata, dok je u kontrolnoj grupi bila utvrđena kod 10% pacijenata. U studiji Walter i sar. (54,132) kod pacijenata sa depresijom je utvrđena hipoehogenost RM u 53% slučajeva, što je bilo značajno više u odnosu na kontrolnu grupu. U navedenoj studiji je ustanovljeno i da pacijenti sa smanjenom ehogenosti RM imaju bolji terapijski odgovor na SSRI. U pilot studiji Zavoreo i sar. (14) utvrđena je značajna razlika u pojavi hipoehogenosti RM kod pacijenata sa pSPU i kontrolne grupe, gde je hipoehogenost RM bila prisutna kod 45% pacijenata.

U literaturi se pominju različiti terapijski protokoli za pSPU: alfa lipoična kiselina (ALA), kapsaicin, klonazepam, amisulprid, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina SSRI (paroksetin, sertralin), gabapentin, pregabalin, amitriptilin. Palacios-Sanchez i sar. (31) su ispitivali efikasnost ALA u odnosu na placebo kod pacijenata sa pSPU. U navedenoj studiji kod 64% pacijenata u ispitivanoj grupi došlo je do poboljšanja, dok je ono bilo prisutno kod 27,5% pacijenata u placebo grupi. Marino i sar. (59) su ispitivali efikasnost nekoliko terapijskih protokola nakon osam nedelja u odnosu na placebo – kapsaicin, ALA i lizozim-laktoperoksidazu. Terapijski protokoli su, u navedenoj studiji, upoređivani na

osnovu vrednosti VAS. Istraživači su ustanovili da je došlo do značajnog poboljšanja u dve grupe pacijenata koji su primali terapiju (kapsaicin, 76% i ALA, 57%), rezultati VAS su bili stabilni u grupi koja je primala lizozim-laktoperoksidazu, dok su pogoršanja simptoma prijavljena samo kod pacijenata u placebo grupi. Amisulprid je lek iz grupe antipsihotika i predstavlja selektivni antagonist dopaminskih D2 i D3 receptora. Maina i sar. (91) su upoređivali efikasnost amisulprida, paroksetina (SSRI) i sertralina (SSRI) u odnosu na bol, depresiju i anksioznost kod pacijenata sa pSPU tokom 8 nedelja. U navedenom istraživanju sva tri terapijska protokola su dovela do značajnog smanjenja vrednosti VAS bez razlike u grupama, dok su vrednosti HAM-D i HAM-A bile snižene bez statističke značajnosti u sve tri grupe pacijenata. Rezultati pomenute studije upućuju da amisulprid, paroksetin i sertralin mogu biti efikasni u kratkotrajnoj terapiji pSPU, zato što su jednako efikasni i pacijenti ih dobro podnose u pogledu neželjenih efekata. U literaturi se navode različiti lekovi iz grupe antidepresiva koji se mogu upotrebljavati u terapiji pSPU. Charleston (35) navodi da se u terapiji pSPU mogu uporebljavati inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) – milnacipran i duloksetin. Efikasnost milnaciprana je ispitivana u dve studije, terapija je trajala 12 nedelja i u jednoj studiji je utvrđeno smanjenje vrednosti HAM-D, ali bez značajnog smanjenja vrednosti VAS, dok je u drugoj studiji zabeleženo smanjivanje vrednosti VAS za 50%. U istraživanju efikasnosti duloksetina koje je trajalo 12 nedelja, pacijenti su primali 20-40mg leka i utvrđeno je značajno smanjenje tegoba na osnovu VAS, nevezano za simptome depresivnosti.

Lekovi iz grupe SSRI se često upotrebljavaju u terapiji pSPU, na osnovu podataka iz literature (92). Navedeni medikamenti su efikasni u terapiji pSPU pogotovo ukoliko postoje i depresivni simptomi, pacijenti ih dobro podnose zbog odsustva antiholinergičkog efekta, pogotovo zato što ne izazivaju kserotomiju (60). U ovom istraživanju je pacijentima prepisivan fluoksetin hidrohlorid koji pripada grupi SSRI. Navedeni lek ima antidepresivni efekat koji postiže selektivnom inhibicijom preuzimanja serotonina u presinaptičke nervne završetke što dovodi do dužeg zadržavanja i pojačanog dejstva serotonina u centralnom nervnom sistemu (98,99). U podacima iz literature se navodi da je u jedrima rafe prisutan veliki broj serotoninskih ćelija. Kada se serotonin nađe u sinaptičkoj pukotini, on se može vezati za pre- i/ili postsinaptičke receptore. Vezivanje serotonina za postsinaptičke

receptore ciljanog neurona dovodi do intercelularnih reakcija koje su odgovorne za ispoljavanje biološkog i psihološkog efekta serotonina. Više od 80% serotonina se vezuje na presinaptičkom neuronu putem specifičnog transportera koji predstavlja mesto dejstva SSRI, što dovodi do smanjenja količine dostupnog neurotransmitera na postsinaptičkim neuronima (Slika 10). Navedeni transporter je prisutan na telu ćelija, njenim dendritima i aksonskim završecima u regionu jedara rafe i lekovi iz grupe SSRI se vezuju za njega, a sa mnogo manjom potencijom za transporter dopamina i noradrenalina. Kada se SSRI vežu za serotoninski transporter, dolazi do povećanja koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini zato što je onemogućeno njegovo ponovno preuzimanje u neuron (16,133).



