



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lorena Horvat Aleksijević

UČINKOVITOST N-ACETIL CISTEINA U TERAPIJI SINDROMA PEKUĆIH USTA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2025.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lorena Horvat Aleksijević

UČINKOVITOST N-ACETIL CISTEINA U TERAPIJI SINDROMA PEKUĆIH USTA

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Božana Lončar Brzak

Zagreb, 2025.



School of Dental Medicine

Lorena Horvat Aleksijević

EFFICACY OF N-ACETYL CYSTEINE IN THE TREATMENT OF BURNING MOUTH SYNDROME

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:

Assoc. Prof. Dr. Božana Lončar Brzak

Zagreb, 2025.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i u specijalističkoj ordinaciji oralne medicine, doc. dr. sc. Miroslava Sikore, dr. med. dent., spec. oralne patologije, Doma zdravlja Osječko-baranjske županije.

Naziv, oznaka i voditelj projekta u okviru kojeg je istraživanje obavljeno:

Lektor hrvatskog jezika: Ivan Kruljac, profesor i prevoditelj engleskog jezika

Lektor engleskog jezika: Ivan Kruljac, profesor i prevoditelj engleskog jezika

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

(za svakog člana Povjerenstva naknadno se rukom na za to predviđeno mjesto upisuju ime i prezime, akademsko zvanje i ustanova)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

(za svakog člana Povjerenstva naknadno se rukom na za to predviđeno mjesto upisuju ime i prezime, akademsko zvanje i ustanova)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Datum obrane rada: _____ (upisuje se naknadno rukom)

Rad sadrži: 93 stranice

5 tablica

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora poslijediplomskog doktorskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Mojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Božani Lončar Brzak, iznimno hvala na kontinuiranoj podršci, nesebičnom dijeljenju znanja, strpljenju, razumijevanju, motivaciji, utrošenom vremenu i vrijednim savjetima tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Doc. dr. sc. Miroslavu Sikori i sestri Andrei, veliko hvala na razumijevanju i podršci te ustupanju ordinacije i pronalasku pacijenata za istraživanje.

Mojim profesoricama, prof. dr. sc. Pezelj-Ribarić, prof. dr. sc. Muhvić Urek i prof. dr. sc. Glažar, iznimno hvala što su mi svojim nesebičnim dijeljenjem znanja prenijele interes za svijet oralne medicine i znanosti. Hvala vam na podršci, razumijevanju i mentorstvu kroz godine mog školovanja.

Hvala mojoj baki D. na ljubavi kakvu samo baka pruža.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima, osloncu u životu koji mi nikada ne dopušta da padnem. Hvala vam na nesebičnoj podršci, ljubavi, strpljenju, razumijevanju i beskrajnom povjerenju koje mi svaki dan iznova pružate.

Mom suprugu M., koji kaže da mu je život sa mnom pjesma, najveće hvala. Za vrijeme pisanja ove doktorske disertacije često je bio heavy metal, ali odsada pa nadalje obećavam ti najljepše balade i veseli pop. Hvala što si moj *tech guy*, *grammar guy*, rame za plakanje i društvo za smijanje. Najveća motivacija bila mi je želja da postanem osoba kakvom me ti vidiš.

Ovaj rad posvećujem mojoj P., ali i svima mojima – s ove i one strane duge – koji su me naučili najvećim životnim mudrostima. Hvala.

Sažetak

UČINKOVITOST N-ACETIL CISTEINA U TERAPIJI SINDROMA PEKUĆIH USTA

Sindrom pekućih usta idiopatsko je kronično bolno stanje usne šupljine. Nedavni dokazi iz literature podupiru neuropatsku etiologiju. Pretpostavljeno je da oksidativni stres može pridonijeti neuropatskoj boli. N-acetil cistein je antioksidans koji pokazuje neuroprotektivna svojstva. Cilj istraživanja bio je ispitati učinkovitost N-acetil cisteina u usporedbi s placebom u terapiji sindroma pekućih usta na temelju nalaza kvalitete života povezane s oralnim zdravljem i numeričke ljestvice boli kojom je vrednovan intenzitet pečenja i intenzitet smetnje uzrokovane pečenjem.

Osamdeset pacijentica s prethodno dijagnosticiranim sindromom pekućih usta nasumično je raspoređeno u dvije skupine: terapijsku skupinu koja je primala N-acetil cistein u dozi od ukupno 1200 mg te u kontrolnu skupinu koja je primala placebo. Istraživanje je trajalo dva mjeseca, a rezultati su evaluirani pomoću vrijednosti upitnika o kvaliteti života povezanoj s oralnim zdravljem i numeričke ljestvice boli na početku i na kraju istraživanja.

Statističkom analizom rezultata dokazano je značajno poboljšanje kvalitete života povezane s oralnim zdravljem, kao i značajno smanjenje smetnji uzrokovanih pečenjem i intenziteta pečenja, i u terapijskoj i u kontrolnoj skupini. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina.

Terapija N-acetil cisteinom nije se pokazala djelotvornijom od placeba u poboljšanju kvalitete života povezane s oralnim zdravljem i ublažavanju smetnji uzrokovanih pečenjem i intenziteta pečenja kod pacijenata sa sindromom pekućih usta.

Ključne riječi: sindrom pekućih usta; N-acetil cistein; neuropatija

Summary

EFFICACY OF N-ACETYL CYSTEINE IN THE TREATMENT OF BURNING MOUTH SYNDROME

Aim: Burning mouth syndrome is an idiopathic chronic painful condition of the oral cavity. Recent evidence supports a neuropathic aetiology. It has been hypothesized that oxidative stress may contribute to neuropathic pain. N-acetyl cysteine is an antioxidant that has been shown to have neuroprotective properties. The aim of the study was to investigate the efficacy of N-acetyl cysteine compared to placebo in the treatment of burning mouth syndrome, based on findings from Oral Health Impact Profile-14 questionnaire and a numeric pain rating scale for burning intensity and irritation from burning.

Materials and methods: Eighty female patients with previously diagnosed burning mouth syndrome were randomly assigned to one out of two groups: a treatment group that received N-acetyl cysteine at a total dose of 1200 mg and a control group that received placebo. The study lasted for two months, and the results were evaluated using the Oral Health-Related Quality of Life Questionnaire and the Numeric Pain Rating Scale at the beginning and end of the study.

Results: Both groups experienced a significant reduction in discomfort and burning sensations, along with a significant improvement in oral health-related quality of life. However, the difference between the treatment and control group was not statistically significant.

Conclusion: N-acetyl cysteine therapy was not more efficacious than placebo in alleviating discomfort and burning in patients suffering from burning mouth syndrome, as well as improving oral health-related quality of life.

Keywords: burning mouth syndrome; N-acetyl cysteine; neuropathy

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Sindrom pekućih usta	2
1.1.1. Klasifikacija i klinička slika sindroma pekućih usta	2
1.1.2. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza	3
1.1.3. Etiologija i patofiziologija sindroma pekućih usta	5
1.1.4. Terapija sindroma pekućih usta	9
1.2. Neuropatska bol	13
1.2.1. Sindrom pekućih usta kao neuropatska bol	19
1.3. Antioksidansi	22
1.4. N-acetil cistein	25
1.4.1. N-acetil cistein i neuropatska bol	27
1.4.2. N-acetil cistein i Alzheimerova bolest	28
1.4.3. N-acetil cistein i Parkinsonova bolest	29
2. CILJEVI I HIPOTEZA	32
3. ISPITANICI I POSTUPCI	34
3.1. Odobrenje Etičkog povjerenstva	35
3.2. Odabir ispitanika	35
3.3. Protokol istraživanja	36
3.3.1. Oblik istraživanja	36
3.3.2. Postupci s ispitanicima	36
3.3.3. Statistička obrada podataka	38
4. REZULTATI	39
4.1. Demografski podaci ispitanika	40
4.2. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem	40
4.3. Pečenje	41
4.4. Smetnje	42
5. RASPRAVA	44
6. ZAKLJUČCI	58
7. LITERATURA	60
8. ŽIVOTOPIS	90

Popis skraćenica

SPU	sindrom pekućih usta
TMP	temporomandibularni poremećaji
LH	hormon luteinizacije
FSH	folikulostimulirajući hormon
DHEA	dehidroepiandrosteron
OHIP – 14	Oral Health Impact Profile 14
MUC1	mucin 1
TRPV1	receptor prolaznog receptijskog potencijala kationskog kanala porodice V prolazni, receptor potencijalnih proteinskih vaniloidnih receptora 1 (<i>eng. transient receptor potential vanilloid 1</i>)
P2X3	P2X purinoreceptor 3
HIV	virus humane imunodeficijencije
ALA	alfa lipoična kiselina
LLLT	terapija niskoenergetskim laserom
VAS	Visual Analog Scale
DN4	Douleur Neuropathique 4 pitanja
LANSS	Leedsova skala neuropatskih simptoma i znakova
QST	kvantitativno senzorno testiranje
fMRI	funkcijska magnetna rezonanca
PET	pozitronska emisijska tomografija
TNFα	tumorski faktor nekroze α
ROS	Reactive Oxygen Species
UV	ultravioletno
NF-kB	nuklearni faktor kB
IL-1	interleukin 1
ERK 1/2	ekstraceularnim signalom regulirana kinaza 1/2

AMPK	aktivirana protein-kinaza
GSH	glutation
NAC	N-acetil cistein
IL-6	interleukin 6
IL-1 β	interleukin 1 β
I-κB	inhibitora nuklearnog faktora κ B
IKKβ	inhibitor β podjedinice κ B kinaze nuklearnog faktora
MMP	matriksne metaloproteinaze
NPRS	Numeric Pain Rating Scale
mg	miligram
IL-2	interleukin 2
ACTH	adrenokortikotropni hormon
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina
ml	mililitar
g	gram
mGlu2	metabotropni glutamatni receptor
PWT	prag povlačenja šape (<i>eng. paw withdrawal threshold</i>)
PWL	latencija povlačenja šape (<i>eng. paw withdrawal latency</i>)
PIP_N	paklitakselom izazvana periferna neuropatija (<i>eng. paclitaxel-induced peripheral neuropathy</i>)
mTNS	modificirani ukupni rezultat neuropatije (<i>eng. modified total neuropathy score</i>)
QOL	kvaliteta života (<i>eng. Quality of Life</i>)
NGF	faktora živčanog rasta (<i>eng. nerve growth factor</i>)
NCI-CTCAE	Nacionalni institut za rak – uobičajeni terminološki kriteriji za nuspojave (<i>eng. National Cancer Institute – Common Terminology for Adverse Events</i>)

1. UVOD

1.1. Sindrom pekućih usta

Sindrom pekućih usta (SPU) (eng. burning mouth syndrome) je kronično, bolno, idiopatsko stanje usne šupljine bez vidljivih patoloških promjena na sluznici usne šupljine i s urednim laboratorijskim nalazima (1,2). Kako bi se postavila dijagnoza, simptomi pečenja ili disestezije moraju biti prisutni više od 2 sata dnevno, duže od 3 mjeseca bez vidljivih kliničkih simptoma (3). Dijagnostički kriteriji nisu bili jasno određeni u prošlosti, zbog čega je bilo teško odrediti točnu pojavnost primarnog sindroma pekućih usta (1,4,5). Međutim, noviji podaci iz radova koji koriste bolje definirane kriterije navode učestalost ove dijagnoze u općoj populaciji u rasponu od manje od 1 % do 3,7 % (6). Najčešće zahvaća žene u perimenopauzi i postmenopauzi (1–4), a žene općenito, čak 7 puta više nego muškarce (3).

1.1.1. Klasifikacija i klinička slika sindroma pekućih usta

SPU je moguće klasificirati kao primarni i sekundarni (2,3). Sekundarni SPU izazvan je lokalnim ili sustavnim faktorima, kao što su oralne infekcije, nepogodne navike, traume usne šupljine, hormonski poremećaji, nutritivne deficijencije, autoimuni poremećaji, sistavne bolesti poput dijabetesa, nuspojave lijekova i brojni drugi (2,5). U novije vrijeme donesene su strože smjernice za definiranje sindroma pekućih usta, koje pravim SPU-om ne smatraju onaj izazvan lokalnim ili sustavnim uzrocima (3). Sindromom pekućih usta smatra se samo primarni SPU, idiopatskog uzroka, bez vidljivih promjena na sluznici usne šupljine i s isključenim sustavnim uzročnicima (2). Dijagnoza primarnog SPU-a temelji se na kliničkom pregledu i pacijentovim subjektivnim simptomima uz isključenje lokalnih i sustavnih faktora (5).

Primarni SPU moguće je klasificirati prema intenzitetu pečenja kroz 24 satni period na tri tipa (3). Tip 1 SPU karakteriziran je cjelodnevnim pečenjem. Pacijenti se bude bez bolova, čiji se intenzitet pojačava tijekom dana, s maksimalnim intenzitetom pečenja uvečer (3,7). Kod tipa 2 SPU prisutno je kontinuirano pečenje oralne sluznice cijeli dan. Pacijenti se bude sa simptomima koji traju do navečer, zbog čega imaju problem s uspavlivanjem. Tip 2 zahvaća čak 55 % oboljelih od sindroma pečenja usta (7). Tip 3 manifestira se kao povremena periodična bol (3).

Pacijenti simptome opisuju kao pečenje, utrnutost ili svrbež oralne sluznice koje se najčešće javlja na jeziku bilateralno, ali se može javiti i na ostalim mjestima na oralnoj sluznici, kao što su sluznica usana i tvrdog nepca (1,3). Simptomi se javljaju naglo i spontano, najčešće bez zapaženog uzroka, međutim, pojedini pacijenti mogu povezati pojavu simptoma s dentalnom traumom, bolesti, novim lijekom ili stresnim događajem u životu (1,7). Intenzitet boli varira, ali najčešće se navodi blagi do umjereni intenzitet boli (3). Kod nekih pacijenata simptomi se smanjuju prilikom jela, dok većina pacijenata navodi kako izbjegavaju vruću, začinjenu i kiselu hranu jer im ona pojačava simptome (1,3). Pacijenti sa SPU često imaju prisutnost metalnog ili gorkog okusa u ustima, disgeuziju i hipogeuziju te osjećaj suhih usta unatoč normalnoj salivaciji (3,5). SPU se često povezuje s anksioznim i depresivnim poremećajem, stresnim načinom života i poremećajima u spavanju, iako ostaje nejasno jesu li oni nastali kao uzrok ili posljedica SPU (2,3).

1.1.2. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Scala je razvio pet osnovnih i tri dodatna kriterija koji olakšavaju postavljanje dijagnoze sindroma pekućih usta, prikazanih u Tablici 1. (8).

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze simptoma pekućih usta

Osnovni kriteriji	1. Svakodnevno i duboko bilateralno peckanje sluznice usne šupljine 2. Osjećaj pečenja koji traje najmanje 4-6 mjeseci 3. Konstantan intenzitet ili povećanje intenziteta kroz dan 4. Pečenje se ne pogoršava tijekom jela ili pića 5. Nema smetnji pri spavanju
Dodatni kriteriji	1. Disgeuzija ili kserostomija 2. Senzorne ili kemosenzorne promjene

	3. Promjene raspoloženja ili psihopatološke promjene
--	--

Dijagnoza sindroma pekućih usta ovisi o isključivanju mogućih uzroka pečenja te se u literaturi navodi niz mogućih razloga i opsežnih pretraga kojima se isključuju pojedine dijagnoze. Prvo je potrebno isključiti lokalne iritacije kao što su grube proteze ili ispuni koji mogu iritirati jezik i obraze. Kontaktna preosjetljivost na dentalne materijalne također može biti jedan od lokalnih uzroka pečenja usne šupljine. Sredstva za ispiranje usne šupljine, kisela i začinjena hrana, nepogodne navike grickanja jezika i obraza mogu se manifestirati nelagodnom i izazvati preosjetljivost sluznice (9). Pušenje cigareta i duhanskih pripravaka može izazvati promjene na sluznici usne šupljine koje izazivaju bol, nelagodu i osjećaj pečenja. Oralna kandidijaza može biti prisutna u usnoj šupljini kao primarna infekcija, ali najčešće kao sekundarna zbog lokalnih iritacija ili sustavnih bolesti. Oralna kandidijaza najčešće se pojavljuje kao crvena, bijela ili crveno-bijela lezija na sluznici usne šupljine, ali nekad može biti prisutna i kao slabo vidljiva promjena koju je teško uočiti. Literatura preporuča bris sluznice kao idealan način postavljanja dijagnoze oralne kandidijaze, no u kliničkoj praksi iskusan kliničar kandidijazu može isključiti na temelju pregleda oralne sluznice. U diferencijalnoj dijagnostici sindroma pekućih usta treba isključiti i mukokutane bolesti poput oralnog lihen planusa, lihenoidne reakcije, pemfigusa i glositisa. Literatura također navodi da je klinički pregled popraćen biopsijom dovoljan za isključivanje ovih dijagnoza. Virusne bolesti poput *herpesa simplex* ili *herpesa zostera* mogu rezultirati simptomima koje pacijent tumači kao peckanje, naročito u prodromalnoj fazi koja prethodi pojavi lezija na sluznici usne šupljine (10). Prehrambeni, metabolički i endokrini poremećaji također mogu rezultirati pečenjem usta, zbog čega je potrebno provesti laboratorijske pretrage radi isključivanja dijabetesa, hipotireoidizma, nedostatka željeza, cinka ili vitamina B kompleksa kao mogućih uzroka pečenja (11). Pacijenti koji boluju od kserostomije također će imati osjećaj pečenja u ustima zbog nedostatka sline. Kserostomija može biti samostalna dijagnoza ili posljedica drugih bolesti poput Sjögrenovog sindroma, posljedica radioterapije glave i vrata, nuspojava lijekova ili smanjenja serozne komponente sline kao posljedice starenja. Ako su sve ostale dijagnoze isključene ili pacijent ne reagira na uobičajenu terapiju, moguće je postaviti dijagnozu sindroma pekućih usta (10).

Prema trenutnoj IHS klasifikaciji, upitno je postojanje sekundarnog sindroma pekućih usta koji bi se pripisao lokalnom ili sistemskom faktoru. Trenutni dokazi iz literature ne opravdavaju uključivanje (12).

1.1.3. Etiologija i patofiziologija sindroma pekućih usta

Etiologija SPU i dalje je nepoznata, ali smatra se da je multifaktorijalna i da nastaje kao rezultat neurofizioloških i psihičkih poremećaja, iako je danas sve više dokaza kako se radi o neuropatskom stanju (1,2,5,7).

Poznata je veza između različitih psiholoških faktora i kroničnih bolnih stanja oralne sluznice, kao što su oralni lihen planus i rekurentne aftozne ulceracije. Za razliku od sindroma pekućih usta, za ova dva stanja potvrđeno je da mogu biti potaknuta stresnim događajem u životu. Jednako tako, bolesna stanja sluznice usne šupljine mogu pridonijeti povećanom stresu i anksioznosti kod pojedinca (13). Oralni lihen povezan je s depresijom, anksioznošću i stresom, a iako mogu dovesti do progresije retikularnog lihena u teže oblike kao što su erozivni i ulcerozni lihen, istraživanja su pokazala da postoji veća povezanost psihičkih oboljenja u srednje teškim oblicima oralnog lihena, nego u teškim oblicima (13,14). Pacijenti koji boluju od rekurentnih aftoznih ulceracija često pate od anksioznog poremećaja i depresije (15). Polat i suradnici proveli su istraživanje u kojem je ispitivanu skupinu činilo 39 ispitanika koji boluju od RAU, a kontrolnu skupinu 25 zdravih ispitanika. Rezultati istraživanja pokazali su kako nema razlike u razini salivarnog kortizola i anksioznosti između dvaju skupina, međutim, pacijenti s RAU pokazali su puno veće razine depresije u odnosu na kontrolnu skupinu (16). Dhopte i suradnici istraživali su povezanost stresa, anksioznosti i depresije na kvalitetu života pacijenata s RAU. Iako nije bilo statistički značajne razlike u razini stresa, depresije i anksioznosti između skupine ispitanika s trenutnim simptomima RAU, skupine ispitanika koji imaju RAU u anamnezi i kontrolne skupine, analizom pojedinačnih pitanja dokazano je kako su pacijenti s RAU u anamnezi depresivniji i pokazuju više razine stresa od kontrolne skupine (17). Psihološki faktori poznati su kao čimbenici rizika za razvoj temporomandibularnih poremećaja (13). Istraživanje Paulina i suradnika pokazalo je kako su poremećaji temporomandibularnog zgloba češći kod žena, parafunkcijskih navika, emocionalnog stresa i anksioznosti (18). Namvar i suradnici proveli su istraživanje među studentima gdje su ispitivanu skupinu činili studenti s temporomandibularnim poremećajem, a kontrolnu skupinu zdravi studenti istog fakulteta. Rezultati istraživanja pokazali su značajnu povezanost između stresa, depresije i anksioznosti sa simptomima poremećaja temporomandibularnog zgloba. Stres se pokazao najvećim faktorom rizika za TMP oboljenje (19). Učestalost psihičkih poremećaja kod pacijenata sa sindromom pekućih usta je visoka, ali još uvijek nije poznato jesu

li oni uzrok ili posljedica sindroma pekućih usta. Nekoliko studija ukazalo je na važnu ulogu psiholoških čimbenika poput anksioznosti i depresije u neobjašnjivim somatskim simptomima i učestalošću psihosomatskih poremećaja u općoj populaciji. Pacijenti sa sindromom pekućih usta imaju lošiju opću procjenu zdravlja, žale se na više bolesti poput gastrointestinalnih simptoma, kronični umor, poremećaja u spavanju, glavobolje i općenite bolove u tijelu te pokazuju znakove hipohondrije i kancerofobije (2,13,20). Kancerofobija, kronični umor i poremećaj sna mogu se smatrati popratnom emocionalnom pojavom tjeskobe, dok gastrointestinalne smetnje mogu biti somatska popratna pojava anksioznosti (21). S druge strane, kronični stres, posttraumatski stres, depresija i anksioznost prevladavajuća su stanja u funkcionalnim poremećajima boli koji su skupina stanja u koja pripadaju sindrom pekućih usta, sindrom iritabilnog kolona i fibromialgija (20). Kronični stres, anksioznost i depresija mogu izazvati promjene u kontroli lučenja kortizola. Povećana proizvodnja glukokortikoida može dovesti do izazivanja boli. Primarni okidač može biti oštećenje živčanih stanica uzrokovano abnormalnim lučenjem kortizola (21). Hakeberg i suradnici proveli su istraživanje u kojem su dokazali povezanost obolijevanja od sindroma pekućih usta s prethodnim akutnim stresnim događajem uz postojeća psihološka oboljenja (22). Psihopatološki profil pacijenata sa sindromom pekućih usta razlikuje se od onoga opće populacije. Psihološki poremećaji kod pacijenata sa sindromom pekućih usta uključuju poremećaje osobnosti, depresiju, anksioznost i emocionalnu nestabilnost (20). Pacijenti oboljeli od sindroma pekućih usta mogu imati znatno veća iskustva nepovoljnih uvjeta u ranijim fazama života u usporedbi s kontrolnom skupinom (21). Visoki postotak pacijenata sa SPU-om ima pridružene psihijatrijske poremećaje u obliku miješane anksioznosti i depresivnih simptoma koji čine dio složene slike socijalnih, ali i psiholoških problema. Pacijenti sa SPU-om imaju značajno veću učestalost anksioznosti i depresije u odnosu na opću populaciju, ali i u odnosu na pacijente koji pate od ostalih kroničnih organskih bolesti (20,23). Procjena osobina ličnosti pokazala je da pacijenti sa sindromom pekućih usta imaju tendenciju biti anksiozni, nervozni, introvertirani, plašljivi, skloni katastrofiziranju i s niskom razinom samopoštovanja (24). Zabrinuti su tjelesnom funkcijom, depresivni, ljuti, nepovjerljivi, frustrirani, potiskuju emocije i društveno se izoliraju (25). Istraživanje Matsuoka i suradnika provedeno 2010. godine u Japanu na 46 ispitanika koji boluju od sindroma pekućih usta pokazalo je statistički značajnu razliku u katastrofiziranju i anksioznosti u odnosu na zdrave ispitanike. Katastrofiziranje je bilo u značajnoj korelaciji s intenzitetom boli, osjećajem psihološkog i društvenog invaliditeta te hendikepa. Kancerofobija, iako manje značajna od katastrofiziranja kod pacijenata sa sindromom pekućih usta, pokazala

je značajnu povezanost s osjećajem društvenog invaliditeta i hendikepiranosti (26). Pacijenti sa sindromom pekućih usta ostvaruju značajno više rezultate na ljestvicama somatizacije, opsesija i kompulzija, depresije, anksioznosti, psihoticizma i neuroticizma. Ozbiljnost simptoma žarenja, manje zadovoljstvo životom i smanjenje kvalitete života u značajnoj je korelaciji s višim razinama neuroticizma (24,27). Palacios Sanchez i suradnici 2005. godine proveli su istraživanje među katalonskom populacijom na 140 ispitanika koji boluju od SPU-a i jednakim brojem zdravih ispitanika. Osjećaj suhih usta, stranog tijela, pečenje i kancerofobija bili su statistički značajni kod oboljelih od SPU-a. Depresiju, iako je postojala statistički značajna razlika između grupa, je bilo moguće više pripisati godinama pacijenata nego uspostaviti snažnu povezanost sa SPU-om (28). Također, uočena je izravna veza između pogoršanja fizičkih simptoma, funkcionalnog oštećenja i smanjene kvalitete života s progresijom depresije i anksioznosti kao uzroka i učinka odnosa (21). Lee i suradnici 2020. godine proveli su istraživanje u Koreji na 25 žena u postmenopauzi koje boluju od SPU-a. Dokazana je korelacija između intenziteta boli sluznice usne šupljine i problema sa spavanjem te između ozbiljnosti oralnih simptoma i depresije, anksioznosti i fobije (29).

Kao što je prethodno spomenuto, teško je razlikovati jesu li depresija i anksioznost uzroci ili posljedica oralnih simptoma sindroma pekućih usta. Psihički poremećaji česti su kod oboljelih od kronične boli i mogu biti sekundarnog, a ne primarnog podrijetla. Poremećaji spavanja, raspoloženja i deficitarni društveni život također mogu biti posljedica same oralne bolesti, a ne njezin uzrok. Reaktivna depresija i anksioznost mogu nastati nakon pojave sindroma pekućih usta i potpuno se povući nakon ublažavanja boli (20).

Budući da se sindrom pekućih usta češće javlja kod žena u perimenopauzi i postmenopauzi, jedna od mogućih teorija etiologije nastanka bolesti je disbalans hormona kao posljedica menopauze i starenja. Pretpostavlja se da smanjena sinteza steroida jajnika nakon menopauze uzrokuje nedostatak ili disfunkciju nadbubrežnih steroidnih hormona, što smanjuje neuroprotektivan učinak steroida na neuralna tkiva (30). S obzirom da je sindrom pekućih usta idiopatsko stanje, ne postoji jedinstveni animalni model koji bi jasno objasnio kako nedostatak spolnih hormona utječe na morfološke promjene na somatosenzornim i gustatornim živčanim vlaknima. Istraživači stoga koriste animalne modele koji oponašaju neke od glavnih simptoma sindroma pekućih usta. Jedna animalna studija potvrdila je smanjenje broja vaginalnih živčanih vlakana nakon jednostrane ovarijektomije (31). Ostale studije pokazale su stanjivanje epitela jezika nakon jednostrane ovarijektomije, naročito keratiniziranog sloja, a promjene u

keratiniziranom sloju epitela jezika uočene su i kod pacijenata sa sindromom pekućih usta (30,32). Kod bolesnika sa sindromom pekućih usta keratin je prisutan u hiperproliferativnim epitelnim stanicama koje obiluju spinoznim keratinocitima koji su aktivirani nakon mogućeg oštećenja epitela. Povećane razine artemina pronađene su u sastruganim epitelnim stanicama jezika kod pacijenata sa sindromom pekućih usta, a na životinjskim modelima u bazalnom sloju epitela i jako keratiniziranim filiformnim papilama (33,34). Ovi rezultati ukazuju na važnost spolnih hormona za održavanje debljine epitela jezika i artemina za proces keratinizacije. Prekomjerna ekspresija artemina povezana je s atrofijom lingvalnog živca, ali i atrofijom tankih nemijeliniziranih živčanih vlakana na animalnim modelima, što odgovara i stanju pacijenata sa sindromom pekućih usta (34–36).

Mnogi pacijenti koji boluju od sindroma pekućih usta žale se na kserostomiju, odnosno subjektivni osjećaj suhih usta. Opće je prihvaćeno da hiposalivacija uzrokuje razne oralne simptome i pogoršava simptome pečenja usta. Stres i menopauza suprimiraju izlučivanje sline, što se naročito odnosi na nestimuliranu slinu, a protok nestimulirane sline znatno je niži kod pacijenata sa sindromom pekućih usta (37). Male žlijezde slinovnice važne su za izlučivanje sline u stanju mirovanja, a mogu biti lakše zahvaćene denervacijom živca *chorda tympani* jer se nalaze u lamini propriji i inervirane su isključivo parasimpatikusom (30). Istraživanja su pokazala kako je suhoća usta u obrnutoj je korelaciji sa 17 β -estradiolom i pozitivnoj korelaciji s kortizolom ukupne sline (38,39). Kod pacijenata oboljelih od sindroma pekućih usta dokazana je dopaminergička disregulacija te povišene razine estrogena i kortizola u slini oboljelih od primarnog SPU (40,41). Istraživanje koje su proveli Lee i suradnici dokazalo je smanjene razine estradiola te povišene razine hormona luteinizacije (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u krvi pacijenata sa SPU-om (29). Smanjene razine estradiola kod oboljelih od SPU-a dokazane su i u istraživanju Lončar Brzak i suradnika 2020. godine u Hrvatskoj. Nije bilo statistički značajne razlike u razinama salivarnog progesterona i dehidroepiandrosterona (DHEA) između kontrolne i istraživane skupine (42). Istraživanje koje su proveli Kho i suradnici dokazalo je povećanu ekspresiju oralnog epitelnog MUC1 mucina kod pacijenata sa SPU-om u odnosu na kontrolnu skupinu, a pretpostavilo se da je razlog tomu adaptacija tkiva na konstantne iritacije (43,44). Istraživanje Kanga i suradnika dokazalo je kako je razina salivarnog progesterona imala je značajnu pozitivnu korelaciju s razinom ekspresije MUC1 epitela oralne sluznice, a razina 17 β -estradiola u slini imala je značajne pozitivne korelacije s razdobljem trajanja simptoma, intenzitetom oralnih tegoba na svakodnevni život i rezultatima psiholoških procjena pojedinaca (44). Povišene razine kortizola u slini oboljelih dokazane su u

istraživanju Aitken-Saavedre i suradnika. Također je dokazana pozitivna korelacija razine salivarnog kortizola i *Oral Health Impact Profile 14* upitnika (OHIP – 14) koji se odnosi na kvalitetu života povezanog s oralnim zdravljem, što bi značilo da pacijenti oboljeli od SPU-a s povišenim razinama salivarnog kortizola imaju manju kvalitetu života u usporedbi sa zdravim ispitanicima (45). Aktivacija prolaznog receptora potencijalnih proteinskih vaniloidnih receptora 1 (eng. *transient receptor potential vanilloid 1* TRV1), koji je dokazan kao važan faktor u kroničnim bolnim stanjima, inducirana je upalnim medijatorima. P2X purinoreceptor 3 (P2X3) važan je nociceptor u kroničnim bolnim stanjima, a dokazano je kako estrogen regulira aktivnost i ekspresiju obaju receptora, TRV1 i P2X3 receptora (46–48).

Sve više je istraživanja koja podupiru teoriju o primarnom SPU-u kao neuropatskom stanju (49,50). Klinički SPU moguće je podijeliti u dva podtipa, centralni i periferni, koji se ponekad mogu javiti u kombinaciji (50).

1.1.4. Terapija sindroma pekućih usta

Trenutno ne postoji definitivna i univerzalna terapija sindroma pekućih usta, s obzirom na nejasnu etiologiju i različite predložene patogeneze. Liječenje sindroma pekućih usta za svoj primarni cilj ima eliminaciju bolnih, pekućih simptoma i disestezijske (5,30,51–53). SPU ima nevjerojatno malu učestalost spontane remisije. Svega 3 do 4 % pacijenata nakon 5 do 6 godina od dijagnoze postigne remisiju (54). Iako ne postoje terapijske smjernice za liječenje SPU-a, a provedena klinička istraživanja imaju limitirane periode praćenja uspješne terapije (55–57), postoji nekoliko predloženih terapija koje su se dokazale učinkovitima u liječenju simptoma sindroma pekućih usta kod pojedinih pacijenata (53).

Antikonvulzivi kao što su klonazepam, gabapentin i pregabalin predloženi su kao moguća terapija sindroma pekućih usta. Oralna i topikalna primjena klonazepama pokazala je povoljan učinak na ublažavanje simptoma SPU-a u istraživanjima od 2 do 6 mjeseci (53,58–60). Povezanost perifernog ili središnjeg živčanog sustava u patogenezi SPU-a objašnjava uporabu antiepileptika i antidepresiva. Kontinuirani nociceptivni periferni podražaji dovode do centralne senzibilizacije i promjena. Lijekovi poput klonazepama djeluju analgetski inhibicijom neurološke transdukcije i prijenosom bolnih signala. Djeluje kao agonist modulator na GABA-A receptoru i aktivira silazni inhibicijski put boli središnjeg i perifernog živčanog sustava. Suprotstavlja se hiperekscitabilnosti neurona te sprječava depolarizaciju neurona (61).

Klonazepam omogućava brzo i kontinuirano ublažavanje boli zbog svoje brze apsorpcije i bioraspoloživosti koja postiže 90 % unutar 4 sata od oralne primjene i poluživotom od 40 sati. Topikalna primjena klonazepama pokazala se superiornijom u odnosu na oralnu administraciju u brzini ublažavanja simptoma, ali inferiornom u trajanju olakšanja. Pacijenti su prijavili pozitivne učinke unutar 10 minuta od primjene, ali vraćanje osjećaja pečenja već nakon 3 sata (59). Topikalna primjena klonazepama omogućuje učestaliju primjenu i smanjeni rizik sustavnih nuspojava kao što su umor, usporenost, omaglica i vrtoglavica (62). Gabapentin i pregabalin koriste se u liječenju neuropatske boli kao što su dijabetička neuropatija i postherpetička neuralgija zbog sigurnosnog učinka na jetru (63). Povoljni učinci postignuti su u liječenju pacijenata sa SPU-om (60,64). Gabapentin djeluje na ublažavanje boli vezanjem na $\alpha 2\delta$ -1 podjedinicu naponski kalcijevih kanala i inhibira otpuštanje neurotransmitera koji su odgovorni za razvoj kronične boli (65,66). Cinar i suradnici proveli su istraživanje u trajanju od 4 mjeseca u kojem su usporedili djelovanje 150 mg pregabalina s 2 mg klonazepama na pacijentima sa sindromom pekućih usta. Oba lijeka pokazala su značajnu učinkovitost u smanjenju boli, a trećina pacijenata prijavila je nuspojave poput povećanja apetita, vrtoglavice, mučnine i dijareje. Nitko nije odustao od istraživanja (60). Istraživanje provedeno na pacijentima sa sindromom pekućih usta u trajanju od dva mjeseca pokazalo je kako 300 mg gabapentina ima slične učinke kao i 300 mg alfa lipoične kiseline, sa smanjenjem boli kod polovine pacijenata. Kombinirana terapija gabapentina i alfa lipoične kiseline uzrokovala je poboljšanje simptoma u 70 % pacijenata sa SPU-om (64).

Sindrom pekućih usta povezuje se s psihičkim oboljenjima poput depresije i anksioznosti. Iako uzročno-posljedična veza još uvijek nije razjašnjena, poznato je da kronična anksioznost i depresija mogu ometati produkciju neuroprotektivnih steroida te je jedna od predloženih patogeneza sindroma pekućih usta upravo sklonost psihičkim oboljenjima tih pacijenata (67,68). Trazodon je antidepresiv druge generacije antidepresiva koji djeluje na ponovnu pohranu serotonina, a koristi se kod liječenja anksioznosti i bolnih simptoma, uključujući fibromijalgiju (69). U istraživanju provedenom na pacijentima sa sindromom pekućih usta nije bio uspješan u ublažavanju boli, a uz to je izazvao neželjene nuspojave kao što su vrtoglavica i omaglica (70). Citalopram pripada skupini selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, a predložen je u terapiji kroničnih bolnih stanja, s obzirom da dokazano smanjuje intenzitet boli (71,72). Citalopram ima jednak antidepresivni i analgetski učinak kao i triciklički antidepresivi uz puno manje nuspojave i bolju podnošljivost (73). Serotonin je neurotransmiter koji je važan za nocicepciju u centralnom i perifernom živčanom sustavu i regulaciju raspoloženja. Inhibitori

ponovne pohrane serotonina djeluju na način da produžavaju njegovu dostupnost u sinaptičkim pukotinama. Dokazi koji podržavaju korištenje citaloprama su ograničeni, s obzirom da u istraživanju koje je provedeno manje od 50% pacijenata navelo je poboljšanje simptoma, ali nije bilo kontrolne placebo skupine za usporedbu rezultata (71).

Fitomedicinski preparati poput kapsaicina, catuame i kantariona pokazali su se naročito uspješnim u ublažavanju boli, a kapsaicin je svoju primjenu našao posebno kod pacijenata oboljelih od sindroma pekućih usta (74). Kapsaicin se dokazao vrlo djelotvornim analgetikom primijenjen topikalno u trajanju čak i do 4 mjeseca (9). TRPV1 receptori pronađeni su u centralnom i perifernim živčanom sustavu, a njihov broj u sluznici jezika drastično se povećava kod pacijenata oboljelih od sindroma pekućih usta (75,76). Aktivacija TRPV1 receptora na perifernim živčanim završecima dovodi do otpuštanja neuropeptida koji uzrokuju hiperalgeziju, bol i upalu. Topikalna primjena kapsaicina aktivira TRPV1 receptore i mijenja nociceptivnu transmisiju bolnih impulsa od perifernog do središnjeg živčanog sustava blokirajući transport aksonima, iscrpljujući neuropeptidne zalihe i dovodi do gubitka membranskog akcijskog potencijala. Ukratko, analgetsko djelovanje kapsaicina je desenzitizacija nociceptivnih vlakana, što predstavlja reverzibilni proces (77–79). Osim kod sindroma pekućih usta, kapsaicin se pokazao učinkovitim kod drugih vrsta neuropatskih boli poput postherpetičke neuralgije i polineuropatije povezane s HIV-om (*virus humane imunodeficijencije*) (80–82), ali ne i kod upalnih bolnih stanja poput osteoartritisa (83). Istraživanje Petruzzija i suradnika nije pokazalo razliku u djelovanju kapsaicina na pacijente sa SPU-om nakon sustavne i topikalne primjene, međutim, želučani problemi ograničavaju sustavnu primjenu kapsaicina (84). Topikalna primjena kapsaicina ima prednost nad sustavnom zbog brzog djelovanja i smanjenja nuspojava. Pacijente treba upozoriti na početno povećanje bolova, koje je ograničenog i kratkog trajanja popraćeno olakšanjem bolova. Moguće je prethodno namazati područje aplikacije anestetskom kremom kako bi se izbjegao početni efekt kapsaicina (85). Najučinkovitije rješenje bila bi otopina za topikalnu primjenu koja sadrži kapsaicin i lidokain (53,85). Tri mjeseca korištenja catuame dovelo je do značajnog smanjenja intenziteta boli kod pacijenata oboljelih od sindroma pekućih usta (86). Catuama je biljni pripravak koji se najčešće koristi za poboljšanje mentalnog i fizičkog zdravlja te prekomjerni umor. Ima antidepresivna, antinociceptivna i vazorelaksirajuća svojstva, djelujući na dopaminergičke, serotoninске i opioidne puteve, te reducira upalna stanja (87). Kantarion je pokazao povoljne rezultate, ali ne značajnije bolje u odnosu na placebo kod pacijenata sa sindromom pekućih usta (88). Kantarion se uspješno koristi kao antidepresiv kod blažih i umjerenih slučajeva depresije, anksioznosti i poremećaja

spavanja (53). Kantarion nema značajnih nuspojava, dobro ga podnose i starije osobe, ali ulazi u interakciju s brojnim lijekovima poput varfarina, ciklosporina, oralnih kontraceptiva i antikonvulziva (89).

Alfa lipoična kiselina (ALA) vjerojatno je najistraživanija terapija sindroma pekućih usta. Premda su pojedina istraživanja i VAS rezultati pokazali kako nema značajne razlike u smanjenju intenziteta boli kod primjene alfa lipoične kiseline u odnosu na placebo, puno je veći omjer pacijenata prijavio značajna poboljšanja u simptomima koristeći alfa lipoičnu kiselinu (55–57). Alfa lipoična kiselina prirodni je spoj koji se nalazi u ljudskom organizmu i brojnom povrću. Djeluje kao enzim kofaktor za komplekse piruvat dehidrogenaze i α -ketoglutarat dehidrogenaze u metabolizmu glukoze i lipida. Snažan je antioksidans i može ukloniti teške metale iz ljudskog organizma, što dovodi do smanjenja upala izazvanih oksidativnim stresom i smanjenja oštećenja živaca (90,91). Stoga se pretpostavlja kako bi ALA bila najučinkovitija kod pacijenata sa SPU-om s perifernom neuropatijom kao patogeneza. Bioraspoloživost alfa lipoične kiseline ovisi o načinu njene primjene i karakteristikama samog pacijenta. Najveću bioraspoloživost pokazala je ALA u tekućem obliku, uzeta prije obroka, kod pacijenata starijih od 75 godina koji su pokazali bolju sposobnost apsorpcije u odnosu na ispitanike u dobnoj skupini od 18 do 45 godina (92). Četiri istraživanja alfa lipoične kiseline u trajanju od dva mjeseca pokazala su obećavajuće rezultate u smanjenju boli u odnosu na placebo (9,64,93,94), dok u druga dva istraživanja nisu postignute statistički značajne razlike (95,96). Jedan pacijent odustao je od istraživanja zbog gastrointestinalnih nuspojava (96).

Terapija niskoenergetskim laserom (LLLT) (eng. *low-level laser therapy*), tj. fotobiomodulacija, učinkovito smanjuje kroničnu bol poput boli u križima, temporomandibularnom zglobu i kroničnu bol kod osteoartritisa (97). LLLT olakšava analgeziju pomoću protuupalnog djelovanja koji postiže povećanjem lučenja serotonina, endorfina i adenozin trifosfata, povećanjem potencijala stanične membrane i smanjenjem brzine provođenja impulsa (98). Istraživanje Spanemberga i suradnika pokazalo je nadmoć infracrvenog lasera u odnosu na crveni laser koji nije postigao statistički značajnu razliku u usporedbi s kontrolnom skupinom (99). Infracrveni laser je zbog svoje dublje penetracije u tkiva mogao dohvatiti živčane završetke i značajno smanjiti bol kod pacijenata sa sindromom pekućih usta (53,99). Povećanje intenziteta i frekvencije terapije niskoenergetskim laserom značajno poboljšava rezultate boli, što je dokazano značajnim poboljšanjem u skupini koja je primala tri tretmana tjedno u usporedbi s grupom koja je primala jedan tretman tjedno. Pozitivan učinak laserske terapije održava se 1-4 mjeseca nakon 10 tretmana. Terapija niskoenergetskim

laserom pogodna je za pacijente koji uzimaju više lijekova, obzirom da se radi o neinvazivnom tretmanu bez dokazanih nuspojava i bez interakcija s drugim vrstama terapije (53,99,100).

Istraživanja koja su koristila slikovne metode prikaza mozga pokazala su kako pacijenti oboljeli od SPU-a imaju slične promjene u mehanizmu nastanka boli kao i one dokazane kod pacijenata oboljelih od drugih kroničnih bolnih stanja, a to su povećano funkcionalno povezivanje i smanjen volumen sive tvari, što ukazuje na disfunkciju regulacije boli na razini središnjeg živčanog sustava (67,101). Jednostrana transkranijalna magnetska stimulacija primarnog motornog korteksa i dorzalnog lateralnog prefrontalnog korteksa stvara difuzni analgetski učinak. Opseg analgetskog učinka ovisi o načinu stimulacije, poput učestalosti, magnitude i položaja, pri čemu jedan tretman pruža nekoliko dana analgetskog učinka (53,102). Umezaki i suradnici proveli su istraživanje u kojem je došlo do izrazitog pada intenziteta boli na vizualno analognoj ljestvici, VAS (eng. *Visual Analog Scale*) nakon 15 tretmana transkranijalnom magnetskom stimulacijom (103). Transkranijalna magnetska stimulacija neinvazivna je tehnika neuromodulacije koja bi mogla biti nova metoda liječenja kronične boli, ali je potrebno standardizirati terapijski protokol (53).

Kognitivna bihevioralna terapija uobičajena je psihoterapijska metoda liječenja bolesnika s kroničnom boli, a na učinkovitost utječe razina empatije koja se pruža pacijentu. Žene obično imaju bolje rezultate u odnosu na muškarce. Kognitivna bihevioralna terapija poboljšava kvalitetu života pacijenata, mijenja pacijentov odnos prema bolesti, odvraća njihovu koncentriranost na bol i omogućuje im obavljanje svakodnevnih aktivnosti (104,105).

Sve je veći interes za akupunkтуру kao dodatnu terapiju farmakološkoj terapiji sindroma pekućih usta zbog obećavajućih rezultata istraživanja koja pokazuju analgetski učinak unutar prva dva mjeseca terapije akupunkturom (53,106). Dugoročno praćenje, 18 i 24 mjeseca nakon početnog tretmana ukazuje na smanjenu razinu osjećaja pečenja i održane poboljšane kvalitete života (107,108). Scardina i suradnici predložili su mehanizam djelovanja akupunkture na povećanje mikrocirkulacije usana koja smanjuje lokalizirano nakupljanje upalnih medijatora i smanjuje bolnost i pečenje (108).

1.2. Neuropatska bol

Živčani sustav može se podijeliti na centralni živčani sustav kojeg čine mozak i leđna moždina, i periferni živčani sustav koji se sastoji od svih ostalih živčanih struktura osim mozga i leđne

moždine. Periferni živčani sustav još se dijeli na somatski i autonomni. Autonomni živčani sustav čine simpatikus i parasimpatikus koji su odgovorni za sve nevoljne funkcije poput otkucaja srca, krvnog tlak, disanje i rad gastrointestinalnog trakta, dok je somatski živčani sustav odgovoran za eferentnu motoričku kontrolu mišića i aferentni osjet (109). Somatosenzorni sustav omogućuje percepciju dodira, pritiska, boli, temperature, položaja i vibracije. Somatosenzorni živci nalaze se u zglobovima, mišićima, koži, sluznicama i uključuju termoreceptore, mehanoreceptore, kemoreceptore, pruriceptore i nociceptore koji šalju signale u leđnu moždinu i dalje u mozak na krajnju obradu (110).

Klasifikacija kronične boli dijeli ju u tri kategorije: 1) nocicepcijska bol je ona koja je nastala zbog bolesti ili oštećenja tkiva, 2) neuropatska bol koja je uzrokovana somatosenzornom bolešću ili oštećenjem somatosenzornog sustava i 3) mješovita bol koja je kombinacija nocicepcijske i neuropatske boli (111).

Neuropatska bol potaknuta je lezijama ili bolesti somatosenzornog živčanog sustava koji mijenjaju njegovu strukturu i funkciju na način da se bol javlja spontano i patološki pojačana kao odgovor na štetne ili bezopasne podražaje (112). Neuropatska bol može biti posljedica ozljede centralnog ili perifernog živčanog sustava. Primjeri oštećenja centralnog živčanog sustava koji rezultiraju neuropatskom boli mogu biti moždani udar, ozljeda leđne moždine ili multipla skleroza. Primjeri oštećenja perifernog živčanog sustava su kemoterapijom inducirana neuropatska bol ili periferna neuropatija uzrokovana šećernom bolešću (113).

Procjenjuje se da 5% ukupnog stanovništva pati od neuropatske boli (114). Predisponirajući rizični čimbenici za obolijevanje od neuropatske boli su srednja do starija životna dob, ženski spol, specifična mjesta ozljede i socioekonomski status (115–117). Genetski čimbenici mogu predisponirati ili pak zaštititi pojedinca od razvoja neuropatske boli, a emocionalno i kognitivno stanje oboljelog utječu na intenzitet neuropatske boli (118,119). Anksioznost, depresija i poremećaji spavanja češći su i teži kod pacijenata s kroničnom neuropatskom boli, a kvaliteta života znatnije narušena nego kod pacijenata s drugim oblicima kronične boli (120,121).

Neuropatska bol najčešće je karakterizirana različitim, najčešće paradoksalnim, kliničkim simptomima i znakovima. Bilo da se radi o oštećenju perifernog ili centralnog živčanog sustava, gotovo uvijek postoji područje abnormalnog osjeta uz koegzistenciju senzornog deficita i

maksimalne boli u pojedinom području. Istodobno prisutni i udruženi pozitivni i negativni somatosenzorni znakovi ključni su dijagnostički znakovi za neuropatsku bol (110). Negativni somatosenzorni znakovi podrazumijevaju izostanak senzorne aktivnosti na štetne i toplinske podražaje kao rezultat oštećenja aferentnih vlakana malog promjera, C-, A δ - vlakna, pozitivni znakovi uključuju i bolne i bezbolne senzacije. Bolne pozitivne znakove pacijenti opisuju kao bolne senzacije poput žarenja, peckanja ili strujnog udara koje nastupaju bez prisustva podražaja. Bezbolne senzacije ne uključuju osjećaj boli, ali predstavljaju smetnju, a pacijenti ih opisuju kao trnce. Mnogi pacijenti s perifernom neuropatijom prijavljuju preosjetljivost, posebice mehaničku, ali i termičku preosjetljivost na oba podražaja, toplo i hladno. Dvije su vrste preosjetljivosti, alodinja, pri kojoj je bol izazvana normalnim, ne nociceptivnim podražajem, i hiperalgezija, abnormalna bolna osjetljivost izazvana nociceptivnim podražajem (110,114). Ipak, sama bol je subjektivni senzorni simptom koji nije vidljiv, teško je mjerljiv i uključuje ne samo fizičku, već i psihičku i emocionalnu komponentu. Važno je ispravno dijagnosticirati neuropatsku bol i razlikovati je u odnosu na druge vrste boli (122).

U dijagnostici neuropatske boli iznimno je važna anamneza, specifična za neuropatsku bol, detaljan klinički pregled, ali i ostali dijagnostički alati (123). U novije vrijeme dostupna su dijagnostička pomagala kojima se potvrđuje neuropatska bol kao što su Douleur Neuropathique 4 pitanja (DN4) (eng. *Douleur Neuropathique 4 Questions*), Leedsova skala neuropatskih simptoma i znakova (LANSS) (eng. *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*), PainDetect, ID-Pain i ostali upitnici koji pomažu u klasifikaciji neuropatske boli na temelju pacijentovog verbalnog opisa karakteristika boli. McGillov upitnik pomaže raspoznati različite dimenzije boli koje su nastale uslijed različitih mehanizama. Većina tih upitnika odnosi se na pitanja o pečenju, boli, parestezijama, mehaničkoj i termalnoj hipersensitivnosti i osjećaju odumrlosti (124–126). Prednost upitnika su brzi rezultati i jednostavnost primjene za pacijenta i liječnika. Ukoliko se neuropatska bol dokaže pomoću upitnika, utoliko liječnik može poduzeti daljnje korake u dijagnostici i liječenju neuropatske boli (123). Standardizirani klinički pregled bolesnika uključuje testiranje na dodir, ubod iglom, pritisak, hladnoću i toplinu, vibraciju i temporalnu sumaciju (123,127,128). Odgovori bi se trebali ocjenjivati kao normalni, smanjeni ili povećani. Podražajem izazvane (pozitivne) vrste boli klasificiraju se kao hiperalgezija ili alodinja, dodatno se kategoriziraju u odnosu na dinamički ili statički karakter podražaja (129). Procjena dodira vrši se nježnim dodirom kuglice vate, procjena odgovora na oštre podražaje pin-prick testom (ubod iglom), odgovor na duboku bol provjerava se pritiskom na mišiće i

zglobove, odgovor na termičke podražaje pomoću metalnog predmeta različitih temperatura, najčešće 20 °C ili 40 °C, a odgovor na vibracije pomoću vibracijske vilice. Abnormalna temporalna sumacija klinički je ekvivalent povećane neuronske aktivnosti nakon ponavljane stimulacije C vlakana više od 0,3 Hz. Ukoliko je prisutna, utoliko se hiperalgezija i alodinija mogu kvantificirati mjerenjem intenziteta i zahvaćenog područja. Temporalna sumacija obično se radi u području maksimalne boli i kontralateralne strane kao kontrolne strane ako je izvedivo (122,123). Elektrofiziološke metode i punch biopsija živaca procjenjuju slabljenje neurološke funkcije, kao i njezin opseg (122). Kvantitativno senzorno testiranje (QST), funkcijska magnetna rezonanca (fMRI), pozitronska emisijska tomografija (PET), transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) i humani modeli pružaju uvid u patofiziologiju neuropatske boli i pomažu određivanje terapije shodno tome (112).