Slika 10. Adaptivno dejstvo SSRI; kada se započne sa terapijom SSRI, odmah dolazi do blokade 5HT (serotoninskog) transportera i do povećanja koncentracije serotonina, pogotovo u ćelijama rafe i u manjoj meri na njihovim aksonima (16)

Dužina terapije treba da iznosi najmanje šest meseci, pošto je potrebno najmanje 4 nedelje da lek ispolji antidepresivni efekat u potpunosti. Spora eliminacija leka iz organizma ga odvaja od drugih antidepresiva i svoj pun efekat ispoljava nakon 4 nedelje terapije (100–102,134). Neželjene reakcije koje mogu da se jave kod upotrebe fluoksetina su: glavobolja, malaksalost, tremor, znojenje, insomnija, vrtoglavica, tahikardija, gastrointestinalne tegobe (mučnina, smanjen apetit, dijareja), seksualna disfunkcija. Kod 5 pacijenata (16,7%) u našem ispitivanju prolazna mučnina i vrtoglavica su zabeležene, ali nisu dovele do povlačenja pacijenata iz studije. U ispitivanju Yamazaki i sar. (87) neželjeni efekti koji su doveli do povlačenja pacijenata iz studije su se javili kod 13,3% (8/60) njih, dok je kod 46% (24/52) pacijenata uočeno prisustvo prolaznih neželjenih efekata leka. Neželjeni efekti koji se navode u pomenutoj studiji su malaksalost, mučnina, vrtoglavica i pospanost.

Podaci iz literature pokazuju uspešnost terapije pSPU upotrebom SSRI (37,42,87,91,104), ali postoji mali broj studija koje su ispitivale efikasnost fluoksetina u terapiji pSPU. Yamazaki i sar. (87) su pokazali da je uspešnost terapije paroksetinom (10-30mg dnevno) ordiniranim tokom 12 nedelja bila 70% (nakon osam nedelja 71.2%). Maina i sar. (91) su utvrdili uspešnost terapije oko 70%, ordiniranjem SSRI tokom osam nedelja. Rezultati našeg ispitivanja pokazuju poboljšanje stanja kod 50% pacijenata nakon tri meseca (12 nedelja), a kod 70% nakon šest meseci, što odgovara podacima iz literature.

Rezultati VAS u našoj studiji su određivali efikasnost terapije SSRI i svako smanjenje vrednosti >30% smatrano je terapijskim uspehom. Nakon tri meseca terapije, na osnovu rezultata VAS, ustanovljeno je poboljšanje kod 50% pacijenata, dok je kod druge polovine stanje bilo nepromenjeno. Kada smo posmatrali vrednosti skala depresivnosti i anksioznosti kod naših pacijenata, primetili smo značajno smanjenje njihovih vrednosti nakon prvog terapijskog ciklusa. Tada je pacijentima ordiniran fluoksetin u dozi od 20mg dnevno. Posmatrajući RM i SN na pregledu TCS nakon prvog terapijskog ciklusa, uočena je kod jednog pacijenta promena gradusa RM – 50% je pokazivalo gradus 1 i odnosu na prvi pregled na kom je taj procenat iznosio 46,7%, dok su vrednosti SN ostale iste kao i na prvom pregledu. Nakon 6 meseci terapije ustanovljena je značajna razlika između vrednosti VAS u odnosu na prvi pregled i na prvi kontrolni pregled. Uspešnost terapije SSRI je

iznosila 70%, što je u skladu sa rezultatima iz literature (87,91). Yamazaki i sar. (87) su nakon 12 nedelja terapije paroksetinom ustanovili da je poboljšanje prisutno kod 80% pacijenata i to značajan efekat terapije (VAS >75%) kod 52% pacijenata, umeren efekat (VAS 50-75%) kod 28% njih, dok je potpuni gubitak simptoma bio prisutan kod 36,5% pacijenata. U našoj grupi pacijenata, potpuni gubitak simptoma je bio prisutan kod njih 16,7%. Maina i sar. (91) su ustanovili poboljšanje kod 70% pacijenata nakon 8 nedelja terapije SSRI, u dozi paroksetina i sertralina od 20mg dnevno. Navedeni rezultati su u skladu sa rezultatima našeg istraživanja.