Temeljna i ljudska medicinska istraživanja potvrdila su da do razvoja neuropatske boli dolazi zbog lezije aferentnih puteva pomoću više mehanizama. Kod pojedinog pacijenta može biti prisutno više patoloških mehanizama koji dovode do istog simptoma, što ukazuje na kompleksnost neuropatske boli (111,122). Jedan od mogućih patofizioloških mehanizama je ektopična živčana aktivnost koja nastaje uslijed nakupljanja ektopičnih impulsa unutar nociceptivnog puta bez prisutnosti vanjskog podražaja. Ektopična aktivnost u aferentnim vlaknima kod pacijenata s fantomskom boli i dijabetičkom neuropatijom (130–132). U fiziološkim uvjetima istovremeno podraživanje nemijeliniziranih C vlakana i A δ vlakana prepoznato je kao potencijalno oštećenje tkiva, zbog čega dolazi do podizanja praga osjetljivosti na štetne nokse. Taj mehanizam mijenja se u neuropatskoj boli nakon stvaranja lezije perifernih živaca, na način da naponom kontrolirani natrijevi kanali smanjuju prag osjetljivosti za štetne podražaje (133–138). Mikroneurografske snimke pokazale su ektopičnu aktivnost nociceptivnih aferentnih puteva kod pacijenata s kroničnom boli nakon povećane ekscitabilnosti membrane i naponom kontroliranih natrijskih kanala (132,139). Osim natrijskih kanala, promjene su zabilježene i kod naponom kontroliranih kalijevih kanala (140).

Ozljeda živaca također izaziva pojačanu regulaciju raznih receptora proteina, kao što je receptor prolaznog receptijskog potencijala kationskog kanala porodice V (eng. *transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV1). TRPV1 se nalazi na podtipovima perifernih nociceptivnih živčanih završetaka i fiziološki je aktiviran štetnom toplinom na 41 °C. Nakon lezije živca, TRV1 radi smanjeno na oštećenim živčanim završetcima, a povećano na neoštećenim C vlaknima, što može dovesti do spontane živčane aktivnosti inducirane normalnom tjelesnom

temperaturom (122). Abnormalni odgovori na hladni, topikalni podražaj mentolom pokazuje leziju živčanih vlakana s abnormalnom ekspresijom TRMP8 receptora odgovornog za osjet hladnoće (141,142).

Sekundarna alodinija ili hiperalghezija u području neposredne blizine područja inervacije oštećenog živca zahtjeva uključenost središnjeg živčanog sustava. Centralna senzitivizacija može se razviti i kao posljedica ektopične aktivnosti primarnih aferentnih živčanih vlakana bez nužne lezije strukture samog središnjeg živčanog sustava. Neprestane periferne ektopične aktivnosti dovode do otpuštanja aminokiselina i neuropeptida unutar dorzalnog roga leđne moždine gdje dolazi do postsinaptičkih promjena u nociceptivnim neuronima drugog reda (143). Ove promjene uzrokuju hiperekscitabilnost neurona koji smanjuje prag podražljivosti mehanosensitivnih A β i A δ aferentnih vlakana za aktivaciju nociceptivnih neurona drugog reda. To rezultira bolnošću čak i na najmanje, normalne podražaje. Slični mehanizmi mogu se odvijati i supraspinalno (144–146). Upala koja nastaje nakon oštećenja živca potiče aktivaciju i migraciju makrofaga u oštećeni živac i dorzalne ganglije. Otpuštanje proupalnih citokina, uključujući i tumorski faktor nekroze α (TNF α), pridonosi preosjetljivosti na bol. Mikroglije unutar središnjeg živčanog sustava otpuštaju razne imunomodulatore kojima se održava neuropatska bol (147,148). Periferna senzitivizacija može nastati i bez prethodnog oštećenja živca na intaktnim nociceptorima, međutim, u kombinaciji s patološkom receptorskom ekspresijom uzrokovanom lezijom, ektopična aktivnost može se održati i pogoršati. Nakon lezije, dolazi i do gubitka inhibitornih GABA interneurona spinalnog roga, što pogoduje mehaničkoj i termalnoj hiperalgheziji, ukazujući da disinhibicija pridonosi razvitku i održavanju neuropatske boli (149,150). Lezije opioidergičnih i monoaminergičkih sustava također dovode do boli putem disinhibicije (122).

Heterogenost mehanizama neuropatske boli uz koegzistenciju psiholoških i emocionalnih aspekata kronične boli otežava terapiju neuropatske boli. Liječenje temeljnog uzroka svakako bi bila najoptimalnija terapija, koja bi rezultirala djelomičnim ili potpunim olakšanjem boli (122,151). S obzirom na kompleksnost neuropatske boli, u kliničkoj praksi primjenjuje se interdisciplinarni pristup koji uključuje farmakološko i nefarmakološko liječenje, kao i kognitivno bihevioralnu, fizikalnu i okupacijsku terapiju (122,152,153). Za sada se još uvijek ne može jasno predvidjeti odgovor pacijenta na pojedinu terapiju, budući da pretpostavljeni mehanizam nastanka neuropatske boli ne mora nužno pozitivno reagirati na pretpostavljenu i

predloženu terapiju. Optimalna terapija bila bi postupno uvođenje lijeka ili kombinacije lijekova koje bi pružile olakšanje simptoma uz što moguće manje nuspojava, naročito kod pacijenata s pratećim komorbiditetima (154). Antidepresivi s inhibicijom ponovne pohrane norepinefrina i serotoninina, ligandi kalcijevih α_2 - δ kanala, opioidni analgetici i topikalni lidokain pokazali su kontinuiranu učinkovitost u raznim kliničkim istraživanjima (154–158). Triciklički antidepresivi imaju nekoliko mehanizama djelovanja. Njihov analgetski učinak neovisan je o antidepresivnom učinku, međutim, antidepresivni učinak često je koristan kod pacijenata s neuropatskom boli zbog psihičkih komorbiditeta koji su prisutni kod tih pacijenata, uključujući i depresiju. Triciklički antidepresivi imaju mnogo nuspojava, naročito zbog svojih antikolinergičkih svojstava, stoga ih se prepisuje s oprezom. Selektivni inhibitori ponovnog unosa norepinefrina i serotoninina naročito su efikasni u slučajevima polineuropatija (157,158). Gabapentin i pregabalin vežu se za kalcijeve kanale na središnjim završecima primarnih aferentnih nociceptora, što dovodi do smanjenog otpuštanja neurotransmitera. Pokazali su djelotvornost kod periferne neuropatije, a unatoč malobrojnim interakcijama s drugim lijekovima, potrebno je regulirati doze obaju lijekova, s obzirom da negativno utječu na bubrežnu funkciju (124,157,158). Opioidni analgetici agonisti su presinaptičkih i postsinaptičkih opioidnih receptora. Njihova učinkovitost prijavljena je kod periferne i centralne neuropatije. Tramadol djeluje na način da inhibira ponovni unos serotoninina i norepinefrina, stoga može ući u interakciju s drugim serotoninergičkim lijekovima i izazvati serotoniniski sindrom (123,157–159). Opioidni analgetici imaju usporedivu analgetsku učinkovitost s tricikličkim antidepresivima (160). Dugoročno, imaju mnogo nuspojava kao što su promjene imunološkog sustava, fizička ovisnost i zlouporaba, što ograničava njihovu primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (122). Lokalna primjena lidokaina djeluje na bol putem nespecifične blokade natrijevih kanala na perifernim aferentnim vlaknima s ektopičnom aktivnošću bez izazivanja utrnutosti tretiranog područja. Lokalni učinak bez sistavne apsorpcije daje dobar omjer korisnosti u odnosu na nuspojave, koje su lokalni osip i eritem. Blokada lidokainom primjenjiva je samo u slučajevima lokalizirane periferne neuropatije (161,162). Antikonvulzivi su se pokazali djelotvornima kod trigeminalne neuralgije, ali i kod ostalih neuropatskih stanja. Opetovana lokalna terapija kapsaicinom dala je nekonzistentne rezultate kod pacijenata s posherpetičkom i dijabetičkom neuropatijom, dok se kod periferne dijabetičke neuropatije dobrom pokazala intrakutana injektibilna terapija botulinskim toksinom tipa A (122,163–167). Najčešće je potrebna kombinacija dvaju ili više lijekova kako bi se postigla zadovoljavajuća terapija. Kombinacija gabapentina i morfija produženog djelovanja

pokazala se učinkovitom kod pacijenata s postherpetičkom i dijabetičkom neuropatijom. U ostalim neuropatskim stanjima, kombinacija gabapentina i nortriptilina, kao i pregabalina i topikalnog lidokaina, pokazale su se učinkovitim. Ponekad je učinkovitija kombinacija više lijekova u manjim dozama od samostalne terapije većim dozama (162,168–170). Intervencijska terapija pokazala se djelotvornom kod pacijenata koji samo djelomično pozitivno reagiraju na liječenje. Intervencijska terapija obuhvaća farmakološku i nefarmakološku terapiju (124). Transkutana električna stimulacija zasad je malo istraživana, ali je pokazala dobar omjer korisnosti u odnosu na nuspojave. Stimulacija leđne moždine pokazala se učinkovitom kod pacijenata s kompleksnom regionalnom boli i nakon neuspješnih operacija leđa, dok se stimulacija motoričkog korteksa pokazala djelotvornom kod pacijenata s centralnom boli nakon preboljenog moždanog udara. Blokade živaca dale su pozitivne rezultate kod različiti neuralgija i neuspješnih operativnih zahvata (122,171).

Nedavno je predloženo da oksidativni stres može doprinijeti neuropatskoj boli. Oksidativni stres odnosi se na povećanu proizvodnju slobodnih radikala ili smanjenje koncentracije antioksidansa, što dovodi do neravnoteže između prooksidativnih i antioksidativnih molekula (17). Sve veći broj istraživanja pokazuje da oksidativni stres i neuropala igraju glavnu ulogu u razvoju i napredovanju dijabetičke neuropatije (18,19). Bol je jedan od najčešćih simptoma i, kada je prisutna, stanje se naziva bolna dijabetička neuropatija (20–22). Karakteriziraju je trnci, peckanje i probadanje. Bol se kreće od umjerene do jake i značajno smanjuje kvalitetu života (20,23,24). Točni patofiziološki mehanizmi bolne dijabetičke neuropatije još nisu u potpunosti razjašnjeni, što njezino liječenje čini posebno izazovnim. Prevladava mišljenje da je stanje multifaktorskog podrijetla (20,25). Klinička studija provedena na pacijentima s dijabetičkom neuropatijom pokazala je učinkovitost NAC-a (600 mg/dva puta dnevno tijekom 8 tjedana) u liječenju; međutim, nije uočena statistički značajna razlika u usporedbi sa standardnom terapijom pregabalinom (26). Ipak, kombinirana terapija pregabalinom i NAC-om pokazala se značajno učinkovitijom od kombinacije pregabalina i placeba (20).

1.2.1. Sindrom pekućih usta kao neuropatska bol

Pacijente koji boluju od SPU-a moguće je podijeliti u dvije podskupine ako se pretpostavi da je SPU neuropatska bol. Prva podskupina podrazumijeva pacijente sa subkliničkom perifernom neuropatskom boli, uzrokovanom opsežnom, ali subkliničkom neuropatijom trigeminusa i

trigeminalnom lezijom, ili pak neuropatijom malih živčanih vlakana intraoralne sluznice uz prisutne znakove gubitka funkcije koji se mogu potvrditi testiranjima (172).

Snimke refleksa moždanog debla posredovane velikim mijeliniziranim A β aferentnim vlaknima pokazale su znakove oštećenja trigeminalnog živca u otprilike 20 % pacijenata sa sindromom pekućih usta (5,173,174). Kvantitativno senzorno testiranje (QST) i biopsije sluznice jezika dokazale su uključenost perifernog živčanog sustava u simptomatologiju sindroma pekućih usta (173,175). QST profili pacijenata sa SPU-om pokazuju velike sličnosti s QST profilima pacijenata s bolnim neuropatskim stanjima. Znakovi gubitka funkcije poput hipoalgezije i hipoestezije na termalno kvantitativno senzorno testiranje kod pacijenata sa SPU-om posredovani su lokalnim oštećenjem malih živčanih vlakana sluznice epitela jezika (35,76,175,176). Abnormalnosti u elektrogustatometrijskim analizama ukazuju na uključenost malih A δ aferentnih vlakana u patofiziologiju primarnog SPU-a, čime se objašnjavaju učestale promjene okusa kod pacijenata sa SPU-om (177–179). A δ vlakna češće su oštećena nego C vlakna, zbog čega dolazi do neravnoteže prijenosa osjetnih informacija putem malih živčanih vlakana prema centralnom živčanom sustavu. S obzirom da A δ vlakna vrše toničku inhibiciju polimodalnog C nociceptorskog signaliziranja u normalnim uvjetima, oštećenje A δ vlakana s relativnim očuvanjem funkcije C vlakana može dovesti do trajnog osjećaja peckanja i boli zbog dezinhibicije sustava, slično kao kod centralne boli (5,173,175).

Drugu podskupinu čine pacijenti sa SPU kod kojih su prisutne promjene tipične za centralnu neuropatsku bol, poput pozitivnih neurofizioloških i neurotransmitterskih znakova, što ukazuje na niske razine dopamina u mozgu i povećanu učestalost psihijatrijskih komorbiditeta povezanih s količinom dopamina kod pacijenata sa SPU (5,6,180).

Funkcijska magnetna rezonanca (fMRI) pokazala je manju volumetrijsku moždanu aktivnost kod pacijenata sa SPU-om, naročito u bilateralnom talamusu, što odgovara nalazima pacijenata s neuropatskim stanjima (181,182). Pozitronska emisijska tomografska (PET) istraživanja strijatalnog dopaminskog sustava s fluoro-DOPA i C-raklopridom pokazala su smanjene razine dopamina kod pacijenata sa SPU-om, što odgovara PET analizama provedenih kod pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti kod kojih je često prisutna centralna neuropatija (183–185). Rezultati istraživanja podupiru vezu između strijatalnog dopaminergičkog sustava i trigeminalne boli na način da lezija na nigrostrijatalnom dopaminergičkom putu inducira

trigeminalnu alodiniju (186). Genetski predodređena funkcija dopaminskih D2 receptora (DRD2) izravno je povezana s rizikom od obolijevanja i jačinom simptoma kod neuropatske orofacijalne boli, uključujući SPU (187). Periferni lidokainski blok lingvalnog živca može se koristiti za razvrstavanje pacijenata sa SPU-om u dvije etiološke podskupine, perifernu i centralnu neuropatiju. Periferna skupina pokazati će dobar analgetski odgovor na lokalnu anesteziju lingvalnog živca, dok centralna skupina ne odgovara na intervenciju lidokainom ili odgovara pojačano, hiperalgezijom (177). Pacijenti sa SPU-om pate od psihijatrijskih poremećaja koji su povezani s niskom razinom dopamina u mozgu, kao što su depresija, socijalna fobija i neuroza (180). Istraživanja pokazuju kako opetovana transkranijalna magnetska stimulacija otpuštanja dopamina u strijatum olakšava bol kod pacijenata sa SPU-om (103,188–190).

Moraju se uzeti u obzir četiri ključne značajke SPU-a: 1) primarna zahvaćenost žena u menopauzi i postmenopauzi, 2) psihijatrijski komorbiditet, 3) lokacija simptoma unutar usne šupljine i 4) znakovi koji ukazuju na zahvaćenost perifernog ili središnjeg živčanog sustava utvrđene testovima. Kronična psihijatrijska oboljenja povezana sa stresom i drastične promjene razine hormona u menopauzi dovode do značajnog smanjenja neuroprotektivnih steroida koje uz prisutnost neurotoksičnih utjecaja dovode do smanjenja neurozaštitnog i neuroregenerativnog kapaciteta organizma, prilikom čega nastupa oštećenje malih A δ vlakana i nigrostrijatalnih dopaminskih neurona osjetljivih na vanjske i unutarnje toksične agense (6,50). Ispravna dijagnostika i klasifikacija dvije neuropatske podskupine SPU-a dovela bi do najboljeg individualnog izbora terapije za pacijenta, gdje bi pacijenti s perifernom neuropatijom imali koristi od lokalnog liječenja klonazepamom i kapsaicinom, dok bi pacijentima s centralnim tipom neuropatije mogla koristiti terapija dopaminergičkim lijekovima (50).

Sada se vjeruje da su mnoga kronična bolna stanja, uključujući neuropatsku bol, povezana s oksidativnim stresom (191). Literatura podržava korelaciju između oksidativnog stresa i SPU-a, iako još uvijek ne dokazuje uzročnost. Nije jasno uzrokuje li oksidativni stres SPU ili je njegova posljedica. Neke studije su otkrile da su biomarkeri oksidativnog stresa povišeni kod pacijenata s SPU-om u usporedbi sa zdravim kontrolama, poput reaktivnih vrsta kisika i biološkog antioksidativnog potencijala kao aktivnosti smanjenja željeza, što sugerira oksidativno oštećenje u usnoj sluznici (192), ili smanjene razine salivarnog FRAP-a

(sposobnost plazme za smanjenje željeza) i mokraćne kiseline, što sugerira prisutnost oksidativnog stresa (193).

Prekomjerna ekspresija reaktivnih vrsta kisika (eng. *Reactive Oxygen Species*, ROS) mogla bi doprinijeti kroničnim bolnim stanjima izazivanjem upale i ubrzavanjem napredovanja bolesti. Nepotpuno razumijevanje patofizioloških mehanizama koji leže u osnovi neuropatske boli potaknulo je istraživanje potencijalnih novih terapijskih sredstava usmjerenih na ublažavanje njezinih simptoma. Jedna takva hipoteza sugerira da NAC može inhibirati nociceptivni prijenos zbog svojih poznatih antioksidativnih svojstava (194).

1.3. Antioksidansi

Oksidacijska reakcija nužna je za život jer podupire i održava sastav ljudskog organizma, ali može biti i destruktivna. Reakcija oksidacije podrazumijeva proces promjene kemijskih supstanci pri čemu nastaju slobodni kisikovi radikali (195). Oksidativni stres podrazumijeva povećano stvaranje slobodnih radikala ili smanjenje koncentracije antioksidansa. Dolazi do poremećaja postojanosti prooksidativnih i antioksidativnih molekula (196). Prooksidansi, odnosno slobodni radikali sadrže jedan ili više neuparenih elektrona koji su nestabilni, vrlo reaktivni i lako ulaze u interakciju s drugim vrstama. U fiziološkim metaboličkim mehanizmima ljudskog organizma dolazi do stvaranja slobodnih radikala (ROS) (eng. *Reactive Oxygen Species*) koji napadaju ugljikohidrate, proteine, masti i nukleinske kiseline. Izvori za razvoj slobodnih radikala mogu biti endogeni, kao što su mitohondriji, ksantin oksidaza, peroksizomi, upala, fagocitoza, vježbanje, ishemija i reperfuzija, dim cigarete i egzogeni, kao što su okolišni zagađivači i ultravioletno (UV) zračenje (196–198). ROS uključuje superoksidni anion (O_2^-), hidrogen peroksid (H_2O_2), hidroksilni radikal (OH), dušikov oksid (NO) i druge, koji uzrokuju oštećenje stanica i deoksiribonukleinskih kiselina (DNA) (eng. *deoxyribonucleic acid*), te mogućnost širenja radi daljnjih oštećenja (199). Superoksidni anion smatra se primarnim slobodnim radikalom koji ulazi u interakciju s drugim molekulama radi proizvodnje sekundarnih slobodnih radikala putem enzima i mehanizama kataliziranih metalima. Superoksid (O_2^-) nastaje iz molekule kisika (O_2), a hidrogen peroksid (H_2O_2) kao nusproizvod mitohondrijske respiracije. Superoksid se može transformirati u hidrogen peroksid putem superoksid dismutaze, nakon čega se može konvertirati u različite slobodne radikale kao što su

hidroksilni radikal ili hidroksilni anion ($\text{OH}^\cdot$) (200). Slobodni kisikovi radikali imaju dvostruku ulogu. U visokoj koncentraciji štetni su i nepovoljno djeluju na biološki sustav, dok u umjerenoj koncentraciji služe kao zaštita od štetnih noksia poput infekcija (196,199). Odstupanje u koncentraciji slobodnih kisikovih radikala potrebno je za normalnu staničnu homeostazu, signalizaciju i razne biološke odgovore. Na primjer, H_2O_2 služi za diferencijaciju, migraciju i proliferaciju stanica. Slobodni kisikovi radikali sudjeluju u prijenosu signala koji potiče migraciju citokina i nuklearnog faktora kB (NF-kB) (201). Međutim, prekomjerno nakupljanje slobodnih kisikovih radikala šteti staničnim elementima poput lipida, proteina i DNA. ROS transformira DNA narušavajući strukturu jednog ili obaju lanaca DNA putem razgradnje dušičnih baza, translokacije, transformacije ili unakrsnog povezivanja proteina. Promjene nastale u DNA lancima dovode do starenja, karcinogeneze, neurodegenerativnih, autoimunih, kardiovaskularnih i drugih bolesti (202). Slobodni kisikovi radikali mogu oksidirati okosnicu, ali i postranične lance proteina koji će stupiti u interakciju s bočnim lancima drugih aminokiselina. Mogu razgraditi peptidne lance, oksidirati nekoliko aminokiselina istovremeno i dovesti do peroksidacije lipida narušavajući integritet biološke membrane (203,204).

Antioksidansi su molekule koje se suprotstavljaju slobodnim kisikovim radikalima i njihovim štetnim djelovanjima, čime dolazi do smanjenja oksidativnog stresa i s njim povezanih bolesti. Smanjenje koncentracije slobodnih radikala pomaže očuvanju normalnih staničnih funkcija (199). Antioksidansi mogu biti endogenog ili egzogenog podrijetla. Endogeni antioksidansi mogu biti enzimski ili neenzimski. Endogeni enzimski antioksidansi su glutathion peroksidaza, superoksid dismutaza i katalaza, a neenzimski antioksidansi su mokraćna kiselina, lipoična kiselina, bilirubin, glutathion i melatonin. Egzogeni antioksidansi su karotenoidi, vitamin E, A i C, prirodni flavonoidi i brojni drugi spojevi (199,205). Sintetski antioksidansi smatraju se snažnim antioksidansima, ali je njihovo djelovanje na ljudski organizam nedovoljno istraženo (206). Antioksidansi su uključeni u zaštitu biološkog sustava na tri načina: 1) inhibicijom stvaranja novih slobodnih radikala, 2) hvatanjem slobodnih radikala kako bi se izbjegla lančana reakcija i 3) obnavljanjem oštećenja uzrokovanog slobodnim radikalima. Superoksidna dismutaza i katalaza djeluju na način da sprječavaju stvaranje novih slobodnih radikala. Karotenoidi, vitamin C i vitamin E onemogućuju sparivanje postraničnih lanaca i napredovanje lančane reakcije, a lipaza i proteaza sudjeluju u obnovi bioloških struktura koje su oštećene djelovanjem slobodnih kisikovih radikala (207). Zbog svog izrazito blagotvornog djelovanja na ljudski organizam, antioksidansi su pronašli svoju svrhu u medicini, u prevenciji ili terapiji

starenja, tumorskih stanja, dijabetesa, upala, infekcija, neurodegenerativnih bolesti i brojnih drugih (199).