Sagledavajući ukupne rezultate ove studije, može se zaključiti da su poremećaji raspoloženja pristupni kod velikog broja pacijenata sa pSPU i da postoji dobar terapijski odgovor na antidepresivne lekove, što može dati jasniju predstavu o predisponirajućim faktorima za nastanak pSPU. Važno je pomenuti da u dosadašnjoj naučnoj literaturi postoji samo jedna studija koja koristi TCS u praćenju ishoda terapije kod pacijenata sa pSPU. Bitno je napomenuti da je fluoksetin, kao selektivni inhibitor preuzimanja serotonina, dao zadovoljavajuće efekte u terapiji pSPU, što predstavlja značajnu informaciju za određivanje terapijskih modaliteta kod pacijenata sa pSPU.

Dalja istraživanja bi trebalo usmeriti ka otkrivanju da li su poremećaji raspoloženja etiološki faktor u nastanku pSPU ili nastaju kao posledica prisutnosti hroničnih simptoma. Takođe, trebalo bi detaljno analizirati uticaj hroničnih tegoba kod pSPU na kvalitet života pacijenata.

6. Zaključak

Na osnovu prikupljenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

★ Evaluacija kliničkih karakteristika

Konstatovali smo da:

- primarni sindrom pekućeg bola usne duplje se češće javlja kod osoba ženskog pola (93,3%);
- najčešća lokalizacija simptoma pSPU je na jeziku (93,3%);
- simptomi pSPU su najintenzivniji su popodne i uveče (66,7%), a
- najčešće počinju spontano (63,3%).

★ Neurološkim ispitivanjem je utvrđeno da:

- 73,3% pacijenata ima uredan nalaz;
- 10% polineuropatiju;
- 13,3% cerebrovaskularne bolesti;
- 3,3% bolesti ekstrapiramidalnog sistema.

★ Psihološkim testovima je ustanovljeno:

- prisustvo anksioznosti kod 20% pacijenata (na osnovu HAM-A);
- prisustvo depresivnosti kod 56,7% (HAM-D), odnosno kod 60% (BDI) pacijenata pre terapije.

★ Ispitivanjem ehogenosti jedara rafe:

- na prvom pregledu nije utvrđena statistička značajnost u povezanosti sa afektivnim poremećajima;
- na drugom kontrolnom pregledu je ustanovljeno da postoji statistička značajnost je u odnosu RM i vrednosti HAM-D nakon 6 meseci terapije, što može upućivati na oštećenu centralnu transmisiju serotonina.

★ Analizom ehogenosti supstancije nigre nije utvrđena statistička značajnost u povezanosti sa afektivnim poremećajima.

★ Efikasnost terapije fluoksetinom:

- terapija je bila efikasna kod 70% pacijenata nakon 6 meseci, na osnovu rezultata VAS;

- statistička značajnost je utvrđena u vrednostima svih psiholoških skala i VAS-a pre terapije i nakon 6 meseci;
- postoji statistička značajnost u odnosu ehogenosti RM i vrednosti VAS nakon 6 meseci terapije.

7. Literatura

1. Barry A, O'Halloran KD, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Plasma IL-8 signature correlates with pain and depressive symptomatology in patients with Burning Mouth Syndrome: results from a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2017;(November 2017):158–65.
2. De Souza FTA, Teixeira AL, Amaral TMP, Santos TPM dos, Abreu MHNG, Silva TA, et al. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2012;72(2):142–6.
3. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2017 Mar 15;37(7):627–47.
4. Al Quran FAM. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(3):339–44.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5). *Diagnostic Stat Man Ment Disord 4th Ed TR.* 2013;280.
6. R. Harrison T, S Fauci A, L Kasper D, L Longo D. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2012. p. 2724–35, 3529–45.
7. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90.
8. Alboni S, Van DIjk RM, Poggini S, Milior G, Perrotta M, Drenth T, et al. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol Psychiatry.* 2017;22(4):552–61.
9. Guest PC, Knowles MR, Molon-Noblot S, Salim K, Smith D, Murray F, et al. Mechanisms of action of the antidepressants fluoxetine and the substance P antagonist L-000760735 are associated with altered neurofilaments and synaptic remodeling. *Brain Res.* 2004;1002(1–2):1–10.
10. Ghourchian S, Zamani B, Poorkosary K. Raphe nuclei echogenicity changes in major depression. 2014;5–9.
11. Patten SB, Williams JV a, Lavorato DH, Bulloch AGM. Reciprocal effects of social

- support in major depression epidemiology. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2010;6:126–31.
12. Ballard ED, Yarrington JS, Farmer CA, Lener MS, Kadriu B, Lally N, et al. Parsing the heterogeneity of depression: An exploratory factor analysis across commonly used depression rating scales. *J Affect Disord*. 2018;231(January):51–7.
 13. Hamilton JA, Halbreich U. Special Aspects of Neuropsychiatric Illness in Women: With a Focus on Depression. *Annu Rev Med*. 1993;44(1):355–64.
 14. Zavoreo I, Vučićević Boras V, Zadavec D, Bašić Kes V, Ciliga D, Gabrić D. The Significance of Brain Transcranial Sonography in Burning Mouth Syndrome: a Pilot Study. *Acta Stomatol Croat*. 2017;51(1):48–59.
 15. Venkatraman A, Edlow BL, Immordino-Yang MH. The Brainstem in Emotion: A Review. *Front Neuroanat*. 2017;11(March):1–12.
 16. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. *J Affect Disord*. 1998;51(3):215–35.
 17. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2011. 160 p.
 18. Sgambato-Faure V, Tremblay L. Dopamine and serotonin modulation of motor and non-motor functions of the non-human primate striato-pallidal circuits in normal and pathological states. *J Neural Transm*. 2017;1–16.
 19. Encyclopedia Britannica. Britannica Online Encyclopedia. *Encycl Br*. 2016;1–73.
 20. Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):95–104.
 21. Mo X, Zhang J, Fan Y, Svensson P, Wang K. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in chinese patients with burning mouth syndrome - a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain*. 2015;16(1):84.
 22. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag*. 2017;2017(Figure 1):1–6.
 23. Zidverc-Trajkovic J, Stanimirovic D, Obrenovic R, Tajti J, Vécsei L, Gardi J, et al. Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth

- syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(1):29–33.
24. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: A review. *Oral Dis.* 2015;21(8):937–48.
 25. Olesen J. *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalgia.* 2013;33(9):629–808.
 26. Coculescu EC, Tovar S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *J Med Life.* 2014;7(3):305–9.
 27. Sun A, Wu K-M, Wang Y-P, Lin H-P, Chen H-M, Chiang C-P. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013;42:649–55.
 28. de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, de Oliveira Soares ACA, Pinto LP, de Lisboa Lopes Costa A. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(4):281–7.
 29. Aggarwal A, Panat SR. Burning mouth syndrome: A diagnostic and therapeutic dilemma. *J Clin Exp Dent.* 2012;
 30. Lee YC, Hong IK, Na SY, Eun YG. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2015;21(3):308–13.
 31. Palacios-Sánchez B, Moreno-López L-A, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal.* 2015;20(4):e435-40.
 32. Ducasse D, Courtet P, Olie E. Burning mouth syndrome: current clinical, physiopathologic, and therapeutic data. Vol. 38, *Regional anesthesia and pain medicine.* 2013. p. 380–90.
 33. Forssell H, v S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil.* 2015;42(4):300–22.
 34. Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain.* 2013;14:37.
 35. Charleston L. Burning mouth syndrome: a review of recent literature. *Curr Pain*

- Headache Rep. 2013;17(6):336.
36. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):71–7.
 37. Miziara I, Chagury A, Vargas C, Freitas L, Mahmoud A. Therapeutic options in idiopathic burning mouth syndrome: literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;19(1):86–9.
 38. 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(1):36–9.
 39. Lopez-Jornet P, Lucero-Berdugo M, Castillo-Felipe C, Zamora Lavella C, Ferrandez-Pujante A, Pons-Fuster A. Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1285–90.
 40. Liu B-L, Yao H, Zheng X-J, Du G-H, Shen X-M, Zhou Y-M, et al. Low regional cerebral blood flow in burning mouth syndrome patients with depression. *Oral Dis.* 2015;21(5):602–7.
 41. Spadari F, Venesia P, Azzi L, Veronesi G, Costantino D, Croveri F, et al. Low basal salivary flow and Burning Mouth Syndrome: New evidence in this enigmatic pathology. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(3):229–33.
 42. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19(5):665–72.
 43. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):231–6.
 44. Spanemberg JC, Cherubini K, De Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Salum FG. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: An update. *Gerodontology.* 2012;29(2):84–9.
 45. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: A review. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1–3 SPEC. ISS.):187–92.
 46. Kajimoto Y, Miwa H, Kondo T. Transcranial sonography in relation to SPECT and

- MIBG. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90(C):48–62.
47. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(1):15–25.
 48. Mijajlovic MD, Tsivgoulis G, Sternic N. Transcranial Brain Parenchymal Sonography in Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. *J Ultrasound Med.* 2014;33(12):2061–8.
 49. Berg D, Steinberger JD, Warren Olanow C, Naidich TP, Yousry TA. Milestones in magnetic resonance imaging and transcranial sonography of movement disorders. Vol. 26, *Movement Disorders.* 2011. p. 979–92.
 50. Huber H. Transcranial sonography-anatomy. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90(C):35–45.
 51. Školoudík D, Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90(C):7–34.
 52. Mijajlovic MD. Transcranial sonography in psychiatric diseases. *Perspect Med.* 2012;1–12(1–12):357–61.
 53. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain.* 2007;130(7):1799–807.
 54. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2007;155(1):67–73.
 55. Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, et al. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: A transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry.* 1995;38(3):180–4.
 56. Tuijl JP, Scholte EM, De Craen AJM, Van Der Mast RC. Screening for cognitive impairment in older general hospital patients: Comparison of the Six-Item Cognitive Impairment Test with the Mini-Mental State Examination. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(7):755–62.
 57. Baumann B, Bielau H, Krell D, Agelink MW, Diekmann S, Wurthmann C, et al. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychol*