Klinička uporaba antioksidansa je višestruka. Antioksidansi su svoju primjenu našli u anti-ageing medicini, prevenciji i terapiji karcinoma, dijabetesa, upalnih i autoimunih stanja i infektivnih bolesti. Također, djeluju neuroprotektivno, nefroprotektivno i kardioprotektivno (199). Jedan od mehanizama ubrzanog starenja kože je izloženost štetnom UV zračenju koje uzrokuje prekomjerno nakupljanje slobodnih kisikovih radikala koji potiču starosne promjene kože. Antioksidansi poput askorbinske kiseline, polifenola i tokoferola djeluju na način da se odupiru oksidativnom stresu koji uzrokuje starenje kože, na način da poboljšava endogeni sustav eliminacije slobodnih kisikovih radikala u tkivu sisavaca i omogućuje bolju obnovu kože i obranu od kožnih infekcija (208). Istraživanje antioksidansa antocijanina, ekstrakta crne riže, pokazalo je produljen životni vijek vinskih mušica poboljšanjem njihove endogene enzimske obrambene sposobnosti (209). Xiong i suradnici istraživali su potencijalni učinak antioksidansa metilenskog modrila koji preko mitohondrija djeluje kao anti-ageing agens. Metilensko modrilo djelovalo je poticanjem umnožavanja kožnih fibroblasta i odgađanjem staničnog starenja. Metilensko modrilo u odnosu na druge antioksidanse u istraživanju pokazalo se najučinkovitijim u povećanju debljine i hidratacije kože, pojačanju regulacije elastina i kolagena 2A1 i ubrzanju zacjeljivanja rana *in vitro* na modelu kože (210). Kelkel i suradnici u svom istraživanju pretpostavili su kako je oksidativni stres povezan s patogeneзом relapsa leukemije nakon kemoterapije. Zbog slabe bioraspoloživosti sintetizirali su nove derivate dvaju antioksidansa, resveratrola i kurkumina u niskim koncentracijama. Kurkumin je djelovao kao pojačivač imuniteta i blokator stromalne zaštite za izbjegavanje raka. Zaključeno je kako oba antioksidansa imaju veliki potencijal kao kemo-preventivni agensi (211). Holzapfel i suradnici u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima dokazali su kako antioksidans likopen ima važnu ulogu u prevenciji karcinoma prostate, direktno povećavajući apoptozu tumorskih stanica (212). Avila i suradnici opisali su kako polifenoli, inače prisutni u voću i povrću, smanjuju učestalost dijabetesa tipa 2. Njihov antidijabetički učinak stimulacija je crijevnih L stanica na izlučivanje glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1), stimuliranju β -stanica na lučenje inzulina i poticanju perifernog odgovora u zdravim i oboljelim modelima (213). Istraživanje Balaji Hara i suradnika provedeno na štakorima dokazalo je protuupalno djelovanje antioksidansa etanolnog ekstrakta kore Bauhinie purpuree (199). THSG i resveratrol pokazali su se učinkovitim u zaustavljanju napredovanja parodontnih bolesti životinjskih modela i upalnih reakcija u gingivnim

fibroblastima ljudi. THSG i resveratrol djeluju na način da inhibiraju proupalne citokine poput interleukina 1 (IL-1) i TNF- α , koji su medijatori parodontitisa, i NF-KB, istovremeno stimulirajući ekstracelularnim signalom reguliranu kinazu 1/2 (ERK1/2) i aktiviranu protein-kinazu (AMPK). THSG se pokazao nešto učinkovitijim u prevenciji napredovanja parodontne bolesti u odnosu na resveratrol (214). Chiruta i suradnici zaključili su kako fizetin A primijenjen oralno na animalnim modelima s poremećajima CNS-a djeluje neuroprotektivno. Također su primijetili kako povećava intracelularne razine glutationa (GSH) (215). Epidemiološke studije predložile su povezanost oralne administracije polifenola putem prehrane bogate voćem i povrćem i prevencije kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti. Polifenoli su pokazali neuroprotektivna svojstva putem inhibicije oksidativnog stresa naročito kod Parkinsonove bolesti, Alzheimerove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze (216). Neuroprotektivna svojstva resveratrola očituju se također u njegovom antioksidativnom djelovanju poput stimulacije enzima katalaze, glutation peroksidaze i superoksid dismutaze koji eliminiraju štetne kisikove radikale te inhibiciji aktivnosti ksantnin oksidaze i toksičnih peptidnih agregata (217).

1.4. N-acetil cistein

N-acetil cistein (NAC) prekursor je L-cisteina, a koristi se kao terapija pri predoziranju paracetamolom. Prepoznat je kao esencijalni lijek od Svjetske zdravstvene organizacije, a njegova primjena može biti oralna, inhalacijska ili intravenska (218). NAC je prepoznat kao lijek koji pokazuje neuroprotektivna svojstva zbog čega se koristi u terapiji neurodegenerativnih i psihijatrijskih bolesti (219,220). Glutation (GSH) ima važnu ulogu u detoksikaciji posrednika slobodnih kisikovih radikala koji nastaju unutar stanice i na mjestima upale. Ima imunološku funkciju intracelularno i služi kao izvor cisteina za brojne organe. Mehanizmi nastanka nekolicine bolesti povezani su s nedostatkom glutaciona (221). Izravna oralna primjena glutaciona nije dovoljna za povećanje razina GSH, s obzirom da ne prolazi krvno-moždanu barijeru u dovoljnoj količini zbog brze hidrolize u jetri i crijevima te samim time ne postiže dostatnu koncentraciju. Jednako tako, izravna primjena L-cisteina nema terapijski učinak zbog brze metaboličke aktivnosti (221,222). Oralna primjena N-acetil cisteina pokazuje povećanje razine cisteina i posljedično glutaciona u plazmi (223,224). NAC pokazuje uspješan prolazak kroz krvno-moždanu barijeru i povećava razine glutaciona izravno u mozgu, što je naročito korisno u terapiji neuroloških stanja povezanih sa smanjenom razinom glutaciona

i štetnim redoks procesima. Osim toga, pokazuje antioksidativna i protuupalna svojstva, neutralizira slobodne kisikove radikale prije nego oni izazovu oštećenja u stanicama i povećava razine cisteina (225). Djelovanje N-acetil cisteina sastoji se od obnavljanja antioksidativnog potencijala stanica nadopunjavanjem glutaciona iscrpljenog djelovanjem slobodnih kisikovih radikala i uklanjanju istih. Protuupalno djelovanje postiže ograničavanjem otpuštanja citokina u ranom stadiju imunološke proliferacije (226). U nekoliko staničnih sustava, NAC djeluje na način da potiče i održava funkcije usmjerene na stanično preživljavanje, što također potiče proizvodnju intracelularnog glutaciona, glavnog antioksidansa kojeg proizvodi tijelo. Glutacion je primarni antioksidans koji štiti stanice od oksidativnog stresa i održava redoks stanje unutar njih. Antioksidativna aktivnost N-acetil cisteina održava se u brzim interakcijama s OH, NO₂ i CO₃⁻ radikalima te obnovi oštećenih staničnih elemenata, dok su interakcije sa superoksidnim, peroksinitritnim i hidrogen peroksidnim radikalima relativno spore. NAC također reducira disulfidne veze u proteinima, što mijenja strukturu i inhibira vezu s njihovim ligandima. Veći redukcijski spojevi konkurenti su NAC-u u sterički manje pristupačnim prostorima i u sintezi GSH. Reaktivne vrste poput ROS-a imaju ulogu u oksidaciji lipida, proteina i DNA te induciraju ozljede stanice koje mogu rezultirati staničnom smrću, a upravo ti mehanizmi povezani su s nastankom neurodegenerativnih bolesti. Endogeni antioksidativni obrambeni mehanizmi podrazumijevaju uklanjanje ROS-a zajedno s vezom s redoks aktivnih metalnih iona uključenih u katalizu stvaranja ROS-a i povećanje endogene antioksidativne obrane. Egzogeni antioksidansi mogli bi smanjiti oštećenja nastala oksidativnim stresom. Zbog ovih razloga, upitna je relevantnost djelotvornosti NAC-a kao antioksidansa u fiziološkim uvjetima (222,225). Što se tiče protuupalnog djelovanja NAC-a, u literaturi je spomenuto kako NAC može ograničiti otpuštanje citokina u ranom stadiju imunološke proliferacije (226). Istraživanja provedena na pacijentima na hemodijalizi i u septičkom šoku pokazala su smanjenje TNF-α i interleukina 6 (IL-6) i interleukina 1β (IL-1β) nakon primjene N-acetil cisteina (227,228). Istraživanja na životinjskim modelima dokazala su da su upalni markeri inducirani lipopolisaharidima pod utjecajem modulacije N-acetil cisteina (229). Protuupalno djelovanje NAC-a očituje se u redukciji aktivnosti NF-κB. Aktivnost NF-κB usmjerena je na kontrolu kaskade upale, a veza između NF-κB i inhibitora nuklearnog faktora (I-κB) sprječava njegovu nuklearnu translokaciju. Odvajanje I-κB putem fosforilacije pomoću inhibitora β podjedinice κB kinaze nuklearnog faktora (IKKβ) omogućuje njegovu razgradnju pomoću proteosoma s naknadnim transportom NF-κB u jezgru. Na taj način dolazi do smanjenja aktivnosti NF-κB i posljedično smanjenja upale (230).

1.4.1. N-acetil cistein i neuropatska bol

Nepotpuno razumijevanje patofizioloških mehanizama neuropatske boli potaknulo je istraživanje mogućih novih terapijskih sredstava koja bi ublažila simptome neuropatske boli, pa se tako pretpostavilo da nociceptivni prijenos može biti inhibiran NAC-om, što je povezano s njegovim antioksidativnim aktivnostima. Ipak, od tada nije posve razjašnjeno može li NAC utjecati na razine lipidnih hidroperoksida. Horst i suradnici primijetili su da NAC inducira smanjenje metabolita dušikovog oksida i povećava aktivnosti antioksidativnih enzima kao što su GPx i glutathion-S-transferaza u eksperimentalnom modelu štakora, međutim, nije utjecao na razine hidrogen peroksida (231). Primjena NAC-a može zaštititi od ranog povećanja razine lipidnog hiperperoksida porastom količine askorbinske kiseline i smanjenjem ukupnog antioksidativnog kapaciteta u kasnijim fazama (232). U najnovijem istraživanju dokazana je uloga proteina P-p38 kao posrednika u neuropatskoj boli i regeneraciji živaca. Terapija NAC-om kod štakora inducirala je smanjenje ekspresije P-p38 i poboljšala oporavak ishijadičnog živca (233). Prag boli pod utjecajem je metabotropnih glutamatnih receptora skupine II. U astrocitima i stanicama mikroglije, endogena aktivacija presinaptičkih metabotropnih glutamatnih receptora skupine II predstavljanja antiporter sistem xc koji ima ulogu u posredovanju oslobađanja intracelularnog glutamata. Događa se razmjena izvanstaničnog L-cisteina i unutarstaničnog L-glutamata koja utječe na sintezu GSH i opskrbu intracelularnim L-cisteinom (234–236). Bernabucci i suradnici promatrali su ulogu N-acetil cisteina u akutnoj i kroničnoj upalnoj boli. U modelu akutne upalne boli primjena NAC-a izazvala je analgeziju koja je ukinuta primjenom antagonista metabotropnih glutamatnih receptora 2 i 3 i inhibitorom xc sustava. U modelu kronične upalne boli izazvane konstrikcijom ozljedom živca, N-acetil cistein uzrokovao je analgeziju i nakon jednokratne i nakon opetovanih primjena, ali je ponovno analgetski učinak bio prekinut primjenom antagonista metabotropnih glutamatnih receptora. Zaključili su kako je NAC inducirao analgeziju pojačavanjem aktivnosti xc sustava pojačavajući aktivaciju metabotropnih glutamatnih receptora tipa 2 (237). Li i suradnici primijetili su da NAC utječe na neuropatsku bol inhibicijom matriksnih metaloproteinaza (MMP). *In vitro* i *in vivo* istraživanja pokazala su da je NAC potisnuo aktivnost MMP-9 i MMP-2 u animalnim modelima kojima je neuropatska bol izazvana konstrikcijom ozljedom. NAC je također blokirao oslobađanje IL-1 β za koji se smatra da je kritični supstrat matriksnih metaloproteinaza (238). Istraživanje Sozbira i suradnika dokazalo je modulacijski učinak NAC-a na stanice dorzalnog ganglija koje su pokazale niske razine GSH na modelima štakora kojima

je streptozotocinom izazvana dijabetička neuropatija. Autori su sugerirali da proizvodnja štetnih kisikovih radikala inducirana dijabetesom može aktivirati prolazni receptorski potencijal kationskog kanala u neuronima dorzalnih ganglija, što je jedan od mogućih uzroka bolne dijabetičke neuropatije. NAC može regulirati kationski kanal te na taj način pružiti zaštitu od oksidativnog stresa. Primjena NAC-a također je dovela do smanjenih razina lipidne peroksidacije u neuronima dorzalnih ganglija (239). Istraživanje Naika i suradnika pokazalo je učinkovitost intraperitonealne primjene NAC-a u smanjenju hiperalgezije na animalnim modelima (240).

1.4.2. N-acetil cistein i Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest predstavlja destruktivnu neurodegenerativnu bolest koja je u korelaciji s dobi i trenutno ne postoji definitivno liječenje. Simptomi Alzheimerova bolesti karakterizirani su postupnim gubitkom pamćenja koje dovodi do demencije. Pad kognitivnih sposobnosti utječe na ponašanje, govor i vizualno-prostornu percepciju oboljelih. Ugrožene su svakodnevne aktivnosti zbog kojih opada kvaliteta života kako za same pacijente, tako i za njihove bližnje koji o njima brinu. Alzheimerova bolest zahvaća osobe starije životne dobi, što je najvažniji rizični čimbenik, a ostali čimbenici rizika su genetika, epigenetika, prehrana i način života (241). Terapijski pristup usmjeren je na smanjenje amiloidnog β -peptida jer se smatra da povećanje proteina amiloidnog β -peptida uzrokuje oštećenje i smrt neurona. Također je primijećeno da reaktivni kisikovi radikali mogu pridonijeti inicijaciji i progresiji bolesti izazivajući oksidativno oštećenje stanica (242). Mozak i središnji živčani sustav osjetljive su mete za napad reaktivnih kisikovih radikala iz više razloga kao što su visoke koncentracije mitohondrija, niske razine antioksidansa, visoke koncentracije nezasićenih masnih kiselina u bazalnom tkivu koje predstavljaju mete za oksidaciju, visoke potrošnje kisika, prisutnosti metaboličkih puteva koji su ovisni o željezu i stvaranju dušikovog oksida (243–245). Kognitivno oštećenje povezano je sa smrću kolinergičnih neurona smještenih u bazalnom dijelu prednjeg mozga. Nedostatak acetikolina primijećen je u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti kao i disbalans u kolinergičnim markerima kao što su acetilkolinesteraza i kolin acetiltransferaza (246,247). Patofiziologija Alzheimerove bolesti povezana je s amiloidnom kaskadom koja pokazuje porast netopivog amiloidnog proteina koji dovodi do stvaranja izvanstaničnih amiloidnih plakova (248). Daljnji patofiziološki aspekti Alzheimerove bolesti pronađeni su postmortalnim istraživanjima mozga oboljelih, a podrazumijevaju upalne

promjene astrocita i mikroglia stanica, unutarstanične neurofibrilarne čvorove, oksidativni stres i druge neurokemijske i stanične promjene koje dovode do anatomskog i funkcionalnog oštećenja neurotransmiterskih sustava (242,249,250). U stanicama u fiziološkim uvjetima, endogeni antioksidansi i enzimi suzbijaju oštećenja stanica i oksidativni stres. Unatoč tome, visoke razine redoks metalnih iona, nezasićenih lipida, kisika i neučinkoviti antioksidativni sustavi izlažu mozak oksidativnom stresu. Smanjenje u razinama antioksidativnih enzima otkriveno je u Alzheimerovoj bolesti i u blagim kognitivnim oštećenjima mozga, što ih čini podložnijima toksičnim učincima izazvanim A β (251). U Alzheimerovoj bolesti povišene razine proteina, lipida, DNA i RNA oksidacije, disfunkcije i smrt neurona također su karakteristike oksidativnog oštećenja (251,252). N-acetil cistein testiran je kao lijek za Alzheimerovu bolest kao prekursor za proizvodnju GSH (222). U animalnim modelima intraperitonealno primjenom NAC je pokazao zaštitni učinak u borbi protiv hidroksilnih radikala i oksidativnog oštećenja uzrokovanog povećanjem 3-nitro-propionske kiseline. Poboljšanje u učenju i pamćenju primijećeno je kod miševa koji su tretirani NAC-om prije intracerebroventrikularne aplikacije A β (253). N-acetil cistein povećao je razine GSH-a, smanjio razinu acetilkolina i aktivnost acetilkolin transferaze te zaštitio inhibiciju proteina i lipidnu peroksidaciju izazvanu A β (254). U *in vivo* studiji provedenoj na miševima, preventivno i oralno primijenjen NAC smanjuje oksidativno oštećenje neurona, smanjuje oksidaciju proteina i lipida, nitraciju proteina i povećava aktivnost glutathion peroksidaze i glutathion reduktaze (255). Signalizacijski putevi uključeni u signalnu kaskadu apoptoze u stanicama izloženima A β modificirani su promjenom redoks statusa nakon primjene NAC-a (256,257). Za nastanak i progresiju Alzheimerove bolesti vrlo je važna i neuroupalna komponenta. Toksični medijatori upale i slobodni radikali koje oslobađaju astrociti tijekom kronične upalne i oksidativnog oštećenja ubrzavaju aktivaciju mikroglia i neurodegeneraciju (258). Oslobađanje upalnih citokina i aktivacija puta upale u mikroglia stanicama i astrocitima povezana je sa smanjenim količinama intracelularnog GSH-a, koje NAC može povećati (259). NAC potiče i inhibiciju NF- κ B faktora i enzima inducibilne sintaze dušikovog oksida s posljedičnim smanjenjem proizvodnje dušikovog oksida i upalnih citokina (260).

1.4.3. N-acetil cistein i Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest predstavlja neurodegenerativnu bolest koja zahvaća centralni živčani sustav zbog idiopatske degeneracije stanica uključenih u proizvodnju dopamina. Klinički

znakovi Parkinsonove bolesti su rigidnost pri pasivnim pokretima, tremor u mirovanju, bradikinezija i hipokinezija. Posturalna nestabilnost, ortostatska hipotenzija i demencija razvijaju se u naprednijim stadijima bolesti. Trenutno dostupne terapijske opcije fokusirane su na ublažavanje simptoma jer ne postoji definitivni lijek za Parkinsonovu bolest (222). Učinkovita terapija je Levodopom koji djeluje nadomještanjem gubitka dopamina, iako nuspojave poput motoričkih fluktuacija i diskinezija ograničavaju njegovu uporabu (261). Smatra se da je uzrok bolesti multifaktorijalan, da genetski i okolišni čimbenici djeluju na genotip zajedno sa starenjem koji je važan čimbenik rizika za napredovanje Parkinsonove bolesti (262). Smanjenje antioksidativne aktivnosti i oštećenje mitohondrija povezani su s ubrzanim starenjem, a u supstanciji nigri bolesnika s početnom fazom Parkinsonove bolesti pronađene su smanjene razine GSH-a koje doprinose morfološkom oštećenju mitohondrija kroz djelovanje štetnih kisikovih radikala (263–265). Nakupljanju toksičnih tvari poput α -sinukleina, koje pridonose razvoju Parkinsonove bolesti, pogoduje stanje oksidativnog stresa i omogućuje im oksidativno vezanje na dopamin (266,267). Uzimajući u obzir oksidativna oštećenja, neki antioksidativni spojevi korišteni su u istraživanjima za liječenje Parkinsonove bolesti. Cilj istraživanja bio je održati ili povećati razine GSH-a. Primjena GSH-a kao lijeka u terapiji Parkinsonove bolesti pokazala je ograničenja u tome što je bila potrebna vrlo visoka doza kako bi se postigle terapijski učinkovite razine zbog kratkog poluživotnog vijeka u ljudskoj plazmi te nedovoljnoj sposobnosti prodiranja kroz stanične membrane. Ograničavajući čimbenik uključen u brzinu sinteze GSH-a bila je stanična dostupnost cisteina (268–270). N-acetil cistein zahvaljujući svojim kemijskim svojstvima može imati veliku ulogu u liječenju Parkinsonove bolesti osiguravajući dovoljne količine cisteina kojima on djeluje kao prekursor za proizvodnju GSH-a i stimulira enzime uključene u regeneraciju GSH. NAC prolazi krvno moždanu barijeru i sudjeluje u zaštiti moždanih mitohondrija i suzbijanju opadanja kognitivnih sposobnosti koje nastaje kao posljedica starosti potaknuta oksidativnim promjenama u animalnim modelima (265,271,272). Studije provedene na uzgojenim ljudskim kortikalnim neuronima istaknule su da NAC može štititi od programirane stanične smrti (273) i u sinaptičkim mitohondrijskim pripravcima starih miševa. NAC može pojačati specifičnu aktivnost kompleksa IV u mitohondrijima koji je centar mitohondrijske oksidativne aktivnosti (265,274). Prednosti N-acetil cisteina podrazumijevaju povećane razine GSH-a u mozgu miševa (254,274,275), smanjenje oksidativnog oštećenja (276), povećanje sinaptičkih i nesinaptičkih veza u mozgu (272,274) i povećanje ekspresije mitohondrijskom kompleksa I koji smanjuje staničnu smrt (273,277). Inhibicija kompleksa I uzrokovana dugotrajnim

smanjenim razinama GSH-a može biti reverzibilna ako se povećaju razine GSH-a, što ukazuje na to da bi terapija usmjerena na očuvanje količine GSH-a u dopaminergičkim neuronima mogla biti djelotvorna u liječenju Parkinsonove bolesti. NAC može ponovno uspostaviti gubitak aktivnosti kompleksa I što je uočeno u *in vitro* studijama (272,278). U animalnoj studiji na modelima miševa, NAC je pokazao zaštitne učinke protiv oštećenja dopaminergičkih završetaka povezanih s prekomjernom ekspresijom α -sinukleina, kao i povećane razine GSH-a u supstanciji nigri (279). Potencijalna aktivnost NAC-a u suzbijanju programirane stanične smrti u postmitotskim stanicama i oligodendrocitima istaknuta je u *in vitro* pokusima, a vjerojatno je da NAC može djelovati *in vivo* sprječavajući povećanje štetnih kisikovih radikala i varijacije u strukturi i funkciji mitohondrija koje predstavljaju početne faze apoptoze stanica (273,280). NAC je utjecao i na signalizaciju NF- κ B u mozgu miševa, što pokazuje povećano citoplazmatsko zadržavanje NF- κ B koje je spriječilo njegovo djelovanje kao faktora transkripcije u jezgri (279). Djelovanje NAC-a povezano je i sa smanjenom aktivnošću NF- κ B čija povećana aktivnost pridonosi nastanku bolesti (281,282). NAC inhibira programiranu staničnu smrt induciranu TNF- α i pomoću zaštite integriteta i funkcije mitohondrija u ljudskim neuronskim stanicama djelomičnim sprječavanjem depolarizacije membrana koju stvara citokin TNF- α (273,283).

1.4.4. NAC i psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski poremećaji imaju multifaktorijalnu etiologiju koja uključuje upalne procese, transport glutamata, oksidativni stres, mitohondrijalnu funkciju, apoptozu, dopaminske putove itd. (37). S obzirom na to da N-acetil cistein sudjeluje u većini tih putova, objavljen je velik broj kliničkih studija koje su pratile učinak NAC-a kao dodatnog liječenja za niz različitih psihijatrijskih poremećaja (depresija, bipolarni poremećaj, shizofrenija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, različiti oblici ovisnosti, patološko kockanje itd.) (38–40). U većini slučajeva, NAC je imao pozitivan učinak u kliničkoj primjeni.

2. CILJEVI I HIPOTEZA

Cilj istraživanja je bio ispitati učinkovitost N-acetil cisteina u terapiji sindroma pekućih usta temeljem nalaza numeričke ljestvice boli (NPRS) (eng. *Numeric Pain Rating Scale*) i utjecaj terapije N-acetil cisteinom na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem pomoću odgovora na hrvatsku inačicu upitnika o kvaliteti života povezanom s oralnim zdravljem OHIP-14 u usporedbi s placebom.

Hipoteza ovog istraživanja je da je terapija N-acetil cisteinom značajno djelotvornija od placeba u ublažavanju simptoma smetnje i pečenja i poboljšanju kvalitete života povezane s oralnim zdravljem kod pacijenata sa sindromom pekućih usta.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Odobrenje Etičkog povjerenstva

Provedbu istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Doma zdravlja Osječko-baranjske županije. Svi ispitanici prilikom postavljanja dijagnoze dobili su pismene informacije o sindromu pekućih usta koje je napisao prof. dr. sc. Ivan Alajbeg, dr. med. dent., specijalist oralne patologije na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, a prilikom uključivanja u istraživanje i pismene informacije "Informacije za ispitanike" o istraživanju. Osim pismenim putem, svi ispitanici bili su i usmeno upoznati o naravi, svrsi i rizicima istraživanja. Svi sudionici istraživanja potpisali su "Informirani pristanak" kojim su pristali biti sudionici istraživanja.

3.2. Odabir ispitanika

Ispitanici u istraživanju bili su pacijenti Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu i pacijenti u specijalističkoj ordinaciji oralne medicine, dr. med. dent. Miroslava Sikore, spec. oralne patologije, u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije, kojima je postavljena dijagnoza pekućih usta prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, a koji su odgovarali uključenim kriterijima, a nisu imali prisutan ni jedan od isključnih kriterija. Ispitanicima je nakon pojašnjenja istraživanja uzeta detaljna anamneza, proveden ekstraoralni i intraoralni klinički pregled i dan "Informirani pristanak". S obzirom da kod jednog dijela pacijenata već nakon prvog pregleda nastupi olakšanje prilikom postavljanja dijagnoze i dobivanja detaljnih informacija o njoj te dalje normalno funkcioniraju bez traženja daljnje terapije, u istraživanje su uključeni samo pacijenti koji su od ranije znali svoju dijagnozu, a i dalje su tražili rješenje za olakšanje tegoba. S obzirom da su žene i do nekoliko puta češće zahvaćene ovom dijagnozom, radi veće homogenosti uzorka, uključene su samo ženske pacijentice.

Uključni kriteriji:

- punoljetne pacijentice starije od 18 godina
- simptomi pečenja i žarenja sluznice koji perzistiraju duže od 3 mjeseca
- uredan nalaz oralne sluznice bez patoloških promjena
- od ranije postavljena dijagnoza sindroma pekućih usta

Isključni kriteriji:

- manjak serumskog željeza
- manjak vitamina B
- trudnice, dojilje i žene koje planiraju trudnoću
- aktivni ulkus želuca ili dvanaesnika
- pacijenti s novodijagnosticiranim sindromom pekućih usta

3.3. Protokol istraživanja

3.3.1. Oblik istraživanja

Istraživanje je provedeno kao dvostruko slijepa randomizirana studija, u kojoj ni istraživač ni pacijent nisu znali u kojoj je pacijent skupini do očitavanja rezultata s ciljem procjene učinkovitosti N-acetil cisteina kao terapije sindroma pekućih usta. Medicinska sestra sa Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu šifrirala je neoznačene bočice s kapsulama NAC i placeba.

3.3.2. Postupci s ispitanicima

U istraživanje je uključeno sveukupno 80 pacijenata nasumično raspoređenih u terapijsku i kontrolnu skupinu tako da je u svakoj bilo 40 pacijenata. N-acetil cistein i placebo su nabavljeni putem lokalne ljekarne u Zagrebu, zapakirani u jednake i neoznačene, numerirane bočice bijelog neprozirnog pakiranja i bijele neprozirne kapsule kako im se izgled ne bi mogao razlikovati. Numerička šifra otvorena je na kraju istraživanja prije statističke obrade rezultata.

Terapijsku skupinu činilo je 40 nasumično odabranih pacijenata koji su uzimali N-acetil cistein u dozi od 1200 miligrama (mg) podijeljenu u dvije kapsule po 600 mg dva puta dnevno, po jednu kapsulu ujutro uz doručak i navečer nakon večere. U kontrolnoj skupini bilo je 40 pacijenata koji su dobivali placebo kapsule u kojima se nalazio škrob. Svi ispitanici su pri prvom i drugom dolasku odgovorili na hrvatsku inačicu OHIP 14 upitnika kojim se mjerila kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem, prilagođen za žarenje usne šupljine te su pomoću numeričke ljestvice za ocjenjivanje boli, NPRS ljestvice, odredili intenzitet simptoma posebno za pečenje i posebno za smetnju, tj. iritaciju tegobama. Numerička ljestvica za ocjenjivanje boli (NPRS) određuje se u rasponu od 0 do 10 (0 = bez simptoma, 10 = najgori mogući

simptomi). Nakon dva mjeseca ispitanici su pozvani na kontrolni pregled gdje su ponovno ispunili OHIP-14 upitnik i NPRS ljestvicu koja se odnosila na intenzitet pečenja i smetnje. Sva pitanja odnosila su se na period u posljednjih mjesec dana.

U hrvatskoj verziji OHIP-14 upitnika ispitanici su pomoću četrnaest pitanja ocijenili koliko su često imali problema s ustima u zadnjih mjesec dana na skali (Likertova skala) od 0-4 (0 – nikad, 1 – gotovo nikad, 2 – ponekad, 3 – često, 4 – uvijek) (284).

OHIP-CRO14:

1. Jeste li imali ili imate poteškoća pri izgovaranju riječi zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
2. Jeste li osjetili ili osjećate neugodan okus zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
3. Jeste li imali ili imate jake bolove/pečenje u ustima?
4. Je li vam bilo ili vam je nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
5. Jeste li razmišljali o vašim ustima?
6. Osjećate li tjeskobu zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
7. Smatrate li da vam je prehrana nezadovoljavajuća zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
8. Jeste li morali prekidati obrok zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
9. Je li vam se teže opustiti zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
10. Jeste li se osjetili imalo neugodno zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
11. Jeste li bili razdražljivi prema drugima zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
12. Jeste li imali problema u obavljanju svakodnevnih poslova zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
13. Smatrate li da vam život pruža manje zadovoljstva zbog problema sa žarenjem usne šupljine?
14. Je li vam se dogodilo da uopće ne funkcionirate zbog problema sa žarenjem usne šupljine?

Pacijenti su usmeno ispitani u vezi NPRS ljestvice koja se odnosila na dvije vrijednosti: intenzitet pečenja i intenzitet smetnje izazvane pečenjem. NPRS ljestvica određuje se u rasponu od 0 do 10, pri čemu 0 predstavlja izostanak pečenja i smetnje, a 10 najjače moguće pečenje i najveću moguću smetnju subjektivnom procjenom.

3.3.3. Statistička obrada podataka

Veličina uzorka određena je u MedCalc23 statističkom softveru uz pomoć izračuna statističke snage testa od 80 % na razini značajnosti $\alpha = 0,05$, na temelju rada Palacios-Sanchez i sur. (94), uz pretpostavljen pozitivan odgovor od 64 % u ispitnoj grupi te 28 % u placebo grupi. Prema rezultatima njihove studije, izračunato je da je za postizanje navedene snaga testa potrebno minimalno 28 ispitanika u svakoj skupini. Zbog mogućeg odustajanja, broj ispitanika u svakoj skupini povećan je na 40.

Za obradu rezultata korišten je MedCalc23 statistički softver. Razlika između NPRS i OHIP-14 vrijednosti prije i poslije terapije testirana je Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova (signed-rank testom) za dva povezana uzorka. Redukcija postotka NPRS i OHIP-14 rezultata između grupa izračunata je Mann-Whitneyevim testom. Za sve testove odabrana je razina značajnosti od 0,05 ($p < 0,05$).

4. REZULTATI

4.1. Demografski podaci ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovalo je 80 ispitanica koje su bile nasumično podijeljene u dvije skupine s jednakim brojem ispitanica. Istraživanje su završile 72 ispitanice. Nakon otvaranja numeričkog koda po završetku istraživanja otkriveno je kojih je 40 pacijentica činilo terapijsku skupinu (grupa 1) koja je primala N-acetil cistein u dozi od 1200 mg dnevno, a kojih je 40 pacijentica činilo kontrolnu skupinu (grupa 2) koja je primala placebo kapsule škroba. Šest ispitanica odustalo je u placebo skupini, a dvije ispitanice u terapijskoj, ispitivanoj skupini. Od dvije ispitanice koje su odustale u terapijskoj skupini, jedna je navela da je zaboravila uzimati tablete, a druga da već “pije previše lijekova”. Od šest ispitanica koje su odustale u placebo skupini, tri su zaboravile piti lijek, a tri su navele smetnje u želucu. Nije bilo značajne razlike u prijavljenim nuspojavama među skupinama (Fisherov egzaktni test, $p=0,14$).

Ispitivana i kontrolna skupina bile su dobro uparene s obzirom na dob. Medijan dobi terapijske grupe je 69 godina, najmanja dob ispitanika bila je 44 godine, a najviša 93 godine. Kontrolnu grupu činili su ispitanici čiji je medijan dobi bio 74 godine, najniža dob 38 godina, a najviša 96 godina. Dob nije bila normalno distribuirana (Kolmogorov Smirnov test). Nije bilo statistički značajne razlike u dobi ispitanika između dviju grupa (Tablica 2., Mann Whitneyev test, $P = 0,107$).

Tablica 2. Usporedba ispitivane i kontrolne grupe po medijanu dobi i najniža i najviša dob po grupi

	Minimalna dob	Maksimalna dob	Medijan dobi	P
Grupa 1	44	93	69	0,107
Grupa 2	38	96	74	

4.2. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem

Cilj istraživanja bio je ispitati učinkovitost N-acetil cisteina u terapiji sindroma pekućih usta temeljem nalaza OHIP-14 upitnika povezanog s utjecajem oralnog zdravlja na kvalitetu života.

Statističkom analizom rezultata istraživanja dokazano je su značajno niže vrijednosti OHIP-14 upitnika u obje skupine. Značajnije je bolji utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života ispitanika, kako u terapijskoj skupini (medijan 13 u odnosu na 20,5), tako i u placebo skupini (medijan 11 u odnosu na 24). Najniža vrijednost OHIP-14 upitnika u grupi 1 ispitanika bila je 14, a najviša 26 prije početka istraživanja. Najniža vrijednost OHIP-14 ispitanika bila je 9, a najviša 19 u grupi 1 nakon provedene terapije N-acetil cisteinom. U grupi 2 najniža vrijednost OHIP 14 upitnika prije istraživanja bila je 21, a najviša 33, dok je nakon provedenog istraživanja najniža vrijednost bila 7, a najviša 20 (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 3.). Standardizirani efekt veličine u prvoj skupini bio je 0,7, a u drugoj 0,9. Obje skupine imale su snažan pozitivan učinak, a terapija u grupi 2 čak je pokazala i nešto jači učinak, no nije bilo statistički značajne razlike između dviju grupa.

Tablica 3. Razlike u ocjeni utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života (OHIP-14) nakon provedene terapije ispitanika koji su dobili N-acetil cistein i ispitanika koji su dobili placebo

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P^*	Standar dizirani efekt veličine
	1. posjet	2. posjet				
OHIP-14						
Grupa 1 (38)	20,5 (14 – 26)	13 (9 – 19)	-6	-8 do -4	< 0,001	0,7
Grupa 2 (34)	24 (21 – 33)	11 (7 – 20)	-10,5	-14,5 do -6,5	< 0,001	0,9

*Wilcoxonov test

4.3. Pečenje

Cilj istraživanja bio je ispitati učinkovitost N-acetil cisteina u terapiji sindroma pekućih usta temeljem nalaza numeričke ljestvice, posebno za pečenje i smetnju.

Rezultati NPRS ljestvice za pečenje nakon provedenog istraživanja značajno su niži u obje skupine ispitanika (Wilcoxonov test, $P < 0,001$). Pečenje se smanjilo u grupi 1 ispitanika (medijan 4 u drugoj posjeti u odnosu na 6 u prvoj posjeti), te u grupi 2 (medijan 4 u odnosu na 7 pri prvoj posjeti) za dvije vrijednosti. Najniža zabilježena ocjena pečenja u grupi 1 prije početka istraživanja bila je 5, a najviša 8. Najniža ocjena pečenja nakon provedene terapije po završetku istraživanja bila je 3, a najviša 5 u grupi 1. U grupi 2, najniža zabilježena ocjena prije početka istraživanja za pečenje je bila 5, a najviša 8. Nakon završetka istraživanja najniža ocjena pečenja bila je 3, a najviša 5 (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 4.).

Tablica 4. Razlike u ocjeni NPRS ljestvice pečenja nakon provedene terapije ispitanika koji su dobili N-acetil cistein i ispitanika koji su dobili placebo

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	1. posjet	2. posjet			
NPRS ljestvica - pečenje					
Grupa 1 (38)	6 (5 – 8)	4 (3 – 5)	-2	-2,5 do -1,5	< 0,001
Grupa 2 (34)	7 (5 – 8)	4 (3 – 5)	-2	-3 do -1,5	< 0,001

*Wilcoxonov test

4.4. Smetnje

Rezultati NPRS ljestvice za smetnje nakon provedenog istraživanja značajno su niži u obje skupine ispitanika (Wilcoxonov test, $P < 0,001$). Pečenje se smanjilo u grupi 1 ispitanika (medijan 4 u drugoj posjeti u odnosu na 7 u prvoj posjeti) te u grupi 2 (medijan 4 u odnosu na 7 pri prvoj posjeti) za dvije i pol vrijednosti. Najniža zabilježena ocjena smetnje u grupi 1 prije početka istraživanja bila je 5, a najviša 8. Najniža ocjena smetnje nakon provedene terapije po završetku istraživanja bila je 3, a najviša 6 u grupi 1. U grupi 2, najniža zabilježena ocjena prije početka istraživanja za pečenje je bila 6, a najviša 8. Nakon završetka istraživanja najniža ocjena pečenja bila je 2, a najviša 5 (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.).

Tablica 5. Razlike u ocjeni NPRS ljestvice smetnje nakon provedene terapije ispitanika koji su dobili N-acetil cistein i ispitanika koji su dobili placebo

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	1. posjet	2. posjet			
NPRS ljestvica - smetnje					
Grupa 1 (38)	7 (5 – 8)	4 (3 – 6)	-2,5	-3 do -1,5	< 0,001
Grupa 2 (34)	7 (6 – 8)	4 (2 – 5)	-2,5	-3,5 do -1,5	< 0,001

*Wilcoxonov test

5. RASPRAVA

Sindrom pekućih usta je kronično bolno stanje usne šupljine koje pretežito zahvaća područje sluznice jezika, a pogađa žene u perimenopauzi i postmenopauzi (285,286). Zbog složene etiologije i nejasne patogeneze sindroma pekućih usta još uvijek ne postoji standardizirana terapija koja bi odgovarala svim pacijentima, što liječenje sindroma pekućih usta pretvara u izazov za terapeuta (285). Nove teorije navode neurološke, endokrinološke, psihološke i sustavne poremećaje te lokalne iritacije kao razlog nastanka sindroma pekućih usta. Pacijenti koji boluju od sindroma pekućih usta često pate od stresnih poremećaja te imaju smanjenu kvalitetu života (287–291). Većina metoda liječenja sindroma pekućih usta fokusira se na ublažavanje kliničkih simptoma, odnosno olakšavanje osjećaja pečenja i boli u ustima, regeneraciju živčanih vlakana, nadomještanje deficita u nutrijentima i endokrinog disbalansa te pružanju psihološke podrške i pomoći. Terapijske metode podrazumijevaju lokalne i sustavne lijekove, tj. preparate i lijekove za ispiranje usne šupljine i lokalnu primjenu, antiepileptike i antidepressivne lijekove, tretmane laserom i kombinaciju navedenih (291).

Reaktivni kisikovi spojevi u normalnim fiziološkim uvjetima od ključnog su značaja za razne stanične procese poput diferencijacije, proliferacije, rasta i apoptoze stanica. Međutim, kada su u suvišku mogu izazvati oštećenje staničnih struktura, uključujući lipide, proteine i nukleinske kiseline uzrokujući stanje oksidativnog stresa. Oksidativni stres podrazumijeva prekomjernu razinu reaktivnih kisikovih spojeva, a danas se vjeruje kako su mnoga kronična bolna stanja povezana s oksidativnim stresom (191,194). N-acetil cistein nakon oralne primjene sintetizira se u glutation koji je snažan antioksidans za koji se vjeruje da njegov nedostatak uzrokuje perifernu neuropatiju (292–296). Glutathion ima jaka antioksidativna i protuupalna svojstva kojima reducira oksidativni stres koji djeluje na nastanak, ali i progresiju kronične boli i upalnih stanja (191).

U ovom istraživanju cilj je bio ispitati učinkovitost N-acetil cisteina kao jedne od mogućih terapijskih opcija za liječenje sindroma pekućih usta, u usporedbi s placebom. U istraživanje su bili uključeni pacijenti s dijagnozom sindroma pekućih usta koji su od ranije imali postavljenu dijagnozu. Terapiju su uzimali dva mjeseca, nakon čega su ponovno ispunili OHIP-14 upitnik i NPRS ljestvicu smetnje i pečenja nakon terapije. Obje grupe pokazale su statistički značajne rezultate. U obje grupe došlo je do značajnog poboljšanja kvalitete života povezane s oralnim zdravljem, kao i do smanjenja pečenja i smetnji prema NPRS ljestvici. Između grupa nije bilo statistički značajne razlike. Do sada u literaturi nije bilo objavljeno istraživanje ispitivanja učinkovitosti primjene N-acetil cisteina kao terapije sindroma pekućih usta u usporedbi s placebom.

Jedino dosad objavljeno istraživanje koje je evaluiralo djelotvornost N-acetil cisteina u terapiji sindroma pekućih usta, ali ne u usporedbi s placebom, je istraživanje Hana i suradnika. Istraživanje Hana i suradnika provedeno je u Koreji, a obuhvaćalo je 160 ispitanika sa sindromom pekućih usta. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine: prva skupina primala je N-acetil cistein u dozi od 200 miligrama dvaput dnevno, što čini ukupnu dozu od 400 mg dnevno, druga skupina je bila kontrolna skupina koja je primala klonazepam u dozi od 0,5 mg dnevno i treća skupina primala je kombiniranu terapiju N-acetil cisteinom u dozi od 200 mg i 0,25 mg klonazepama dnevno kroz osam tjedana. Istraživanje je provodio samo jedan liječnik, pri čemu su rezultati evaluirani pomoću VAS ljestvice i korejske inačice OHIP-14 upitnika. Sve grupe pokazale su statistički značajno smanjenje simptoma na VAS ljestvici i poboljšanu kvalitetu života putem OHIP-14 upitnika. Treća grupa koja je primala kombiniranu terapiju pokazala je superiornije rezultate u odnosu na monoterapiju koju su primale preostale dvije grupe, sa statistički značajnom razlikom na VAS ljestvici i OHIP-14 upitniku u odnosu na drugu grupu koja je primala monoterapiju klonazepamom i značajnom razlikom u odnosu na OHIP-14 upitnik, ali ne i VAS ljestvicu prve grupe, koja je primala monoterapiju N-acetil cisteinom (297). Nijedna grupa pacijenata u ovom istraživanju nije primala placebo.

NAC nije jedini antioksidans čija je djelotvornost ispitivana u terapiji sindroma pekućih usta. Alfa lipoična kiselina snažan je antioksidans koji se prirodno proizvodi u tijelu, ali se može naći i u raznim namirnicama (298). Godinama se koristi u liječenju dijabetičke neuropatije i komplikacija radioterapije, a od nedavno se istražuje njezin utjecaj kao mogućeg inhibitora HIV-a (93,299). Alfa lipoična kiselina topiva je u mastima i vodi, zbog čega ima izvrsnu bioraspoloživost. Nakon što uđe u stanicu, razgrađuje se u dihidrofilnu kiselinu koja je još jači neutralizator slobodnih kisikovih radikala (300,301). Ona djeluje na način da regenerira i pojačava djelovanje drugih antioksidansa poput vitamina C i E, ali i uklanja već nastale reaktivne kisikove radikale (298,302). Alfa lipoična kiselina također djeluje i kao koenzim u proizvodnji energije, potiče proizvodnju faktora rasta živčanog tkiva i poboljšava metabolizam glukoze (298,303). Podiže razinu staničnog glutationa, antioksidansa za kojeg se smatra da pri njegovim niskom koncentracijama može doći do oksidativnog stresa, upale i oštećenja živčanog tkiva koji posljedično vode u perifernu neuropatiju (304,305). Animalna istraživanja pokazala su da suplementacija alfa lipoičnom kiselinom dovodi do značajnog poboljšanja u brzini provođenja živčanih impulsa (301). Obzirom na pretpostavke kako bi i sindrom pekućih usta mogao biti neuropatske etiologije, alfa lipoična kiselina razmatra se kao moguća terapija (93).

Palacios-Sánchez i suradnici 2015. godine proveli su dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano istraživanje na pacijentima sa sindromom pekućih usta. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine, od kojih je jedna skupina primala alfa lipoičnu kiselinu u dozi od 600 miligrama dnevno tijekom dva mjeseca, dok je druga skupina ispitanika primala placebo kako bi se procijenila učinkovitost alfa lipoične kiseline u terapiji sindroma pekućih usta i odredila statistička značajnost varijabli ishoda. Poboljšanje je navelo 64 % pacijenata u terapijskoj skupini uz 68,75 % pacijenata koji su prijavili održivost poboljšanja mjesec dana nakon terapije. Nadalje, 27,6 % pacijenata u placebo skupini također je prijavilo poboljšanje simptoma (94). Dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano istraživanje Femiana i Scully 2001. godine obuhvaćalo je 60 ispitanika koji su bili podijeljeni u dvije grupe. Terapijska grupa primala je alfa lipoičnu kiselinu u dozi od 200 mg oralno tri puta dnevno, dok je kontrolna grupa primala placebo, celulozni škrob, također tri puta dnevno tijekom dva mjeseca. Čak 97 % pacijenata izjavilo je da osjeti poboljšanje u terapijskoj skupini, dok je svega 40 % pacijenata osjetilo poboljšanje u kontrolnoj skupini. Nadalje, 73 % pacijenata u terapijskoj skupini na kontrolnom pregledu nakon godinu dana prijavilo je održivost postignutih rezultata (93).

Neki rezultati iz literature koji su evaluirali učinkovitost alfa lipoične kiseline pokazali su, kao i naši, podjednaku učinkovitost u usporedbi s placebom. Cavalcanti i suradnici objavili su 2009. godine rezultate dvostruko slijepog randomiziranog kontroliranog istraživanja u kojem su ispitanici podijeljeni u dvije skupine, terapijsku skupinu koja je primala 200 mg alfa lipoične kiseline dnevno i kontrolnu skupinu koja je primala 100 mg celuloznog škroba dnevno, odnosno placebo. Istraživanje je provedeno u dva ciklusa, s periodom od 20 dana između svakog ciklusa. U drugom ciklusu grupe su zamijenjene te su pacijenti koji su u prvom ciklusu primali alfa lipoičnu kiselinu u drugom dobili placebo i obratno. Rezultati istraživanja pokazali su kako nema statistički značajne razlike u primjeni alfa lipoične kiseline u odnosu na placebo u terapiji sindroma pekućih usta (306). Lopez-Jornet i suradnici proveli su istraživanje 2009. godine s ciljem procjene učinkovitosti alfa lipoične kiseline u liječenju sindroma pekućih usta. Istraživanje je provedeno kao dvostruko slijepa studija, u kojoj su pacijenti podijeljeni na terapijsku skupinu koja je primala 800 mg dnevno alfa lipoične kiseline i kontrolnu skupinu koja je primala placebo kroz osam tjedana. Rezultati su zabilježeni VAS ljestvicom prije i po završetku terapije. Nisu dokazane statističke značajne razlike između terapijske skupine koja je primala ALA-u i kontrolne skupine koja je primala placebo (96). Carbone i suradnici 2009. godine proveli su dvostruko slijepo istraživanje na 66 pacijenata koji boluju od sindroma

pekućih usta. Pacijenti su bili podijeljeni u tri skupine nasumično. A skupina primala je 400 mg alfa lipoične kiseline uz dodatak vitamina C, E, kompleksa vitamina B i folne kiseline, grupa B primala je alfa lipoičnu kiselinu u dozi od 400 mg dnevno bez dodataka vitamina, dok je C grupa bila kontrolna placebo grupa. Ispitanici su terapiju uzimali tijekom osam tjedana, a rezultati su evaluirani uz pomoć VAS ljestvice i McGillovog upitnika na početku terapije, nakon 2, 4, 8 i 16 tjedana. Sve tri grupe imale su značajno poboljšanje simptoma, ali nije uočena statistički značajna razlika između terapijskih i kontrolne skupine ispitanika (95).

Naše istraživanje prvo je istraživanje provedeno na pacijentima sa sindromom pekućih usta koje je evaluiralo učinkovitost NAC-a u usporedbi s placebo. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje praćenih parametara u obje grupe, ali NAC se nije pokazao djelotvornijim od placeba. Placebo efekt je fenomen koji se povezuje s različitim bolestima i terapijskim modalitetima. Dokazi iz različitih metodoloških pristupa pokazali su da je placebo učinak stvaran i da je placebo analgezija regulirana endogenim opioidnim mehanizmom (307). Placebo učinak ovisi o brojnim čimbenicima, od psihosocijalnog konteksta u kojem se terapija primjenjuje do karakteristika same osobe (pozitivno očekivanje, uvjerenje itd.). Brojni dokazi iz literature govore u prilog tome da placebo nije samo inertna tvar bez ikakvog učinka već da neurobiološki i psihosocijalni kontekst tvore koncept primjenjiv na gotovo sve bolesti (308). Rezultati iz literature pokazuju da je pozitivan odgovor na placebo čest u studijama koje ispituju učinkovitost liječenja sindroma pekućih usta (309). Ovi rezultati također sugeriraju da se moraju uzeti u obzir psihološki čimbenici povezani sa SPU-om.

Pregledni rad Kuten-Shorera i sur. (309) uključio je 12 randomiziranih kliničkih istraživanja koje su evaluirale učinkovitost liječenja sindroma pekućih usta. Od tih 12, kod deset studija zabilježen je pozitivan odgovor na liječenje, od čega je i na placebo primijećen pozitivan odgovor u čak šest studija (6/10, 60%). Pozitivan odgovor na placebo varirao je, prema njihovim podacima, od 15-74%. Prosječni odgovor na placebo kao udio odgovora na lijek u svih deset studija bio je 72%, što ukazuje na snažan odgovor na placebo. Kod čak tri studije placebo je bio jednako učinkovit kao i aktivni lijek. Cavalvanti i Silveira (306) evaluirali su učinkovitost sustavno unešene alfa-lipoične kiseline (ALA) u usporedbi s celuloznim škrobom. Carbone i sur. (95) ispitivali su učinkovitost sustavno unešene ALA, ALA u kombinaciji s multivitaminima i placeba koji je sadržavao celulozu. Oba istraživanja pokazala su statistički značajno poboljšanje simptoma u obje tj.sve tri grupe prilikom čega nije nađena razlika u učinkovitosti aktivnog lijeka i placeba. Treće spomenuto istraživanje evaluiralo je učinkovitost

antidepresiva trazodona za liječenje sindroma pekućih usta, u usporedbi s placebom (70). Placebo grupa pokazala je statistički značajno poboljšanje koje se nije razlikovalo od grupe koja je dobivala aktivnu tvar.

Autori ranije spomenutog preglednog rada također su naveli da ne navode svi objavljeni radovi sastav placeba te da ni formulacije placeba koje se koriste nisu jedinstvene (309). Kao glavni sastojci navode se škrob, celuloza ili laktoza monohidrat, a kao placebo otopina za usnu šupljinu koristila se borna kiselina. Također, kod nekih autora nema podataka o trajnosti rezultata. Autori su preporučili da se u buduća istraživanja uključi i period praćenja trajnosti rezultata u trajanju od barem dva mjeseca.

S obzirom na visoku djelotvornost placeba u dosadašnjim istraživanjima terapije SPU-a i s obzirom na ograničenja subjektivne procjene ishoda putem samoprocjene pacijenta u slučaju SPU-a, također su predložili da se u buduća istraživanja uvrsti grupa pacijenata koja neće uopće dobivati terapiju (309). Na taj način omogućilo bi se razlučivanje dolazi li do poboljšanja simptoma uslijed samog tijeka bolesti i pravog placebo učinka. Naše istraživanje nije uključilo grupu koja nije dobivala nikakav tretman, ali su svi pacijenti bili od ranije dijagnosticirani i detaljno informirani o stanju, nakon čega nisu dobili neku drugu određenu terapiju. Kod jednog dijela pacijenata ipak dolazi do određenog olakšanja tegoba nakon što saznaju detalje o svojoj dijagnozi i ne zahtijevaju drugi oblik liječenja. Na ovaj način željeli smo isključiti placebo učinak same informacije o stanju i razgovora s pacijentom na intenzitet tegoba što je u skladu s ovom preporukom.

Rezultati preglednog rada koji je uzeo u obzir istraživanja koja su evaluirala učinkovitost liječenja boli preparatima koji se po definiciji ne ubrajaju u lijekove, uglavnom propisanih kao integrativnih lijekova u liječenju boli (uključujući posebno kronične postoperativne boli i kronične boli u leđima nakon akutnih epizoda) pokazali su da neki od tih preparata imaju dobar potencijal za kliničku primjenu (310). Konkretno, autori su uzeli u obzir istraživanja vitamina B skupine, vitamina C, vitamina D, alfa lipoične kiseline (ALA), N-acetilcisteina, acetil L-karnitina, kurkumina, *boswellia serrata*, magnezija, koenzima Q10 i palmitoiletanolamida. Čini se da kombinacije nekoliko njih mogu djelovati na velik broj puteva povezanih s boli te se mogu koristiti u kombinaciji s tradicionalnim lijekovima protiv bolova kako bi se produžilo trajanje učinka i smanjile doze. Pozitivne rezultate u liječenju boli pokazale su kombinacija kompleksa vitamina B i gabapentina za kroničnu postoperativnu bol, uključujući neuropatsku bol; kompleks vitamina B plus diklofenak protiv bolova u donjem dijelu leđa, a također i u

kombinaciji s gabapentinom, te ALA za sindrom pekućih usta. Autori su zaključili da su potrebne kontrolirane neovisne kliničke studije koje potvrđuju učinak ovih preparata i kombinacija.