- Med. 2002;32(1):93–103.
58. Ślebioda Z, Szponar E. Burning mouth syndrome - a common dental problem in perimenopausal women. *Prz menopauzalny = Menopause Rev.* 2014;13(3):198–202.
 59. Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(8):611–6.
 60. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: an update. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal.* 2010;15(4):e562-8.
 61. Greenberg, M. e Glick M. *Burket's Oral Medicine.* Sci York. 2003;194–234.
 62. Balasubramaniam R, Klasser GD, Delcanho R. Separating oral burning from burning mouth syndrome: Unravelling a diagnostic enigma. *Aust Dent J.* 2009;54(4):293–9.
 63. Hegarty AM, Zakrzewska JM. Differential diagnosis for orofacial pain, including sinusitis, TMD, trigeminal neuralgia. *Dent Update.* 2011;38(JULY 2011):396–400, 402–403, 405–406 passim.
 64. Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;63:278–87.
 65. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on Burning Mouth Syndrome: Overview and Patient Management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):275–91.
 66. Abetz LM, Savage NW. Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J.* 2009;54(2):84–93; quiz 173.
 67. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. Vol. 11, *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2014. p. 45–51.
 68. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren's syndrome or burning mouth syndrome? Distinct pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123(4):482–95.
 69. Tokura T, Kimura H, Ito M, Nagashima W, Sato N, Kimura Y, et al. Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.*

- 2015;78(5):495–8.
70. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–22.
 71. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. Vol. 28, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014. p. 729–45.
 72. Alton I. Chapter 9 IRON DEFICIENCY ANEMIA. *Guidel Adolesc Nutr Serv*. 2005;101–8.
 73. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(19):1832–43.
 74. Adeyemo T, Adediran A, Akanmu A, Adeyemo W, Akinbami AJ. Orofacial manifestations of hematological disorders: Anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res*. 2011;22(3):454.
 75. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res*. 2017;65(1):326–30.
 76. Gibson GE, Hirsch JA, Fonzetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):21–30.
 77. Paracchini V, Petrillo M, Reiting R, Angers-Loustau A, Wahler D, Stolz A, et al. Molecular characterization of an unauthorized genetically modified *Bacillus subtilis* production strain identified in a vitamin B2 feed additive. *Food Chem*. 2017;230:681–9.
 78. Dieb W, Moreau N, Rochefort J, Boucher Y. Role of vitamin B6 in idiopathic burning mouth syndrome: some clinical observations. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2017;23(2):77–83.
 79. Galluzzi L, Vacchelli E, Michels J, Garcia P, Kepp O, Senovilla L, et al. Effects of vitamin B6 metabolism on oncogenesis, tumor progression and therapeutic responses. *Oncogene*. 2013;32(42):4995–5004.
 80. Kim J, Kim M-J, Kho H-S. Oral manifestations in vitamin B12 deficiency patients with or without history of gastrectomy. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):60.
 81. *Handbook of Clinical Neurology 3rd Series*. *Handb Clin Neurol*. 2012;103(C):v.

82. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A. Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: A case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(8):466–71.
83. Myers A. *Medicine*. In: *Medicine*. 2005. p. p.565.
84. Psihijatrijske KI, Sindroma M, Usta P. Mijajlović et al. 2011;XIX(3):37–43.
85. Wandeur T, De Moura SAB, De Medeiros AMC, MacHado MAN, De Azevedo Alanis LR, Grégio AMT, et al. Exfoliative cytology of the oral mucosa in burning mouth syndrome: A cytomorphological and cytomorphometric analysis. *Gerodontology.* 2011;28(1):44–8.
86. Sun A, Lin HP, Wang YP, Chen HM, Cheng SJ, Chiang CP. Significant reduction of serum homocysteine level and oral symptoms after different vitamin-supplement treatments in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(6).
87. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2009;107(1).
88. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(5):267–9.
89. Rivera-Campillo MER De, Lopez-Lopez J, Chimenos-Kustner E. Treatment of burning mouth syndrome with topical clonazepam. Spanish. *Piel.* 2011;26(6):263–8.
90. Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol.* 2007;56(6):327–40.
91. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: A single-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(1):38–43.
92. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRi antidepressants. *J Affect Disord.* 2015;173:211–5.
93. Adamo D, Schiavone V, Aria M, Leuci S, Ruoppo E, Dell'Aversana G, et al. Sleep