Više objavljenih studija koje su evaluirale učinkovitost liječenja neuropatske boli navelo je bolje rezultate kada su kombinirali više lijekova u manjim dozama, nego samostalne terapije u većim dozama (npr. pregabalin i lidokain, nortriptilin i gabapentin, morfin i gabapentin, oksikodon i gabapentin) (162,168–170). Možda bi buduća istraživanja na pacijentima sa SPU-om imala bolje rezultate u grupi koja bi npr. dobivala kombinaciju NAC i gabapentina.

Pregabalin i gabapentin pripadaju antikonvulzivima, ali ih se kroz proteklo desetljeće počelo koristiti za liječenje bolnih stanja (311). Preporučuju se za liječenje neuropatske boli kod odraslih, iako su svoju uporabu našli i pri liječenju boli u križima, išijasa i migrene (312–315). Gabapentinoidi vežu se na α 2-delta podjedinicu kalcijevih kanala što smanjuje otpuštanje glutamata i noradrenalina te na taj način postižu antikonvulzivni, anksiolitički i analgetski učinak (312). Zbog dobre topivosti u mastima, lako se prenosi i iskorištava u središnjem živčanom sustavu (316). Zajedničko djelovanje gabapentina i alfa lipoične kiseline na sindrom pekućih usta istražili su 2011. godine López-D'alessandro i Escovich na 120 ispitanika koje su podijelili u četiri skupine. Prva skupina uzimala je alfa lipoičnu kiselinu u dozi od 600 mg dnevno, druga skupina uzimala je 300 mg gabapentina dnevno, treća skupina kombinaciju alfa lipoične kiseline i gabapentina, dok je četvrta skupina bila kontrolna skupina koja je primala placebo, odnosno celulozni škrob. Istraživanje je provedeno kao dvostruko slijepo, a trajalo je dva mjeseca. Svih 120 ispitanika završilo je istraživanje, a najbolje rezultate imala je treća skupina koja je primala kombiniranu terapiju, s čak 70 % ispitanika koji su prijavili reduciranje simptoma. U odnosu na placebo skupinu smanjenje simptoma pečenja bilo je 13,2 puta veće u skupini koja je uzimala kombiniranu terapiju. Monoterapija alfa lipoičnom kiselinom donijela je olakšanje za 55 % ispitanika, a monoterapija gabapentinom za 50 % ispitanika (64).

Pretpostavlja se kako su simptomi sindroma pekućih usta uzrokovani neuroupalnim procesima koji ostaju neprimijećeni na kliničkoj razini, ali njihovo postojanje može izazvati simptome pečenja i promijenjen profil razine citokina (317). Istraživanje Pezelj-Ribarić i suradnika dokazalo je povišene razine interleukina 2 (IL-2), interleukina 6 i faktora nekroze tumora α (318), dok je istraživanje Pekinara i suradnika primijetilo smanjene razine IL-2 i TNF- α kod pacijenata sa sindromom pekućih usta (319). Dodatna istraživanja pokazala su da nema razlike u koncentracijama IL-6 i TNF- α između kontrolne skupine i oboljelih od sindroma pekućih usta (43,317,320,321). Složena i multifaktorijalna etiologija sindroma pekućih usta zahtijeva

interdisciplinarni pristup terapiji, a terapija niskoenergetskim laserom proučavana je kao alternativa za liječenje sindroma pekućih usta zbog svog analgetskog i regenerativnog djelovanja na periferna živčana vlakna (99,322–326). Terapija niskoenergetskim laserom siguran je i pristupačan tretman koji se pokazao uspješnim u liječenju kronične boli donjeg dijela leđa, kroničnog miofascijalnog bolnog sindroma vrata i kronične vratne boli (322). Predloženi mehanizmi djelovanja analgetskog učinka terapije laserom kroz provedena istraživanja su normalizacija smanjenog krvnog protoka bolnog područja (327), povećana proizvodnja serotonina (328), povećanje koncentracije adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i β -endorfina u plazmi (329) i povećanje ekspresije glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA) prekursora β -endorfina (330). Terapija laserom niske razine energije također dovodi do morfoloških promjena, smanjuje potencijal mitohondrijske membrane i blokira brzi aksonski protok što rezultira blokiranjem neuralnog provođenja za analgetski učinak (331). Barbosa i suradnici 2018. godine objavili su istraživanje čiji je cilj bio procijeniti učinkovitost monoterapije niskoenergetskim laserom i alfa lipoičnom kiselinom u liječenju sindroma pekućih usta i sekundarnog pečenja usta praćenjem rezultata nestimulirane sijalometrije, simptoma pomoću VAS ljestvice i mjerenjem razine TNF- α u slini prije i nakon predložene terapije. LLLT i ALA bile su učinkovite kod pacijenata sa sindromom pekućih usta, ali ne i kod pacijenata sa sekundarnim pečenjem usta, dok je poboljšanje simptoma bilo zabilježeno kod svih četiriju terapijskih skupina u odnosu na kontrolnu skupinu koju su činili zdravi pojedinci. Razine TNF- α u slini nisu se razlikovale među 5 ispitivanih skupina na početku tretmana, ni po završetku istraživanja. Također, LLLT je pokazao superiornije rezultate u odnosu na ALA-u (332).

Kapsaicin je alkaloid prisutan u čili papričicama i također je istraživao u terapiji SPU. Veže se za nociceptore, naročito za TRPV1 receptore koji se nalaze na C vlaknima, uzrokujući početnu ekscitaciju neurona i oslobađanje proupalnih medijatora koji izazivaju hiperalgeziju na toplinske i mehaničke podražaje (333,334). Međutim, nakon početne hiperalgezije dolazi do produljene aktivnosti TRPV1 receptora, što uzrokuje gubitak funkcionalnosti receptora i oštećenu lokalnu nocicepciju tijekom duljeg razdoblja. Ranija vjerovanja upućivala su na mehanizam ublažavanja boli putem iscrpljivanja lokalnih razina supstance P, neurotransmitera koji prenosi informacije o boli putem C živčanih vlakana (333–336). Novija istraživanja pokazuju kako je mehanizam djelovanja prije proces defunkcionalizacije nociceptora, nego iscrpljivanje supstance P (78). Defunkcionalizacija nociceptora nastaje zbog nekoliko razloga, uključujući privremeni gubitak membranskog potencijala, nemogućnost transporta

neurotropnih faktora i reverzibilnog povlačenja završetaka živčanih vlakana (78,333). Topikalne kreme s kapsaicinom uspješno su korištene kao terapija boli izazvane postherpetičkom neuralgijom, dijabetičkom neuropatijom, osteoartritisom i reumatoidnom artritisom. Nuspojave kapsaicina pojavljuju se na mjestu aplikacije u vidu pečenja i eritema (334). Borna kiselina može se naći u prirodi u voću povrću i mahunarkama, a pokazuje iznimna antibakterijska i protupalna svojstva (337). Marino i suradnici 2010. godine proveli su istraživanje na 56 pacijenata sa sindromom pekućih usta tijekom 8 tjedana. Ispitanici su bili podijeljeni u četiri skupine, od kojih je jedna skupina ispirala usnu šupljinu otopinom 250 mg kapsaicina rastopljenog u 50 mililitara (ml) vode, druga skupina je bila podvrgnuta oralnoj terapiji alfa lipoičnom kiselinom u dozi od 400 mg, treća skupina je ispirala usnu šupljinu otopinom lizozim laktoperoksidaze, a četvrta je skupina bila kontrolna i ispirali su usnu šupljinu otopinom 0,05 g borne kiseline otopljene u 100 ml vode. U prve tri skupine dokazane su statističke značajne razlike u odnosu na četvrtu skupinu koja je koristila bornu kiselinu, međutim, između terapijskih skupina nije dokazana statistički značajna razlika. Smanjenje simptoma zabilježeno je u prve tri skupine i 2 mjeseca nakon liječenja, ali jedino je u prvoj skupini koja je koristila kapsaicin smanjenje simptoma bilo statistički značajno (9).

Dijabetička neuropatija heterogeni je skup kliničkih i supkliničkih manifestacija koje su povezane s gubitkom perifernih živčanih vlakana (338–340). Distalna simetrična polineuropatija najrašireniji je oblik dijabetičke neuropatije koji je karakteriziran progresivnim gubitkom distalnog osjeta. Bol je jedan od najčešćih simptoma dijabetičke neuropatije i tada se naziva bolna dijabetička neuropatija (338,340,341). Karakterizirana je trncima, žarenjem, probadanjem i osjećajem poput strujnog udara. Bol je umjerena do jaka kod većine bolesnika, a obično se pogoršava u noćnim satima, što dovodi do poremećaja spavanja, smanjene kvalitete života i promjena u raspoloženju (338,342,343). Točni patofiziološki mehanizmi bolne dijabetičke neuropatije još uvijek nisu u potpunosti objašnjeni, a najviše je zastupljeno mišljenje kako je uzrok multifaktorijalan. Promjene na krvnim žilama koje opskrbljuju periferne živce, metabolički i autoimuni poremećaji popraćeni aktivacijom glija stanica, promjenama u ekspresiji natrijskih i kalcijevskih kanala te mehanizmi centralne neuropatske boli, kao što je povećana vaskularizacija talamusa i neravnoteža inhibicijskih silaznih puteva, mogli bi biti potencijalni mehanizmi koji su odgovorni za razvoj bolne dijabetičke neuropatije (338,344). Zbog nejasnog mehanizma nastanka, liječenje bolne dijabetičke neuropatije predstavlja pravi izazov za liječenje (338). Rezultati brojnih istraživanja impliciraju da oksidativni stres i

neuropala imaju veliku ulogu u razvoju i napredovanju dijabetičke neuropatije. Hiperglikemija dovodi do prekomjerne proizvodnje reaktivnih kisikovih radikala kroz aktivaciju brojnih metaboličkih puteva (345,346). Ovi uzročni mehanizmi sugeriraju moguću ulogu antioksidansa i protuupalnih lijekova u liječenju bolne dijabetičke neuropatije (347). Heidari i suradnici proveli su istraživanje na 113 pacijenata koji boluju od bolne dijabetičke neuropatije. Pacijenti su nasumično bili raspoređeni u skupinu koja je primala pregabalin u dozi od 150 mg s placebom i skupinu koja je primala 150 mg pregabalina zajedno s NAC-om u dozi od 600 mg dnevno dvaput na dan tijekom osam tjedana. Devedeset pacijenata završilo je istraživanje. Veće smanjenje boli, kao i ostali mjereni parametri, bilo je u skupini ispitanika koji su primali kombinaciju pregabalina i NAC-a, što je dovelo do zaključka da je NAC dobra potporna terapija u smanjenju simptoma bolne dijabetičke neuropatije (338). Nakon njih, Sajedi i suradnici proveli su istraživanje na 102 pacijenta s bolnom dijabetičkom neuropatijom koje su podijelili u dvije skupine. Jedna skupina primala je pregabalin u dozi od 150 mg dnevno, dok je druga grupa primala 600 mg NAC-a dnevno tijekom osam tjedana. U obje skupine došlo je do smanjenja boli, ali razlika između skupina nije dokazana (348). Pretklinička animalna istraživanja također su dokazala učinkovitost N-acetil cisteina u ublažavanju boli izazvane dijabetičkom neuropatijom. Notartomaso i suradnici proveli su istraživanje na dijabetičkim miševima kojima su administracijom injekcija N-acetil cisteina u dozi od 100 mg/kg uzrokovali analgeziju inducirajući ekspresiju metabotropnih glutamatnih receptora tipa 2 (mGlu2) koji su odgovorni za modulaciju otpuštanja glutamata u sinapsama između primarnih aferentnih vlakana i neurona sekundarnog reda u dorzalnim rogovima leđne moždine, a svojom strateškom lokalizacijom obuzdavaju proces središnje nociceptivne senzibilizacije koja je uključena u patofiziologiju bolne dijabetičke neuropatije i drugih oblika neuropatske boli (234,347,349–352). Smatra se kako kemokini receptor CXCR4 ima ključnu ulogu u razvoju dijabetičke neuropatske boli kod štakora koordinacijom upale u dijabetičkim ganglijima dorzalnog roga leđne moždine, a pretpostavlja se kako bi njegov specifični antagonist mogao ublažiti bolnu dijabetičku neuropatiju (353,354). Liječenje dijabetičkih štakora NAC-om u animalnoj studiji koju su proveli Li i suradnici smanjilo je ekspresiju proteina IL-6 i TNF- α i dodatno povećalo CXCR4 u leđnoj moždini i korteksu štakora koji su bili popraćeni povećanjem praga povlačenja šape (PWT) i latencijom povlačenja šape (PWL), što su parametri za mjerenje bolnosti u animalnim studijama, što navodi na zaključak da bi NAC mogao biti učinkovit u ublažavanju bolne dijabetičke neuropatije (353). Sagara i suradnici imali su cilj ispitati inhibira li N-acetil cistein perifernu neuropatiju kod štakora s dijabetesom. Istraživanje je pokazalo kako N-acetil

cistein nije utjecao na razine glukoze u krvi ili živčanom tkivu, razine sorbitola, cikličkog adenoзина i monofosfata, ali je povećao razine glutaciona u eritrocitima, smanjio razine lipidnog peroksida u plazmi i lipopolisaharidima inducirane TNF- α u serumu štakora oboljelih od dijabetesa. N-acetil cistein inhibirao je razvoj funkcionalne i strukturalne abnormalnosti perifernih živaca kod štakora sa streptozotocinom induciranog dijabetesa (355). Kamboj i suradnici proveli su istraživanje s ciljem određivanja opsega u kojem N-acetil cistein inhibira oksidativni stres i apoptozu uzrokovanu hiperglikemijom u dijabetičkoj neuropatiji. Štakori kojima je induciran dijabetes primali su NAC u dozi od 1,4 do 1,5 g po kilogramu težine tijekom sedam tjedana. N-acetil cistein djelovao je na anatomske abnormalnosti ishijadičnog živca kod dijabetičkih štakora, a rezultati istraživanja dokazali su zaštitni učinak N-acetil cisteina na dijabetičku neuropatiju smanjenjem oksidativnog stresa i apoptoze (356). Učinak N-acetil cisteina na razine glutaciona u leđnoj moždini dijabetičkih štakora ispitali su Horst i suradnici, koji su dokazali povećanu aktivnost glutacion peroksidaze odgovorne za zaštitu organizma od oksidativnog oštećenja kod dijabetičkih štakora koji su primali N-acetil cistein u odnosu na one koji su primali fiziološku otopinu (231).

Učinkovitost NAC-a u liječenju periferne neuropatije kod pacijenata oboljelih od malignih bolesti također se ispituje u literaturi. Periferna neuropatija kod pacijenata oboljelih od malignih bolesti javlja se obično nakon primjene kemoterapije uslijed neurotoksičnosti kao nuspojave tih lijekova (357–359). Liječenje ranog stadija raka dojke podrazumijeva operaciju praćenu adjuvantnom kemoterapijom, dok se karcinom dojke s pozitivnim limfnim čvorovima liječi pomoću četiriju ciklusa antraciklin-ciklofosamidom nakon čega slijedi 12 ciklusa paklitaksela (357,360, 361). Neurotoksičnost je najčešća dozom ovisna nuspojava paklitaksela, a incidencija periferne neuropatije izazvane paklitakselom (PIPN, eng. *paclitaxel-induced peripheral neuropathy*) kreće se i do 70 % tijekom liječenja i 80 % nakon terapije (358,362). PIPN se manifestira simptomima poput parestezije, disestezije, trnaca, svrbeža, žarenja, probadanja i oštre boli, uz gubitak osjeta u ekstremitetima koji može dovesti do ataksije i poremećaja hodanja, što posljedično dovodi do smanjene kvalitete života (359). Nekoliko je patofizioloških mehanizama uključeno u razvoj PIPN-a, uključujući upalu, poticanje polimerizacije mikrotubula i inhibicija depolimerizacije, kao i oksidativni stres (363). Povećano stvaranje kisikovih radikala mogu rezultirati mitohondrijskim promjenama i oštećenjem neurona uništavanjem mijelinske ovojnice, mitohondrijskih proteina i antioksidativnih enzima (364). Cilj istraživanja Khalefe i suradnika bio je procijeniti učinak N-acetil cisteina na incidenciju i težinu periferne neuropatije izazvane paklitakselom kod bolesnika s rakom dojke.

Randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno je na 75 pacijentica s rakom dojke koje su primale paklitaksel u dozi od 80 mg/m² jednom tjedno tijekom 12 tjedana. Prva grupa pacijentica primala je nisku dozu od 1200 mg N-acetil cisteina, druga grupa visoku dozu od 1200 mg NAC-a dvaput dnevno, a treća grupa nije primala NAC. Na kraju 12. tjedna incidencija periferne neuropatije bila je značajno niža u skupini koja je primala visoku dozu NAC-a (28,6 %) u odnosu na skupinu koja je primala nisku dozu (61,9 %) i kontrolnu skupinu koja je imala incidenciju PIPN-a u 100 % ispitanika. Značajno poboljšanje rezultata modificiranog ukupnog rezultata neuropatije (mTNS, eng. *modified total neuropathy score*) i kvalitete života (QOL, eng. *Quality of Life*) primijećeno je nakon 6 i 12 tjedana u obje skupine koje su primale NAC u odnosu na kontrolnu skupinu. Značajno viša razina serumskog faktora živčanog rasta (NGF, eng. *nerve growth factor*) zabilježena je u skupini s visokom dozom, dok je u obje skupine koje su primale NAC zabilježena niža razina malondialdehida (357). Za razliku od njih, Hassanzedah i suradnici dobili su oprečne rezultate u randomiziranom trostruko slijepom placebo kontroliranom istraživanju na 80 pacijentica oboljelih od raka dojke koje su bile podvrgnute kemoterapiji na bazi taksana. Dvije grupe primale su NAC u dozi od 1200 mg podijeljene kroz dan, dok je treća skupina primala placebo. Rezultati su evaluirani nakon 12 tjedana. Nije dokazana statistički značajna razlika u incidenciji i težini simptoma između intervencijske i placebo skupine po završetku istraživanja, što dovodi do zaključka da je oralna bioraspoloživost NAC-a u dozi od 1200 mg nedostatna za postizanje protektivnog učinka te da bi se trebali razmotriti alternativne strategije doziranja ili načina primjene (365). Bondad i suradnici proveli su istraživanje na pacijentima s kolorektalnim i želučanim karcinomom na terapiji oksaliplatinom kako bi procijenili učinak NAC-a na neurotoksičnost izazvanu oksaliplatinom. Istraživanje je provedeno kao dvostruko slijepo, placebo kontrolirano u kojemu su trideset i dva bolesnika s kolorektalnim ili želučanim karcinomom uzimali NAC u dozi od 1200 mg, dok su ostali ispitanici primali placebo sat vremena prije kemoterapije. Težina simptoma procijenjena je po završetku osmotjednog ciklusa putem skale ocjenjivanje neuropatije Nacionalnog instituta za rak – uobičajeni terminološki kriteriji za nuspojave (NCI-CTCAE, eng. *National Cancer Insitute – Common Terminology for Adverse Events*), čija je ocjena bila značajno niža u terapijskoj skupini u odnosu na placebo skupinu, ali rezultat senzorne elektrofiziološke procjene nije bio značajan u terapijskoj skupini u odnosu na placebo (366). Dodavanje oksaliplatina fluorouracilu i leucovorinu u terapiju raka debelog crijeva poboljšava preživljenje bez bolesti, ali povećava senzornu neuropatiju. N-acetil cistein ispitivan je kao neuroprotektivno sredstvo protiv neuropatije izazvane oksaliplatinom u istraživanju koje

su proveli Lin i suradnici. Četrnaest pacijenata sa stadijem III kolorektalnog karcinoma kemoterapiji podijeljeno je nasumično u terapijsku i kontrolnu skupinu. Terapijska skupina primala je N-acetil cistein u dozi od 1200 mg, dok je kontrolna skupina primala placebo tijekom dvanaest tjedana. Kliničke neurološke i elektrofiziološke procjene obavljene su na početku, te nakon 4., 8. i 12. ciklusa kemoterapije. Nakon četiriju ciklusa kemoterapije prvi stupanj senzorne neuropatije u terapijskoj skupini prijavilo je dvoje pacijenata, dok je u kontrolnoj skupini simptome prijavilo sedam pacijenata. Nakon osam ciklusa, pet ispitanika prijavilo je simptome neuropatije, dok u terapijskoj skupini nije bio ni jedan ispitanik sa simptomima neuropatije. Po završetku dvanaestotjednog ciklusa, osam pacijenata u placebo skupini prijavilo je neuropatiju od drugog do četvrtog stupnja, dok je samo jedan pacijent prijavio simptome u terapijskoj skupini. Značajnih elektrofizioloških promjena nije bilo u terapijskoj skupini (295). Antepioğlu i suradnici proveli su istraživanje na ženama albino štakora s ciljem istraživanja potencijalnog neuroprotektivnog učinka N-acetil cisteina na oštećenje mozga izazvano doksorubicinom, jednim od najčešće korištenih kemoterapeutika koji je povezan s oštećenjem mozga i kognitivnih funkcija. Histopatološka analiza uzoraka pokazala je da su neuroni u regiji hipokampusa pokazali manja oštećenja u skupini koja je primala profilaksu N-acetil cisteinom, jednako kao i smanjenje neuronske degeneracije i nekroze, te nestanak perineuronskog edema (367). Matriks metaloproteinaze 9 i 2 ustanovljene su kao ključne komponente neuropatske boli zbog njihovog olakšavanja sazrijevanja upalnih citokina i indukcije neuralne upale (368,369), zbog čega inhibicija matriksnih metaloproteinaza može predstavljati novi pristup liječenju neuropatske boli. *In vitro* i *in vivo* primjena N-acetil cisteina značajno je potisnula aktivnost matriksnih metaloproteinaza u istraživanju koje su proveli Li i suradnici. Oralno primijenjen N-acetil cistein u dozama od 50, 100 i 200 mg/kg odgodio je nastanak i spriječio održavanje kroničnom konstriksijskom ozljedom inducirane neuropatske boli u štakora. Administracija N-acetil cisteina blokirala je sazrijevanje interleukina-1 β , koji je kritičan supstrat matriksnih metaloproteinaza, te je suprimirala neuronsku aktivaciju induciranu ozljedom, uključujući inhibiciju fosforilacije protein kinaze C γ i mitogen-aktivirane protein kinaze. N-acetil cistein značajno je inhibirao aktivaciju mikroglija stanica induciranu ozljedom, ali nije značajno utjecao na astrocite (238).

Sustavni pregled kliničkih studija koje su evaluirale učinkovitost NAC-a u liječenju kronične boli uključio je rezultate ukupno devet studija u kojima su se procjenjivali pacijenti s anemijom srpastih stanica, sindromom kompleksne regionalne boli, zdjeličnom boli/endometriozom,

reumatoidnim artritismom, dijabetičkom neuropatijom i kroničnom neuropatskom boli (194). Autori su zaključili da su potrebna veća randomizirana kontrolirana istraživanja koja obuhvaćaju različita kronična bolna stanja kako bi se utvrdila uloga N-acetilcisteina, ako uopće postoji, u zbrinjavanju boli.

Sindrom pekućih usta je kompleksna dijagnoza čiji je patofiziološki mehanizam još uvijek nedovoljno razjašnjen i za koju još ne postoji jedinstvena i općeprihvaćena terapija. Sve veći broj istraživanja ukazuje na povezanost kroničnih bolnih sindroma s oksidativnim stresom, odnosno neravnotežom između stvaranja slobodnih radikala i antioksidativne obrane organizma (191,194). Pretpostavlja se da upravo oksidativni stres može biti jedan od ključnih pokretača neuropatske komponente boli kod SPU, što otvara mogućnost razvoja novih terapijskih strategija temeljenih na modulaciji oksidativnih procesa. Daljnja istraživanja trebala bi stoga razjasniti ulogu oksidativnog stresa u nastanku simptoma SPU, što bi doprinijelo boljem razumijevanju bolesti i posljedično učinkovitijem liječenju. Dosadašnja istraživanja terapijskih mogućnosti liječenja SPU pokazala su visoku djelotvornost placeba. Ovaj fenomen ukazuje na značajnu psihogenu i subjektivnu komponentu bolesti, kao i na ograničenja u procjeni terapijskog ishoda kada se koristi isključivo samoprocjena pacijenata. Iako naši rezultati nisu pokazali statistički značajno veću učinkovitost NAC u usporedbi s placebom u liječenju SPU, podaci iz dostupne literature upućuju na to da NAC posjeduje određeni terapijski potencijal u liječenju neuropatske boli. Njegov antioksidativni i neuroprotektivni učinak mogli bi biti korisni u smanjenju simptoma, a posebno se ističu radovi koji ukazuju na bolji terapijski ishod prilikom kombinacije više lijekova u manjim dozama, nego pri primjeni monoterapije u visokim dozama (162,168–170). Ovaj pristup kombinirane terapije omogućava ne samo potencijalnu sinergiju učinaka, već i smanjenje nuspojava koje se češće javljaju kod visokih doza pojedinačnih lijekova.