- disturbance in patients with burning mouth syndrome: a case-control study. *J Orofac Pain*. 2013;27(4):304–13.
94. Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1669–75.
 95. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008 Nov 1 [cited 2018 Jan 29];7(11):1044–55.
 96. Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, Buchholz HG, Schreckenberger M, Fuss G, et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage*. 2009;47(4):1237–43.
 97. Mijajlovic MD. Transcranial sonography in depression. Vol. 90, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2010. 259-272 p.
 98. Pinna G, Costa E, Guidotti A. SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. Vol. 9, *Current Opinion in Pharmacology*. 2009. p. 24–30.
 99. Koch S, Perry KW, Nelson DL, Conway RG, Threlkeld PG, Bymaster FP. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: An in vivo microdialysis and receptor binding study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):949–59.
 100. Burke WJ, Hendricks SE, McArthur MD, Jacques D, Bessette D, McKillup T, et al. Weekly dosing of fluoxetine for the continuation phase of treatment of major depression: results of a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:423–7.
 101. Burke WJ, McArthur-Miller DA. Exploring treatment alternatives: Weekly dosing of fluoxetine for the continuation phase of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(SUPPL. 21):38–42.
 102. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jan 22;1–10.

103. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016;
104. Moghadam-Kia S, Fazel N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):453–60.
105. das Neves de Araujo Lima E, Barbosa NG, Dos Santos ACS, AraujoMouraLemos TM, de Souza CM, Trevilatto PC, et al. Comparative Analysis of Psychological, Hormonal, and Genetic Factors Between Burning Mouth Syndrome and Secondary Oral Burning. *Pain Med*. 2016;17(9):1602–11.
106. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: First chicken or egg? *Headache*. 2012;52(6):1019–25.
107. Adamo D, Schiavone V, Aria M, Leuci S, Ruoppo E, Dell’Aversana G, et al. Sleep disturbance in patients with burning mouth syndrome: a case-control study. *J Orofac Pain*. 2013;27(1064–6655 (Print)):304–13.
108. V VB, Peakic M, Music L, Krpan K, Illes D, Gabric D. *Research Journal of Pharmaceutical , Biological and Chemical Sciences* Burning Mouth Syndrome- Retrospective Analysis of 328 Patients . September - October. 6(141):141–6.
109. Mitsikostas DD, Ljubisavljevic S, Deligianni CI. Refractory burning mouth syndrome: clinical and paraclinical evaluation, comorbiities, treatment and outcome. *J Headache Pain*. 2017;18(1).
110. Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS. Relationships between oral MUC1 expression and salivary hormones in burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol*. 2017;78:58–64.
111. 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 Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2009;38(1):24–8.
112. Netto FOG, Diniz IMA, Grossmann SMC, de Abreu MHNG, do Carmo MAV, Aguiar MCF. Risk factors in burning mouth syndrome: A case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig*. 2011;15(4):571–5.
113. Adamo D, Celentano A, Ruoppo E, Cucciniello C, Pecoraro G, Aria M, et al. The

- Relationship Between Sociodemographic Characteristics and Clinical Features in Burning Mouth Syndrome. *Pain Med.* 2015;16(March):2171–9.
114. 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 y cirugía bucal.* 2006;11(3).
 115. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: A unifying hypothesis. Vol. 8, *Pain Research and Management.* 2003. p. 133–5.
 116. Rojo L, Vicente T De. Prevalence of psychopath burning mouth syndrome. 1994;0.
 117. Kim Y, Kim H Il, Kho HS. Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: A case-control study. *Headache.* 2014;54(5):888–98.
 118. 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(4):390–2.
 119. Vilas D, Iranzo A, Pont-Sunyer C, Serradell M, Gaig C, Santamaria J, et al. Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression. *J Neurol.* 2015;262(7):1665–72.
 120. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, et al. The association between Burning Mouth Syndrome and Sleep Disturbance: a case-control multicentre study. *Oral Dis.* 2017;(August 2017):1–12.
 121. Conrad R, Schilling G, Bausch C, Nadstawek J, Wartenberg HC, Wegener I, et al. Temperament and character personality profiles and personality disorders in chronic pain patients. *Pain.* 2007;133(1–3):197–209.
 122. Tait RC, Ferguson M, Herndon CM. Chronic Orofacial Pain: Burning Mouth Syndrome and Other Neuropathic Disorders. *J pain Manag Med.* 2017;3(1):1–30.
 123. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain - A fluorodopa-PET study. Vol. 90, *Pain.* 2001. p. 257–60.
 124. Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, et al. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. *Pain.* 2003;106(1–2):43–8.

125. Jaaskelainen SK, Lindholm P, Valmunen T, Pesonen U, Taiminen T, Virtanen A, et al. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2014;155(10):2180–7.
126. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1–2):41–7.
127. Jääskeläinen, Satu K. Is burning mouth syndrome a neuropathic. *Pain*. 2018;159(3):610–13.
128. Lambert G, Johansson M, Ågren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(8):787–93.
129. Kolevski G, Petrov I, Petrova V. Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease. *J Ultrasound Med*. 2007;26(4):509–12.
130. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*. 2001;248(8):684–9.
131. Ressner P, Školoudík D, Hlušík P, Kaňovský P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging*. 2007;17(2):164–7.
132. Walter U. Brain parenchyma imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37((Walter U.) Department of Neurology, University of Rostock, Rostock, Germany):3–4.
133. Gardier AM, Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, Artigas F. Role of 5-HT1A autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996;10:16–27.
134. D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol*. 2000;405(1–3):365–73.

8. Prilozi

Prilog 1. Istraživački karton

Datum _____

Broj kartona

Sindrom pekućeg bola usne duplje - PREGLED

OPŠTI PODACI O PACIJENTU

Prezime i ime _____

Godina rođenja _____

Adresa _____

Telefon _____

Zanimanje _____

Glavne tegobe (peckanje, žarenje, suvoća usta, bol...)

Trajanje

dani _____ meseci _____ godine _____

Lokalizacija: jezik usne nepce alveolarni nastavak cela usta

Način nastanka:

iznenadan _____

postepen (meseci, godine) _____

Veza sa određenim događajem

NE

DA, kojim _____

Intenzitet (VAS 0-10)

0 _____ **10**

Bol

da

ne

Kvalitet bola

oštar

tup

pekući

Trajanje bola _____

Učestalost

stalan

povremen

Dnevni raspored

Tokom dana, ali pacijenta ne budi iz sna _____

Tokom dana, ali pacijenta može probuditi iz sna _____

Bez odeđenih pravila _____

Udružen sa lokalnim problemima

xerostomia

NE

DA

poremećaj ukusa

NE

DA

Udružen sa drugim bolovima

NE

DA _____ glavobolja NE DA

Sadašnja bolest

Početak bolesti _____

Prodromalni simptomi _____

Tok bolesti (poboljšanja, pogoršanja) _____

Lekovi koje je pacijent uzimao pre početka
simptoma _____

Lekovi i lekovita sredstva koje je koristio u cilju olakšanja tegoba

Lična anamneza

		<i>NE</i>	<i>DA</i>
KVS	oboljenja srca, hipertenzija, angina pectoris, sinkopa		
	operacije srca, reumatska groznica, endokarditis		
	poremećaji u krvarenju antikoagulantna terapija		
	anemija		
RS	astma, TBC, bronhitis i dr.		
GU	bubrezi, bešika, polne bolesti		
	trudnoća, menstruacija, kontracepcija		
GI	hepatitis, žutica, druga oboljenja jetre		
	čir na želucu, celiacina, Cronova bolest, ulcerozni kolitis i dr.		
CNS	gluvoća		

	šlog, MS, Parkinsonova bolest, druge neurološke bolesti		
	psihijatrijski problemi		
	epilepsija, konvulzije mentalna hendikepiranost		
END	Dijabetes mellitus Tireoidea druge bolesti		
HEM	Granulocitoza Granulocitopenija i agranulocitoza Ciklična neutropenija Kvalitativni poremećaji Le Leukemija, Mijelom, Limfom		
	Policitemija Anemija: mikrocitna hipohromna, Plummer- Vinson, megaloblastna, perniciозна itd.		
	Trombocitopenija Koagulopatije kao posledica lekova (dikumarol, aspirin, heparin...) Hemofilija A i B Von Willebrand		
IMUN	Alergije Primarne imunodeficijencije Sekundarne imunodef: sarkoidoza, AIDS Bolesti vezivnog tkiva: lupus, erythematosus, scleroderma, RA, DM		
Kožne bolesti			
Očne bolesti			
Lokomotorni sistem			
Ishrana, unošenje masti			

Lekovi (koliko dugo ih koristi, dnevne doze)

Loše navike

Disanje na usta

da

ne

Grickanje stranih predmeta

da

ne

Alkohol

da

ne

ranije

da

ne

Duvan

da

ne

ranije

da

ne

Droga

da

ne

ranije

da

ne

Potpis pacijenta _____

KLINIČKI NALAZ

INTRAORALNI NALAZ

TESTIRANJA

1. Oralni testovi

Salivarni protok

2. Kliničko laboratorijski testovi

Mikrobiološko ispitivanje

3. Laboratorijska ispitivanja

Hematološka ispitivanja

Eritrociti	<input type="text"/>
Leukociti	<input type="text"/>
Gr	<input type="text"/>
Baz	<input type="text"/>
Eoz	<input type="text"/>
Ly	<input type="text"/>
Mo	<input type="text"/>

Trombociti	<input type="text"/>
Hematokrit	<input type="text"/>
Sedimentacija	<input type="text"/>
Hemoglobin	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	<input type="text"/>

Biohemijska ispitivanja

(glikemija, **gvožđe**, vit.B12
i dr.)