Na temelju navedenog, naši rezultati trebaju biti potvrđeni u istraživanjima koja bi uključivala veći broj ispitanika i dulje razdoblje praćenja. Osim toga, poželjno bi bilo ispitati i djelotvornost kombinirane terapije, primjerice NAC-a i gabapentina, budući da postoje indikacije kako bi takav multimodalni pristup mogao pružiti bolje rezultate u kontroli simptoma SPU nego samostalna primjena pojedinog lijeka. Na taj bi se način moglo razviti učinkovitije i personalizirane terapijske protokole za ovu zahtjevnu kliničku dijagnozu.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

- Terapija N-acetil cisteinom nije djelotvornija od placeba u poboljšanju kvalitete života povezane s oralnim zdravljem kod pacijenata sa sindromom pekućih usta.
- Terapija N-acetil cisteinom nije djelotvornija od placeba u ublažavanju intenziteta pečenja kod pacijenata sa sindromom pekućih usta.
- Terapija N-acetil cisteinom nije djelotvornija od placeba u ublažavanju intenziteta iritacije pečenjem kod pacijenata sa sindromom pekućih usta.
- Nije bilo značajne razlike u udjelu prijavljenih nuspojava između terapijske i placebo skupine.
- I terapija N-acetil cisteinom i placebo značajno su poboljšali kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem te ublažili intenzitet pečenja i osjećaj iritacije pečenjem kod pacijenata sa sindromom pekućih usta.
- Visoka djelotvornost placeba u dosadašnjim istraživanjima liječenja SPU ukazuje na značajnu psihogenu i subjektivnu komponentu ove dijagnoze.
- Rezultate našeg istraživanja trebalo bi potvrditi na većem broju pacijenata i uključiti i grupu pacijenata s kombiniranom terapijom NAC i antiepileptikom, s obzirom na rezultate iz literature koji upućuju na bolji terapijski ishod prilikom kombiniranja više lijekova u manjim dozama, nego u monoterapiji.

7. LITERATURA

1. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dent Clin North Am.* 2018;62(4):585-596.
2. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res and Manag.* 2017;2017:1–6.
3. Klein B, Thoppay JR, De Rossi SS, Ciarrocca K. Burning Mouth Syndrome. *Dermatol Clin.* 2020;38(4):477-83.
4. Zakrzewska J, Buchanan JAG. Burning mouth syndrome. *Clin Evid.* 2016;01:1–11.
5. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):71–7.
6. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *CEP.* 2017;37(7):627–47.
7. Kamala KA, Sankethguddad S, Sujith SG, Tantradi P. Burning mouth syndrome. *Indian J Palliat Care.* 2016;22(1):74–9.
8. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Oral Biol Med.* 2003;14(4):275–91.
9. 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.
10. Shivpuri A, Sharma S, Trehan M, Gupta N. Burning mouth syndrome: A comprehensive review of literature. *Asian J Oral Maxillofac Surg.* 2011;23(4):161–6.
11. Oh RC, Brown DL. Vitamin B 12 Deficiency Clinical Manifestations of Vitamin B 12 Deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979–86.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211.
13. Alrashdan MS, Alkhader M. Psychological factors in oral mucosal and orofacial pain conditions. *Eur J Dent.* 2017;11(4):548-552.
14. Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: Matched case-control study and literature review. *Oral Dis.* 2016;22(3):226–34.
15. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(6):542–52.

16. Polat C, Duzer S, Ayyıldız H, Sec S, Aksoy N, Sakallıoğlu O, et al. Association Between Anxiety, Depression, and Salivary Cortisol Levels in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2018;56(3):166–9.
17. Dhopte A, Naidu G, Singh-Makkad R, Nagi R, Bagde H, Jain S. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *J Clin Exp Den*. 2018;10(11):e1109–e1109.
18. Paulino MR, Moreira VG, Lemos GA, Da Silva PLP, Bonan PRF, Batista AUD. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in college preparatory students: associations with emotional factors, parafunctional habits, and impact on quality of life. *Ciênc saúde colet*. 2018;23(1):173–86.
19. Namvar M A, Afkari B F, Moslemkhani C, Mansoori K, Dadashi M. The Relationship between Depression and Anxiety with Temporomandibular Disorder Symptoms in Dental Students. *Maedica J Clin Med*. 2021;16(4):590–4.
20. Abetz LM, Savage NW. Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J*. 2009;54(2):84–93.
21. Lamey PJ, Freeman R, Eddie SA, Pankhurst C, Rees T. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(1):48–54.
22. Hakeberg M, R-M Hallberg L, Berggren U. Burning mouth syndrome: experiences from the perspective of female patients. *Eur J Oral Sci*. 2003;111:305–11.
23. Browning S, Hislop S, Scully C, Shirlaw P. The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg*. 1987;64(2):171–4.
24. Al Quran FAM. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(3):339–44.
25. Grushka M, Sessle BJ, Miller F. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain*. 1987;28:155–67.
26. Matsuoka H, Himachi M, Furukawa H, Kobayashi S, Shoki H, Motoya R, et al. Cognitive profile of patients with burning mouth syndrome in the Japanese population. *Odont*. 2010;98(2):160–4.
27. Kleinhaus M, Baht R, Littner M. Antecedents of Burning Mouth Syndrome (Glossodynia)-Recent Life Events vs. Psychopathologic Aspects. *J Dent Res*. 1994;73(2):567–72.
28. Palacios Sánchez MF, Jordana Comín X, García Sívoli CE. Burning mouth syndrome: A retrospective study of 140 cases in a sample of catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:388–93.

29. Lee YH, Chon S. Burning mouth syndrome in postmenopausal women with self-reported sleep problems. *J Craniomandibular Pract.* 2020;38(4):221–32.
30. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil.* 2019;46(6):574–87.
31. Li T, Ma Y, Zhang H, Yan P, Huo L, Hu Y, et al. Estrogen Replacement Regulates Vaginal Innervations in Ovariectomized Adult Virgin Rats: A Histological Study. *BioMed Res Int.* 2017;2017.
32. Seko K, Kagami H, Senga K, Ozeki K, Mizutani H, Ueda M. Effects of ovariectomy and estrogen replacement on rat oral mucosa. *Maturitas.* 2005;50(1):44–51.
33. Sardella A, Gualerzi A, Lodi G, Sforza C, Carrassi A, Donetti E. Morphological evaluation of tongue mucosa in burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol.* 2012;57(1):94–101.
34. Shinoda M, Takeda M, Honda K, Maruno M, Katagiri A, Satoh-Kuriwada S, et al. Involvement of peripheral artemin signaling in tongue pain: Possible mechanism in burning mouth syndrome. *Pain.* 2015;156(12):2528–37.
35. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005;115(3):332–7.
36. Elitt CM, Malin SA, Koerber HR, Davis BM, Albers KM. Overexpression of artemin in the tongue increases expression of TRPV1 and TRPA1 in trigeminal afferents and causes oral sensitivity to capsaicin and mustard oil. *Brain Res.* 2008;1230:80–90.
37. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J.* 2014;217(7):E14.
38. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mirjalili N. Relationship of stimulated whole saliva cortisol level with the severity of a feeling of dry mouth in menopausal women. *Gerodontology.* 2012;29(1):43–7.
39. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M. Relationship of stimulated saliva 17 β -estradiol and oral dryness feeling in menopause. *Maturitas.* 2009;62(2):197–9.
40. Russo M, Crafa P, Guglielmetti S, Franzoni L, Fiore W, Di Mario F. Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2022;31(2):223–228.

41. Fernández-Agra M, González-Serrano J, de Pedro M, Virto L, Caponio VCA, Ibáñez-Prieto E, et al. Salivary biomarkers in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2023;29(7):2600-2613.
42. Loncar-Brzak B, Vidranski V, Andabak-Rogulj A, Vidović-Juras D, Todorčić-Laidlaw I, Gabrić D, et al. Salivary hormones and quality of life in female postmenopausal burning mouth patients-A pilot case-control study. *Dent J.* 2020;8(4):1-7.
43. Kho HS, Chang JY, Kim YY, Kim Y. MUC1 and toll-like receptor-2 expression in burning mouth syndrome and oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 2013;58(7):837-42.
44. 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.
45. Aitken-Saavedra J, Tarquinio SBC, da Rosa WLDO, Gomes APN, da Silva AF, Fernandez MDS, et al. Salivary characteristics may be associated with burning mouth syndrome? *J Clin Exp Dent.* 2021;13(6):542-8.
46. Ichikawa H, Sugimoto T. The co-expression of P2X3 receptor with VR1 and VRL-1 in the rat trigeminal ganglion. *Brain Res.* 2004;998(1):130-5.
47. Ho Karen W, Ward Nicholas J, Calkins David J. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1(1):1-14.
48. Seol SH, Chung G. Estrogen-dependent regulation of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and P2X purinoceptor 3 (P2X3): Implication in burning mouth syndrome. *J Dent Sci.* 2022;17(1):8-13.
49. Kolkka M, Forssell H, Virtanen A, Puhakka A, Pesonen U, Jääskeläinen SK. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. *Eur J Pain.* 2019;23(6):1153-61.
50. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain.* 2018;159(3):610-613.
51. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017;37(3):265-77.
52. Kim JY, Kim YS, Ko I, Kim DK. Association between Burning Mouth Syndrome and the Development of Depression, Anxiety, Dementia, and Parkinson Disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(6):561-9.
53. Tan HL, Smith JG, Hoffmann J, Renton T. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2022;42(2):128-61.
54. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: A retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis.* 2006;12(2):152-5.

55. Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis.* 2018;24(3):325–34.
56. de Souza IF, Mármora BC, Rados PV, Visioli F. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2018;22(5):1893–905.
57. McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, Glenny AM, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD002779.
58. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(4):813–6.
59. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2010;49(1):19-29.
60. Çınar SL, Kartal D, Pergel T, Borlu M. Effectiveness and safety of clonazepam, pregabalin, and alpha lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome. *Erciyes Med.* 2018;40(1):35–8.
61. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
62. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: A randomised placebo-controlled study. *Pain.* 2004;108(1–2):51–7.
63. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007938.
64. López-D’alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of burning mouth syndrome: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(5):e635-40.
65. Takasusuki T, Yaksh TL. The effects of intrathecal and systemic gabapentin on spinal substance P release. *Anesth Analg.* 2011;112(4):971–6.
66. Quintero JE, Dooley DJ, Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: Role of voltage-sensitive Ca²⁺ α 2 δ -1 subunit. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):240–5.
67. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain.* 2014;155(8):1472–80.

68. Zorumski CF, Paul SM, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. *Neurobiol Stress*. 2019;11:1–56.
69. Morillas-Arques P, Ma Rodriguez-Lopez C, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: An open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11(1):204.
70. Tammials-Salonen T, Forsseii H, Forsseil H. Trazodone in Burning Mouth Pain: A Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *J Orofac Pain*. 1999;13:83–8.
71. Pakfetrat A, Talebi M, Dalirsani Z, Mohajeri A, Zamani R, Ghazi A. Evaluation of the effectiveness of crocin isolated from saffron in treatment of burning mouth syndrome: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed*. 2019;9(6):505–16.
72. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating chronic pain with SSRIs: What do we know? *Pain Res Manag*. 2016;2016:1–17.
73. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: A review. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(1):6–17.
74. Khan H. Brilliant future of phytomedicines in the light of latest technological developments. *J Phytopharmacol*. 2015;4(1):58–60.
75. Pan YZ, Pan HL. Primary afferent stimulation differentially potentiates excitatory and inhibitory inputs to spinal lamina II outer and inner neurons. *J Neurophysiol*. 2004;91(6):2413–21.
76. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci*. 2007;14(9):864–71.
77. Gamse R, Petsche U, Lembeck F, Jancsó G. Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmic transport of substance P and somatostatin.. *Brain Res*. 1982;239:447–62.
78. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8 patch. *Br J Anaesth*. 2011;107(4):490–502.
79. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain*. 1999;81:135–45.
80. Derry S, Rice ASC, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(1).

81. Maihofner C, Heskamp ML. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: First results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(6):673–83.
82. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Efficacy of Qutenza® (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: A meta-analysis of the qutenza clinical trials database. *Pain.* 2013;154(9):1632–9.
83. Altman RD, Barthel HR. Topical Therapies for Osteoarthritis. *Drugs.* 2011;71(10):1259–79.
84. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2004;33:111–4.
85. Jensen TS, Høye K, Fricová J, Vanelderen P, Ernault E, Siciliano T, et al. Tolerability of the capsaicin 8% patch following pretreatment with lidocaine or tramadol in patients with peripheral neuropathic pain: A multicentre, randomized, assessor-blinded study. *Eur J Pain.* 2014;18(9):1240–7.
86. Spanemberg JC, Cherubini K, De Figueiredo MAZ, Gomes APN, Campos MM, Salum FG. Effect of an herbal compound for treatment of burning mouth syndrome: Randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(3):373–7.
87. Quintão NLM, Ferreira J, Beirith A, Campos MM, Calixto JB. Evaluation of the effects of the herbal product Catuama® in inflammatory and neuropathic models of nociception in rats. *Phytomedicine.* 2008;15(4):245–52.
88. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Tarozzi M, Canegallo L, Carrassi A. Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome: A randomized placebo-controlled study. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(7):395–401.
89. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett & P. St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. *J Clin Pharmacol.* 2002;54:349–56.
90. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With Alpha-Lipoic Acid. *Diabetes Care.* 2003;26(3):770–6.
91. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054–60.

92. Keith DJ, Butler JA, Bemer B, Dixon B, Johnson S, Garrard M, et al. Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S- α -lipoic acid: A pilot study. *Pharmacol Res.* 2012;66(3):199–206.
93. Femiano F, Scully C, Femiano D, Via F, Girardi F, Antimo S. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med J Oral Pathol Med.* 2002;31:267–76.
94. Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, 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 Cir Bucal.* 2015;20(4):e435–40.
95. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 2009;13(5):492–6.
96. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: A randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil.* 2009;36(1):52–7.
97. Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother.* 2003;49(2):107–16.
98. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastri SP, Kaul R, Srinivasreddy MB. Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J Investig Clin Dent.* 2016;7(2):114–26.
99. Spanemberg JC, López JL, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt.* 2015;20(9):098001.
100. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2020;26(8):1764–76.
101. Kong L, Tang Y, Wu X, Chen J, Qian Z. Structural and functional connectivity-based alternation between amygdala and orbital frontal cortex in burning mouth syndrome: An fMRI study. *Front Psychol.* 2019;10:1700.
102. Moisset X, De Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: An update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur J Pain.* 2016;20(5):689–700.
103. Umezaki Y, Badran BW, Devries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. *Brain Stimul.* 2016;9(2):234–42.

104. Lim JA, Choi SH, Lee WJ, Jang JH, Moon JY, Kim YC, et al. Cognitive-behavioral therapy for patients with chronic pain: Implications of gender differences in empathy. *Medicine (US)*. 2018;97(23):1–8.
105. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognit Ther Res*. 2012;36(5):427–40.
106. Zavoreo I, Sikora M, Vucicevic Boras V, Terlevic Dabic D, Andabak Rogulj A. Efficacy of Acupuncture and Vitamin C in Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. *Res J Pharm, Biol Chem Sci*. 2017;8(1):27.
107. Franco FRV, Castro LA, Borsatto MC, Silveira EA, Ribeiro-Rotta RF. Combined acupuncture and auriculotherapy in burning mouth syndrome treatment: A preliminary single-arm clinical trial. *J Altern Complement Med*. 2017;23(2):126–34.
108. Scardina GA, Ruggieri A, Provenzano F, Messina P. Burning mouth syndrome: Is acupuncture a therapeutic possibility? *Br Dent J*. 2010;209(1):E2.
109. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(6):28.
110. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis*. 2017;3:1–19.
111. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):95-106.
112. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32.
113. Murphy D, Lester D, Clay Smither F, Balakhanlou E. Peripheral neuropathic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):265-283.
114. Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020;60:257–74.
115. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J Pain*. 2006;7(4):281–9.
116. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 2008;137(3):681–8.
117. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380–7.

118. Zorina-Lichtenwalter K, Parisien M, Diatchenko L. Genetic studies of human neuropathic pain conditions: a review. *Pain*. 2018;159(3):583-594.
119. Haythornthwaite JA, Clark MR, Pappagallo M, Raja SN. Pain coping strategies play a role in the persistence of pain in post-herpetic neuralgia. *Pain*. 2003;106(3):453–60.
120. Finnerup N, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett D, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599–606.
121. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011;152(12):2836–43.
122. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807–19.
123. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1010-8.
124. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
125. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
126. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36.
127. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127(3):199-203.
128. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248–57.
129. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain*. 2004;110(1–2):461–9.
130. Nystrom BO, Hagbarth KE. Microelectrode Recordings From Transected Nerves In Amputees With Phantom Limb Pain. *Neurosci Lett*. 1981;27:211–6.

131. Ørstavik K, Namer B, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Weidner C, et al. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *J Neurosci*. 2006;26(44):11287–94.
132. Ørstavik K, Jørum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett*. 2010;470(3):180–4.
133. Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(3):291–7.
134. Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain*. 2005;128(9):2154–63.
135. Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*. 2008;64(6):644–53.
136. Siqueira SRDT, Alves B, Malpartida HMG, Teixeira MJ, Siqueira JTT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *NeuroSci*. 2009;164(2):573–7.
137. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke T V, Weerahandi HM, et al. Degeneration of Myelinated Efferent Fibers Induces Spontaneous Activity in Uninjured C-Fiber Afferents. *J Neurosci*. 2002;22(17):7746–53.
138. Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci*. 2005;25(10):2576–85.
139. Ørstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Jørum E, et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain*. 2003;126(3):567–78.
140. Bahia PK, Suzuki R, Benton DCH, Jowett AJ, Chen MX, Trezise DJ, et al. A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci*. 2005;25(14):3489–98.
141. Serra J, Solà R, Quiles C, Casanova-Molla J, Pascual V, Bostock H, et al. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain*. 2009;147(1–3):46–53.
142. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol - A human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*. 2004;127(5):1159–71.
143. Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett*. 2006;399(1–2):85–90.

144. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain-mechanisms and treatment. *Eur J Neurol*. 2004;11:73–82.
145. Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: A combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*. 2006;129(4):963–76.
146. Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*. 2008;131(9):2387–400.
147. Saab CY, Waxman SG, Hains BC. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev*. 2008;58(1):226–35.
148. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(1):23–36.
149. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial Peripheral Nerve Injury Promotes a Selective Loss of GABAergic Inhibition in the Superficial Dorsal Horn of the Spinal Cord. *J Neurosci*. 2002;22(15):6724–31.
150. Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2005;25(32):7317–23.
151. Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*. 2001;93(1):1–5.
152. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;67(12):2129–34.
153. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*. 2009;132(7):1693–710.
154. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237–51.
155. Moulin D, Clark A, Gilron I, Ware M, Watson C, Sessle MDS B, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage*. 2007;12(1):13–21.
156. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289–305.
157. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med*. 2009;122(10):S22–32.

158. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3):S3–14.
159. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Clin J Pain.* 2009;25:177–84.
160. Raja SN, Haythornthwaite ; J A, Pappagallo ; M, Clark ; M R, Trivison ; T G, Sabeen ; S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurol.* 2002;59:1015–21.
161. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% Lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1663–76.
162. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1677–87.
163. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brøsen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain.* 2008;139(2):275–83.
164. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, et al; NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1106-12.
165. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurol.* 2008;70(24):2305–13.
166. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol.* 2008;64(3):274–83.
167. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology.* 2009;72(17):1473-8.
168. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 2009;374(9697):1252-61.
169. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1324-34.

170. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008;12(6):804–13.
171. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):952–70.
172. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016;53(5):671–82.
173. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1-2):41–7.
174. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997;73:455–60.
175. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Røyttä M, Laine M, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. *Oral Dis*. 2016;22(4):338–44.
176. Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, McParland H, Anand P, Renton T. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(8):815–9.
177. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain*. 2010;149(1):27–32.
178. Just T, Steiner S, Pau HW. Oral pain perception and taste in Burning Mouth Syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(1):22–7.
179. Nasri-Heir C, Gomes J, Heir GM, Ananthan S, Benoliel R, Teich S, et al. The role of sensory input of the chorda tympani nerve and the number of fungiform papillae in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(1):65–72.
180. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, Luutonen S, Pertovaara A, Jääskeläinen S. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155–160.
181. Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. *Pain*. 2006;122(3):223–34.
182. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463–84.

183. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, Luutonen S, Någren K, Jääskeläinen S. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003;101(1-2):149-54.
184. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, Bergman J. Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001;90(3):257-260.
185. Heiss WD, Herholz K. Brain receptor imaging. *J Nucl Med*. 2006;47(2):302-12.
186. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain Behav*. 2014;4(3):368–80.
187. Jääskeläinen 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.
188. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001;21(15):RC157.
189. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 2003;126(12):2609–15.
190. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, Pesonen U, Lahti A, Virtanen A, et al. Right secondary somatosensory cortex-a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2015;156(7):1276–83.
191. Singh M, Kim A, Young A, Nguyen D, Monroe CL, Ding T, et al. The Mechanism and Inflammatory Markers Involved in the Potential Use of N-acetylcysteine in Chronic Pain Management. *Life*. 2024;14(11):1361.
192. Tatullo M, Marrelli M, Scacco S, Lorusso M, D’oria S, Sabatini R, et al. Relationship between oxidative stress and “burning mouth syndrome” in female patients: a scientific hypothesis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:1218–21.
193. Lopez-Jornet P, Felipe CC, Pardo-Marin L, Ceron JJ, Pons-Fuster E, Tvarijonaviciute A. Salivary biomarkers and their correlation with pain and stress in patients with burning mouth syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(4):929.
194. Mohiuddin M, Pivetta B, Gilron I, Khan JS. Efficacy and Safety of N-Acetylcysteine for the Management of Chronic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*. 2021;22(12):2896–907.

195. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol.* 2015;24(4):325–40.
196. Husain N, Kumar A. Reactive Oxygen Species and Natural Antioxidants: A Review. *Adv Biores.* 2012;3(4):2164–75.
197. Takashima M, Horie M, Shichiri M, Hagihara Y, Yoshida Y, Niki E. Assessment of antioxidant capacity for scavenging free radicals in vitro: A rational basis and practical application. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(7):1242–52.
198. Sisein EA. Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. *Sch Acad J Biosci.* 2014;2(2):110–8.
199. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem.* 2019;178:687-704.
200. Carocho M, Ferreira ICFR. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013;51(1):15–25.
201. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(12):931–47.
202. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19.
203. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55–74.
204. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L. Antioxidant Therapy: Current Status and Future Prospects. *Curr Med Chem.* 2011;18:3871–88.
205. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants - Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(4):228–37.
206. Liu R, Xing L, Fu Q, Zhou GH, Zhang WG. A Review of Antioxidant Peptides Derived from Meat Muscle and By-Products. *Antioxidants.* 2016;5(3):32.
207. Mut-Salud N, Álvarez PJ, Garrido JM, Carrasco E, Aránega A, Rodríguez-Serrano F. Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: Toward Nutritional Recommendations for Optimal Results. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1–19.
208. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *J Dermatol Sci.* 2010;58(2):85–90.
209. Peng C, Wang X, Chen J, Jiao R, Wang L, Li YM, et al. Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–13.

210. Mei Xiong Z, O'Donovan M, Sun L, Young Choi J, Ren M, Cao K. Anti-Aging Potentials of Methylene Blue for Human Skin Longevity. *Sci Rep*. 2017;7(2475):1–12.
211. Kelkel M, Jacob C, Dicato M, Diederich M. Potential of the dietary antioxidants resveratrol and curcumin in prevention and treatment of hematologic malignancies. *Molecules*. 2010;15(10):7035–74.
212. Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Huttmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: From molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14620–46.
213. Domínguez Avila JA, Rodrigo García J, González Aguilar GA, de la Rosa LA. The Antidiabetic Mechanisms of Polyphenols Related to Increased Glucagon-Like Peptide-1 (GLP1) and Insulin Signaling. *Molecules*. 2017;22(6):903.
214. Chin YT, Cheng GY, Shih YJ, Lin CY, Lin SJ, Lai HY, et al. Therapeutic applications of resveratrol and its derivatives on periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1403(1):101–8.
215. Chiruta C, Schubert D, Dargusch R, Maher P. Chemical modification of the multitarget neuroprotective compound fisetin. *J Med Chem*. 2012;55(1):378–89.
216. Albarracin SL, Stab B, Casas Z, Sutachan JJ, Samudio I, Gonzalez J, et al. Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease. *Nutr Neurosci*. 2012;15(1):1–9.
217. Gerszon J, Rodacka A, Puchała M. Antioxidant properties of resveratrol and its protective effects in neurodegenerative diseases. *Adv Cell Biol*. 2014;2014:97–117.
218. da Costa M, Bernardi J, Costa L, Fiuza T, Brandão R, Ribeiro MF, et al. N-acetylcysteine treatment attenuates the cognitive impairment and synaptic plasticity loss induced by streptozotocin. *Chem Biol Interact*. 2017;272:37–46.
219. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov A V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav*. 2014;4(2):108–22.
220. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–8.
221. Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43:667–9.
222. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2018;23(12):3305.
223. Holdiness MR. Clinical Pharmacokinetics of N-Acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet*. 1991;20:123–34.

224. Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, Bovet P, Bush AI, Conus P, Copolov D, Fornari E, Meuli R, Solida A, Vianin P, Cuénod M, Buclin T, Do KQ. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2187-99.
225. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(8):4117-29.
226. Omaraat FO, Blakleyb BR, Bernier J, Fournier M. Immunomodulatory and protective effects of N-acetylcysteine in mitogen-activated murine splenocytes in vitro. *Toxicol*. 1997;116:219–26.
227. Emet S, Memis D, Pamukçu Z. The influence of N-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. *Crit Care*. 2004;8(4):R172-9.. Epub 2004 May 14. Erratum in: *Crit Care*. 2016 Dec 19;20(1):403.
228. Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, et al. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: A placebo-controlled study. *Perit Dial Int*. 2010;30(3):336–42.
229. Paintlia MK, Paintlia AS, Contreras MA, Singh I, Singh AK. Lipopolysaccharide-induced peroxisomal dysfunction exacerbates cerebral white matter injury: Attenuation by N-acetyl cysteine. *Exp Neurol*. 2008;210(2):560–76.
230. Pajonk F, Riess K, Sommer A, McBride WH. N-acetyl-L-cysteine inhibits 26s proteasome function: Implications for effects on NF-kB activation. *Free Radical Bio Med*. 2002;32:536–43.
231. Horst A, Kolberg C, Moraes MS, Riffel APK, Finamor IA, Belló-Klein A, et al. Effect of N-acetylcysteine on the spinal-cord glutathione system and nitric-oxide metabolites in rats with neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2014;569:163–8.
232. Horst A, De Souza JA, Santos MCQ, Riffel APK, Kolberg C, Partata WA. Effects of n-acetylcysteine on spinal cord oxidative stress biomarkers in rats with neuropathic pain. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(12):e6533.
233. Horst A, de Souza JA, Santos MCQ, Riffel APK, Kolberg C, Ribeiro MFM, et al. N-acetylcysteine downregulates phosphorylated p-38 expression but does not reverse the increased superoxide anion levels in the spinal cord of rats with neuropathic pain. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(2):e5801.
234. Chiechio S, Copani A, Zammataro M, Battaglia G, IV RWG, Nicoletti F. Transcriptional regulation of type-2 metabotropic glutamate receptors: An epigenetic path to novel treatments for chronic pain. *Pharmacol Sci*. 2010;31(4):153–60.

235. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau IV RW, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):43–56.
236. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Rev Neurosci.* 2009;10(8):561–72.
237. Bernabucci M, Notartomaso S, Zappulla C, Fazio F, Cannella M, Motolese M, et al. N-Acetyl-cysteine causes analgesia by reinforcing the endogenous activation of type-2 metabotropic glutamate receptors. *Mol Pain.* 2012;8:77.
238. Li J, Xu L, Deng X, Jiang C, Pan C, Chen L, et al. N-acetyl-cysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteinases. *Pain.* 2016;157(8):1711–23.
239. Sözbir E, Nazıroğlu M. Diabetes enhances oxidative stress-induced TRPM2 channel activity and its control by N-acetylcysteine in rat dorsal root ganglion and brain. *Metab Brain Dis.* 2016;31(2):385–93.
240. Naik AK, Tandan SK, Dudhgaonkar SP, Jadhav SH, Kataria M, Prakash VR, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-l-cysteine in rats. *Eur J Pain.* 2006;10(7):573–9.
241. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia.* 2016;12(4):459–509.
242. Lee HP, Zhu X, Casadesus G, Castellani RJ, Nunomura A, Smith MA, et al. Antioxidant approaches for the treatment of Alzheimers disease. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(7):1201–8.
243. Allan Butterfield D, Boyd-Kimball D. Mitochondrial oxidative and nitrosative stress and Alzheimer disease. *Antioxidants.* 2020;9(9):1–22.
244. Hassan W, Noreen H, Rehman S, Kamal MA, da Rocha JBT. Association of Oxidative Stress with Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2021;20(6):1046–72.
245. Misrani A, Tabassum S, Yang L. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:617588.
246. Stahl SM. The New Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease, Part 2 Illustrating Their Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(11):813–4.
247. Herholz K. Acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(1):S25–9.
248. Randall AD, Witton J, Booth C, Hynes-Allen A, Brown JT. The functional neurophysiology of the amyloid precursor protein (APP) processing pathway. *Neuropharmacol.* 2010;59(4–5):243–67.

249. Arima K. Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies: Immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. *Neuropathol.* 2006;26(5):475–83.
250. Schwab C, McGeer PL. Inflammatory Aspects of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *J Alzheimer's Dis.* 2008;13:359–69.
251. Pocernich CB, Lange MLB, Sultana R, Butterfield DA. Nutritional Approaches to Modulate Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:452–69.
252. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2007;85(14):3036–40.
253. Fu AL, Dong ZH, Sun MJ. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on amyloid β -peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Brain Res.* 2006;1109(1):201–6.
254. Pocernich CB, La Fontaine M, Butterfield DA. In-vivo glutathione elevation protects against hydroxyl free radical-induced protein oxidation in rat brain. *Neurochem Int.* 2000;36(3):185-91.
255. Huang Q, Aluise CD, Joshi G, Sultana R, St. Clair DK, Markesbery WR, et al. Potential in vivo amelioration by N-Acetyl-L-cysteine of oxidative stress in brain in human double mutant APP/PS-1 knock-in mice: Toward therapeutic modulation of mild cognitive impairment. *J Neurosci Res.* 2010;88(12):2618–29.
256. Xu Y, Hou XY, Liu Y, Zong YY. Different protection of K252a and n-acetyl-L-cysteine against amyloid- β peptide-induced cortical neuron apoptosis involving inhibition of MLK3-MKK7-JNK3 signal cascades. *J Neurosci Res.* 2009;87(4):918–27.
257. Hsiao YH, Chen PS, Yeh SH, Lin CH, Gean PW. N-acetylcysteine prevents β -amyloid toxicity by a stimulatory effect on p35/cyclin-dependent kinase 5 activity in cultured cortical neurons. *J Neurosci Res.* 2008;86(12):2685–95.
258. Fuller S, Steele M, Münch G. Activated astroglia during chronic inflammation in Alzheimer's disease--do they neglect their neurosupportive roles? *Mutat Res.* 2010;690(1-2):40-9.
259. Lee M, Cho T, Jantaratnotai N, Wang YT, McGeer E, McGeer PL. Depletion of GSH in glial cells induces neurotoxicity: relevance to aging and degenerative neurological diseases. *FASEB J.* 2010;24(7):2533–45.
260. Pahan K, Sheikh FG, S Namboodiri AM, Singh I. N-Acetyl Cysteine Inhibits Induction Of NO Production By Endotoxin Or Cytokine Stimulated Rat Peritoneal Macrophages, C 6 Glial Cells And Astrocytes. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(1):39–48.
261. Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(9):665–77.

262. Veldman BAJ, Wijn AM, Knoers N, Praamstra P, Horstink MWIM. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998;100:15–26.
263. Fitzmaurice PS, Ang L, Guttman M, Rajput AH, Furukawa Y, Kish SJ. Nigral Glutathione Deficiency Is Not Specific for Idiopathic Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2003;18(9):969–76.
264. Martinez M, Isabel Hernfindez A, Martfnez N, Ferrfindiz ML. Age-related increase in oxidized proteins in mouse synaptic mitochondria. *Brain Res.* 1996;731:246–8.
265. Martínez M, Hernández AI, Martínez N. N-Acetylcysteine delays age-associated memory impairment in mice: role in synaptic mitochondria. *Brain Res.* 2000;855(1):100–6.
266. Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI, et al. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science.* 2000;290(5493):985–9.
267. Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury J. Kinetic stabilization of the α -synuclein protofibril by a dopamine- α -synuclein adduct. *Science* (1979). 2001;294(5545):1346–9.
268. Feng Wang X, Cynader MS. Pyruvate Released by Astrocytes Protects Neurons from Copper-Catalyzed Cysteine Neurotoxicity. *J Neurosci.* 2001;21(10):3322–31.
269. Sechi G, Deledda MG, Bua G, Satta WM, Deiana GA, Pes GM, Rosati G. Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996;20(7):1159–70.
270. Hsu M, Srinivas B, Kumar J, Subramanian R, Andersen JK. Glutathione depletion resulting in selective mitochondrial complex I inhibition in dopaminergic cells is via an NO-mediated pathway not involving peroxynitrite: Implications for Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2005;92(5):1091–103.
271. Banaclocha MM. Therapeutic potential of N-acetylcysteine in age-related mitochondrial neurodegenerative diseases. *Med Hypotheses.* 2001;56(4):472–7.
272. Martínez Banaclocha M. N-acetylcysteine elicited increase in complex I activity in synaptic mitochondria from aged mice: implications for treatment of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2000;859(1):173–5.
273. Medina S, Martínez M, Hernanz A. Antioxidants inhibit the human cortical neuron apoptosis induced by hydrogen peroxide, tumor necrosis factor alpha, dopamine and beta-amyloid peptide 1-42. *Free Radic Res.* 2002;36(11):1179–84.
274. Martínez Banaclocha M, Martínez N. N-acetylcysteine elicited increase in cytochrome c oxidase activity in mice synaptic mitochondria. *Brain Res.* 1999;842(1):249–51.

275. Banaclocha MM, Hernández AI, Martínez N, Ferrándiz ML. N-acetylcysteine protects against age-related increase in oxidized proteins in mouse synaptic mitochondria. *Brain Res.* 1997;762(1-2):256-8.
276. Martinez M, Martinez' N, Isabel Hernhndez' A, Ferraindiz' ML. Hypothesis: Can N-Acetylcysteine be beneficial in Parkinson's Disease? *Life Sci.* 1999;64(15):1253–7.
277. Offen D, Ziv I, Sternin H, Melamed E, Hochman A. Prevention of Dopamine-Induced Cell Death by Thiol Antioxidants: Possible Implications for Treatment of Parkinson's Disease. *Neurology.* 1996;141:32–9.
278. Cocco T, Sgobbo P, Clemente M, Lopriore B, Grattagliano I, Di Paola M, et al. Tissue-specific changes of mitochondrial functions in aged rats: Effect of a long-term dietary treatment with N-acetylcysteine. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(6):796–805.
279. Clark J, Clore EL, Zheng K, Adame A, Masliah E, Simon DK. Oral N-Acetyl-cysteine attenuates loss of dopaminergic terminals in α -synuclein overexpressing mice. *PLoS One.* 2010;5(8):e12333.
280. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998;281(5381):1309-12.
281. Aoki E, Yano R, Yokoyama H, Kato H, Araki T. Role of nuclear transcription factor kappa B (NF-kappaB) for MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)-induced apoptosis in nigral neurons of mice. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(1):57–64.
282. Sha D, Chin LS, Li L. Phosphorylation of parkin by Parkinson disease-linked kinase PINK1 activates parkin E3 ligase function and NF- κ B signaling. *Hum Mol Genet.* 2009;19(2):352–63.
283. Talley AK, Dewhurst S, Perry SW, Dollard SC, Gummuluru S, Fine SM, New D, Epstein LG, Gendelman HE, Gelbard HA. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in human neuronal cells: protection by the antioxidant N-acetylcysteine and the genes bcl-2 and crmA. *Mol Cell Biol.* 1995;15(5):2359-66.
284. Petričević N, Čelebić A, Papić M, Rener-Sitar K. The Croatian Version of the Oral Health Impact Profile Questionnaire. *Coll Antropol.* 2009;33:841–7.
285. Gao Y, Yang J, Sun H, Zhou H. Efficacy of Danzhixiaoyao tablets combined with methylcobalamin tablets in the treatment of burning mouth syndrome: an open-label, randomized controlled trial. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):603.
286. 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;16:2171–9.
287. Magri LV, Carvalho VA, Rodrigues FCC, Bataglioni C, Leite-Panissi CRA. Non-specific effects and clusters of women with painful TMD responders and non-responders to LLLT: double-blind randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):385–92.

288. 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.
289. Honda M, Iida T, Kamiyama H, Masuda M, Kawara M, Svensson P, et al. Mechanical sensitivity and psychological factors in patients with burning mouth syndrome. *Clin Oral Investig.* 2019;23(2):757–62.
290. Souza FTA, Santos TPM, Bernardes VF, Teixeira AL, Kümmer AM, Silva TA, et al. The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:57.
291. Li X, Li Q, Li J, Wang X, Zou H, Wang S, et al. The improvement of pain symptoms in patients with burning mouth syndrome through combined laser and medication therapy. *Technol Health Care.* 2024;32:S501–9.
292. Kobayashi M, Sato R, Komura T, Ichikawa H, Hirashima T, Otake S, et al. Protective effect of the oral administration of cystine and theanine on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(10):1814–21.
293. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Oral Glutamine Is Effective for Preventing Oxaliplatin-Induced Neuropathy in Colorectal Cancer Patients. *Oncologist.* 2007;12(3):312–9.
294. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, Labianca R, Giordani P, Baldelli AM, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3478–83.
295. Lin PC, Lee MY, Wang WS, Yen CC, Chao TC, Hsiao LT, et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: Preliminary data. *Support Care Cancer.* 2006;14(5):484–7.
296. Milla P, Airolidi M, Weber G, Drescher A, Jaehde U, Cattell L. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anticancer Drugs.* 2009;20(5):396–402.
297. Han S, Lim JH, Bang J, Cho JH. Use of a combination of N-acetylcysteine and clonazepam to treat burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;132(5):532–8.
298. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev.* 2008;66(11):646–57.
299. Stephan Jacob, Ryan S. Streeper, Donovan L. Fogt, Jason Y. Hokama, Hans J. Tritschler, Giinther J. Dietze, et al. The Antioxidant a-Lipoic Acid Enhances Insulin-Stimulated

- Glucose Metabolism in Insulin-Resistant Rat Skeletal Muscle. *Diabetes*. 1996;45:1024–9.
300. Merin JP, Matsuyama M, Kira T, Baba M, Okamoto T. Alpha-Lipoic acid blocks HIV-1 LTR-dependent expression of hygromycin resistance in THP-1 stable transformants. *FEBS Lett*. 1996;394:9–13.
301. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schutte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16:1040–3.
302. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(1-2):359-78.
303. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14(2):167–84.
304. Arivazhagan P, Panneerselvam C. Effect of DL- α -lipoic acid on neural antioxidants in aged rats. *Pharmacol Res*. 2000;42(3):219–22.
305. Tirosh O, Sen CK, Roy S, Kobayashi MS, Packer L. Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid and its positively charged amide analogue. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(11-12):1418-26.
306. Cavalcanti DR, Da Silveira FRX. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome - A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(3):254–61.
307. Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: Mechanisms and clinical implications. *Philos Trans R Soc B, Biol Sci*. 2011;366(1572):1783–9.
308. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1207–46.
309. Kuten-Shorrer M, Kelley JM, Sonis ST, Treister NS. Placebo effect in burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral Dis*. 2014;20(3):e1–6.
310. Marchesi N, Govoni S, Allegri M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms. *Pain Pract*. 2022;22(2):255–75.
311. Johansen ME. Gabapentinoid Use in the United States 2002 Through 2015. *JAMA Intern Med*. 2018;178(2):83–5.
312. Mathieson S, Lin CWC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ*. 2020;369:m1315.

313. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):E786–93.
314. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
315. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD010609.
316. White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(6):786-8.
317. Boras VV, Brailo V, Lukač J, Kordić D, Blažić-Potočki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2006;12(3):353–5.
318. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci*. 2013;28(1):297–301.
319. Pekiner FN, Demirel GY, Gümrü B, Özbayrak S. Serum cytokine and T regulatory cell levels in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(9):528–34.
320. Pekiner FN, Gümrü B, Demirel GY, Özbayrak S. Burning mouth syndrome and saliva: Detection of salivary trace elements and cytokines. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(3):269–75.
321. Suh KI, Kim YK, Kho HS. Salivary levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α in patients with burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol*. 2009;54(9):797–802.
322. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-level laser therapy in burning mouth syndrome patients: A pilot study. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(6):835–9.
323. Dos Santos LDFC, De Andrade SC, Nogueira GEC, Leão JC, De Freitas PM. Phototherapy on the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Prospective Analysis of 20 Cases. *Photochem Photobiol*. 2015;91(5):1231–6.
324. Santos LDFC Dos, Carvalho ADAT, Leão JC, Cruz Perez DE Da, Castro JFL De. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A case series. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(12):793–6.
325. Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(2):123–5.

326. Arbabi-Kalati F, Bakhshani NM, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e524–7.
327. Nakase M, Okumura K, Tamura T, Kamei T, Kada K, Nakamura S, Inui M, Tagawa T. Effects of near-infrared irradiation to stellate ganglion in glossodynia. *Oral Dis*. 2004;10(4):217-20.
328. Walker J. Relief from chronic pain by low power laser irradiation. *Neurosci Lett*. 1983;43(2-3):339-44.
329. Liisa Laakso E, Cramond T, Richardson C, Galligan JP. Plasma Acth and β -Endorphin Levels in Response to low Level Laser Therapy (Lllt) for Myofascial Trigger Points *Laser Ther*. 2004; 14:45-53.
330. Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med*. 2007;39(10):797–802.
331. Chow RT, David MA, Armati PJ. 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. *J Peripher Nerv Syst*.. 2007;12:28–39.
332. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, da Fonseca AG, Queiroz SIML, Lemos TMAM, et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2018;33(6):1255–62.
333. Jørgensen MR, Pedersen AML. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(2):130–6.
334. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328(7446):991–4.
335. Woolf Clifford J, Mannion Richard J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999;353:1959–64.
336. Kissin I. Vanilloid-induced conduction analgesia: Selective, dose-dependent, long-lasting, with a low level of potential neurotoxicity. *Anesth Analg*. 2008;107(1):271–81.
337. Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg S, Garg V. Boric acid gel as local drug delivery in the treatment of class II furcation defects in chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Invest Clin Dent*. 2018;9(1):E12279.
338. Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, Mirjalili M, Mehrpooya M. Ameliorative effects of n-acetylcysteine as adjunct therapy on symptoms of painful diabetic neuropathy. *J Pain Res*. 2019;12:3147–59.

339. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40(6):828–49.
340. Emara SM, El Wakeel L, Abdelsalam M, Farid Fahmy sarah. Role of N-Acetyl Cysteine in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Arch pharm sci Ain Shams univ.* 2024;8(2):455–68.
341. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med.* 2008;9(6):660–74.
342. Schreiber AK. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(3):432.
343. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30(4):374–85.
344. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2456–65.
345. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(1):49–59.
346. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: Futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.* 2014;2014.
347. Sima AAF, Calvani M, Mehra M, Amato A, Sima AAF. Acetyl-L-Carnitine Improves Pain, Nerve Regeneration, and Vibratory Perception in Patients With Chronic Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 2005;28(1):96–101.
348. Sajedi F, Abdi A, Mehrpooya M, Faramarzi V, Mohammadi Y, Sheida F. Comparison of therapeutic effects of N-Acetylcysteine with pregabalin in improving the clinical symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2024;10(1):15.
349. Notartomaso S, Scarselli P, Mascio G, Liberatore F, Mazzon E, Mammana S, et al. N-Acetylcysteine causes analgesia in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Mol Pain.* 2020;16:1–14.
350. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-Carnitine (Levacecarnine) in the Treatment of Diabetic Neuropathy A Long-Term, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Drugs R D.* 2002;3(4):223–31.
351. Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1686–91.

352. Zammataro M, Chiechio S, Montana MC, Traficante A, Copani A, Nicoletti F, et al. mGlu2 metabotropic glutamate receptors restrain inflammatory pain and mediate the analgesic activity of dual mGlu2/mGlu3 receptor agonists. *Mol Pain*. 2011;14;7:6.
353. Li S, Li X, Xie X, Wei X, Yu C, Cheung CW, et al. N-Acetylcysteine Attenuates Hyperalgesia in Rats with Diabetic Neuropathic Pain: Role of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators and CXCR4. *J Diabetes Res*. 2021;2021:1485.
354. Liu ZY, Song ZW, Guo SW, He JS, Wang SY, Zhu JG, et al. CXCL12/CXCR4 signaling contributes to neuropathic pain via central sensitization mechanisms in a rat spinal nerve ligation model. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(9):922–36.
355. Sagara M, Satoh J, Wada R, Yagihashi S, Takahashi K, Fukuzawa M, et al. Inhibition of development of peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats with N-acetylcysteine. *Diabetol*. 1996;39:263–9.
356. Kamboj SS, Vasishta RK, Sandhir R. N-acetylcysteine inhibits hyperglycemia-induced oxidative stress and apoptosis markers in diabetic neuropathy. *J Neurochem*. 2010;112(1):77–91.
357. Khalefa HG, Shawki MA, Aboelhassan R, El Wakeel LM. Evaluation of the effect of N-acetylcysteine on the prevention and amelioration of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients: a randomized controlled study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(1):117–25.
358. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):327–33.
359. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol*. 2015;54(5):587–91.
360. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *BBA - Reviews on Cancer*. 2015;1856(1):73–85.
361. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2008;358(16):1663–71.
362. Bami C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:325–34.
363. Carvalho LF, Silva AMF, Carvalho AA. The use of antioxidant agents for chemotherapy-induced peripheral neuropathy treatment in animal models. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44(10):971–9.
364. Areti A, Yerra VG, Naidu VGM, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*. 2014;2(1):289–95.

365. Hassanzadeh E, Sedighi Pashaki A, Akbari Hamed E, Mehrpooya M, Mohammadian K, Bayani R, et al. Evaluating N-acetylcysteine as a Protective Agent Against Chemotherapy-induced Neuropathy in Breast Cancer: A Triple-blind, Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Oncol*. 2025;48(3):122–6.
366. Bondad N, Boostani R, Barri A, Elyasi S, Allahyari A. Protective effect of N-acetylcysteine on oxaliplatin-induced neurotoxicity in patients with colorectal and gastric cancers: A randomized, double blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(7):1575–82.
367. Anteplioglu T, Çınar M, Yaldız G, Kayabaşı SB, Duru Ö, Kabakçı R. Neuroprotective role of n-acetylcysteine (NAC): countering doxorubicin neurotoxicity via TH, Nurrl, and iNOS expression. *Medit Vet J*. 2024;9(2):299–305.
368. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, Tan PH, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nature Med*. 2008;14(3):331–6.
369. Liu YC, Berta T, Liu T, Tan PH, Ji RR. Acute morphine induces matrix metalloproteinase-9 up-regulation in primary sensory neurons to mask opioid-induced analgesia in mice. *Mol Pain*. 2012;8:19.

8. ŽIVOTOPIS

Lorena Horvat Aleksijević rođena je 19. listopada 1994. godine u Bad Mergentheimu u Njemačkoj. Osnovno i srednjoškolsko obrazovanje završila je u Belom Manastiru. Godine 2020. diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, smjer Dentalna medicina, a iste godine upisuje poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku radi kao asistent do 2023. godine, nakon čega se zapošljava u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije u svojstvu polivalentnog doktora dentalne medicine.

Doktorski rad bio je usmjeren na temu “Učinkovitost N-acetil cisteina u terapiji sindroma pekućih usta“. Kroz istraživanje analizirana je učinkovitost N-acetil cisteina u odnosu na placebo kod pacijenata sa sindromom pekućih usta s ciljem postizanja nove terapijske mogućnosti u liječenju sindroma pekućih usta.

Njezini profesionalni interesi uključuju istraživanje novih terapijskih opcija u bolestima oralne sluznice, bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama bolesti sluznice usne šupljine i poboljšanje kvalitete života kod pacijenata koji boluju od bolesti usne šupljine. Aktivno piše znanstvene radove, sudjeluje na međunarodnim kongresima i stručnim usavršavanjima.

Tečno govori i razumije engleski jezik, što joj omogućava praćenje nove stručne literature i sudjelovanje na međunarodnim projektima. Cilj joj je kroz znanstveni i klinički rad doprinijeti razvoju oralne i dentalne medicine.

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

- I) Radovi objavljeni u časopisima u WoS Science Citation Indeks Expanded (WoS SCIE) – kvartili prema Journal Citation Reports
- **Aleksijević, L. H.**; Aleksijević, M.; Škrlec, I.; Šram, M.; Šram, M.; Talapko, J. *Porphyromonas gingivalis* Virulence Factors and Clinical Significance in Periodontal Disease and Coronary Artery Diseases. *Pathogens*. 2022 Oct;11,11(10):1173. doi.org/10.3390/pathogens11101173 (Q2)
 - Talapko, J.; Meštrović, T.; Juzbašić, M.; Tomas, M.; Erić, S.; **Horvat Aleksijević, L.**; Bekić, S.; Schwarz, D.; Matić, S.; Neuberg, M.; et al. *Antimicrobial Peptides—*

Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. *Antibiotics* (Basel). 2022 Oct;11(10):1417. doi.org/10.3390/antibiotics11101417 (Q1)

II) Radovi objavljeni u časopisima u drugim bazama (WoS ESCI, Scopus itd.)

- Babić, M; Aleksijević, M; Cerin, A; Stipetić, S; Seifert, D; Dragičević, D; **Horvat, L**; Vukadin, S; Petrović, Đ; Lešić, N. Pre-prosthetic Treatment of a 35-Year-Old Patient with Poor Oral Health: A Case Report. *Collegium antropologicum*. 2021, 45, (2); 161-165. doi:10.5671/ca.45.2.3 (Q3)
- **Horvat Aleksijević, L.**; Prpić, J.; Muhvić Urek, M.; Pezelj-Ribarić, S.; Ivančić-Jokić, N.; Peršić Bukmir, R.; Aleksijević, M.; Glažar, I. Oral Mucosal Lesions in Childhood. *Dent. J.* 2022, 10, 214. doi.org/10.3390/dj10110214 (Q2)

Lončar Brzak, B.; **Horvat Aleksijević, L.**; Vindiš, E.; Kordić, I.; Granić, M.; Vidović Juras, D.; Andabak Rogulj, A. Osteonecrosis of the Jaw. *Dent. J.* 2023, 11, 23. doi.org/10.3390/dj11010023 (Q2)

- Andabak-Rogulj, A.; Vindiš, E.; **Aleksijević, L.H.**; Škrinjar, I.; Juras, D.V.; Aščić, A.; Brzak, B.L. Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus—A Narrative Review. *Dent. J.* 2023, 11, 26. doi.org/10.3390/dj11010026 (Q2)
- **Horvat Aleksijević, L.**; Lončar Brzak, B.; Sikora, M.; Škrinjar, I.; Brailo, V.; Andabak Rogulj, A.; Aleksijević, M.; Vidović Juras, D. Efficacy of N-Acetyl Cysteine in the Treatment of Burning Mouth Syndrome—A Randomized Controlled Trial. *Dent. J.* 2025, 13, 336. https://doi.org/10.3390/dj13080336 (Q1)- **RAD PROIZAŠAO IZ REZULTATA ISTRAŽIVANJA**

III) Sažetci s međunarodnih i domaćih kongresa

- **Horvat, L.**, Saltović, E., Muhvić Urek, M. (2020) Internet use for medical information in patients with burning mouth syndrome and hyposalivation. 1.

- kongres Fakulteta dentalne medicine u Rijeci "Učinkovitost terapije narušenih funkcija i izgleda orofacijalnog područja - pacijentova perspektiva", Rijeka, Hrvatska, 01.10.2020-02.10.2020. Objavljeno u: South European Journal of Orthodontics and Dentofacial Research, p.62-63. (Domaći kongres, poster)
- Džapo, P., Majić Opačak, R., Radica, N., **Horvat Aleksijević, L.**, Žigante, M., Špalj, S. Impacts of impaired smile aesthetics in adolescents with malocclusions. 3. International Congress of Faculty of Dental Medicine University of Rijeka, 17.-18.09.2022., Rijeka, Hrvatska. Objavljeno u: Book of Abstracts. (Međunarodni kongres, poster)
 - **Horvat Aleksijević L.** Dental Treatment in Transplant Patients. International Scientific Conference In Dentistry, 02.-03.04.2022., Novi Sad, Srbija. Objavljeno u: Proceedings of the International Scientific Conference In Dentistry 2022 Novi Sad. Jeremić Knežević, Milica (ur.). Novi Sad: 2022. str. 66-71. (Međunarodni kongres, oralna prezentacija)