PLAN TERAPIJE

lokalni _____

opšti _____

- **Neurološki nalaz**

1) Lezije:

- Piramindnog sistema
- Ekstrapiramidnog sistema
- Perifernog nervnog sistema

2) Normalan nalaz

- **MMSE**

ukupan skor _____

- **HAM-D**

ukupan skor _____

po ajetemima _____

- **Beck depression scale**

ukupan skor _____

- **HAM-A**

ukupan skor _____

- **TCS**

SN D ____ cm² NL-D ____ cm² NC-D ____ cm² CD-D ____ cm²

SN L ____ cm² NL-L ____ cm² NC-L ____ cm² CD-L ____ cm²

III komora – dijametar _____ mm

RAPHE 0-1

KONTROLNI PREGLED 1

datum _____

Bol da ne

Kvalitet bola

oštar tup pekući

Intenzitet (VAS 0-10)

0 _____ **10**

Da li je pacijent primetio neželjeno dejstvo leka koji je uzimao?

NE

DA _____

KLINIČKI NALAZ

INTRAORALNI NALAZ

Oralni testovi

Salivarni protok _____

- **Neurološki nalaz**

1) Lezije:

- Piramindnog sistema
- Ekstrapiramidnog sistema
- Perifernog nervnog sistema

2) Normalan nalaz

- **MMSE**

ukupan skor _____

- **HAM-D**

ukupan skor _____

po ajtemima _____

- **Beck depression scale**

ukupan skor _____

- **HAM-A**

ukupan skor _____

- **TCS**

RAPHE 0-1

KONTROLNI PREGLED 2

datum _____

Bol da ne

Kvalitet bola

oštar tup pekući

Intenzitet (VAS 0-10)

0 _____ **10**

Da li je pacijent primetio neželjeno dejstvo leka koji je uzimao?

NE

DA _____

KLINIČKI NALAZ

INTRAORALNI NALAZ

Oralni testovi

Salivarni protok

- **Neurološki nalaz**

1) Lezije:

- Piramindnog sistema
- Ekstrapiramidnog sistema
- Perifernog nervnog sistema

2) Normalan nalaz

- **MMSE**

ukupan skor _____

- **HAM-D**

ukupan skor _____

po ajtemima _____

- **Beck depression scale**

ukupan skor _____

- **HAM-A**

ukupan skor _____

- **TCS**

RAPHE 0-1

Ime i prezime: _____

Bazični dnevnik

Broj _____

DATUM									
1	prisustvo bola	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10
	Prisustvo žarenja	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10
	Prisustvo pečenja	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10
2	Da li se bol javlja noću?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
	Da li se žarenje javlja noću?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
	Da li se pečenje javlja noću?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
3	Imate li osećaj da su Vam usta suva?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
4	Postoji li promena ukusa?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
5	Uzimate li neki drugi lek za olaksavanje tegoba?								

Prilog 2. Bazični dnevnik

Ime i prezime: _____

Dnevnik SPU

Broj _____

DATUM									
1	prisustvo bola	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10
	Prisustvo žarenja	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10
	Prisustvo pečenja	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10	0__10
2	Da li se bol javlja noću?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
	Da li se žarenje javlja noću?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
	Da li se pečenje javlja noću?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
3	Imate li osećaj da su Vam usta suva?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
4	Postoji li promena ukusa?	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE	DA NE
5	Uzimate li neki drugi lek za olaksavanje tegoba?								

Prilog 3. Dnevnik

9. Biografija autora

Dr stom. Bojana S. Zorić rođena je u Beogradu 1988. godine, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju sa odličnim uspehom. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2007/08. godine i diplomirala 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,14 (devet 14/100). Obavezan pripravnički radni staž obavila je na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu u periodu od oktobra 2012. do oktobra 2013. godine. Stručni ispit za doktora stomatologije položila je u novembru 2013.godine. Doktorske akademske studije upisala je školske 2012/13. godine. Položila je sve ispite predviđene nastavnim planom i programom doktorskih sudija, sa prosečnom ocenom 9,88 (devet 88/100). Trenutno je na specijalizaciji iz Parodontologije i oralne medicine na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Autor je originalnog naučnog rada u časopisu sa SCI liste (M22). Zaposlena je na Projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, br. 41008.

10. Izjave

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Бојана С. Зорић _____
број индекса _____ 9/12 _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Афективни статус и ехогеност једара рафе и супстанције нигре у процени
ефикасности терапије синдрома пекућег бола усне дупље

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 23.05.2018.године

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Бојана С. Зорић

Број индекса 9/12

Студијски програм докторске академске студије

Наслов рада Афективни статус и ехогеност једара рафе и супстанције нигре у процени ефикасности терапије синдрома пекућег бола усне дупље

Ментор Проф.Др Љиљана Јанковић

Потписани/а Бојана С. Зорић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 23.05.2018.године

Потпис докторанда

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Афективни статус и ехогеност једара рафе и супстанције нигре у процени ефикасности терапије синдрома пекућег бола усне дупље

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 23.05.2018.године

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.