



BURNING MOUTH SYNDROME

AĞIZ YANMASI SENDROMU

Burcu Yeliz EVRAN ¹, Berceste POLAT AKMANSOY ², Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA ³

¹ PhD, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Marmara University, Istanbul/TURKEY

ORCID ID: 0000-0001-9609-7019

²Asst. Prof., Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Marmara University, Istanbul/TURKEY

ORCID ID: 0000-0003-2330-7745

³Prof. Dr., Department of Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Marmara University, Istanbul/TURKEY

ORCID ID: 0000-0003-2924-1935

Corresponding Author:

Burcu Yeliz EVRAN,

Address: Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Başibüyük Mah. Başibüyük Yolu Sok. 9/3
34854 Başibüyük, Maltepe/ İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: burcu.yeliz@marun.edu.tr, Phone: +90 555 817 4686

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: February 15, 2022

Accepted / Kabul: June 21, 2022

Online Published / Yayınlanma: June 30, 2022

DOI:

EVAN B.Y., AKMANSOY B.P., ERÇALIK YALÇINKAYA Ş. Burning Mouth Syndrome. Dent & Med J - R. 2022;4(2):132-147.



Abstract

Burning Mouth Syndrome (BMS) is a chronic pain and burning sensation in the mouth accompanied by various symptoms mainly seen in peri and postmenopausal women. Burning and stinging sensation on the tongue, lips and the other oral mucosal surfaces, dry mouth or increased salivation, taste change, loss of taste, paresthesia are the prominent symptoms. Idiopathic pain usually persists daily for more than 3 months. In this review, newest management approaches of BMS were presented and discussed.

Keywords: *Burning mouth syndrome, Dry mouth, Oral dysesthesia.*

Özet

Ağız Yanması Sendromu (AYS), yaygın olarak peri ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen çeşitli semptomların eşlik ettiği ağızdaki yaygın kronik ağrı ve yanma duygusudur. Semptomlar; dilde, dudaklarda ve diğer oral mukoza yüzeylerinde yanma ve batma duygusu, kuru ağız veya tükürük artışı, tat değişikliği, tat kaybı, parestezi duygusu olarak özetlenebilir. Bu semptomlar genellikle 3 aydan uzun süreli her gün devam eden idiyopatik kökenli ağrılardır. Bu çalışmanın amacı AYS konusundaki güncel tedavi yaklaşımları hakkında bilgi vermek ve tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: *Ağız yanması sendromu, Kuru ağız, Dizestezi.*

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Ağız Yanması Sendromu (AYS), lokal ve sistemik herhangi bir nedene bağlı olmayan psikosomatik kökenli intraoral mukozada yanma ve dizestezi duygusunun eşlik ettiği enigmatik, idiyopatik ağrı sendromudur (1, 2). Subjektif tanımlamalar yapılarak teşhis konulmaktadır (3, 4).

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (*The International Association for the Study of Pain*), AYS' yi oral mukozada nedeni olmayan kronik yanma duygusu olarak tanımlamıştır (36). Uluslararası Başağrısı Topluluğu başağrısı rahatsızlıkları için yapmış oldukları sınıflamada (*The International Headache Society in its Classification of Headache Disorders*) AYS' yi, herhangi bir klinik lezyona bağlı olmaksızın 3 aydan uzun süredir günde 2 saatten fazla görülen ağızda yanma ve dizestezi duygusu olarak tanımlamıştır. Bu sınıflandırmada nöropatik mekanizmaların rol aldığı düşünülmüş ve yeni görüşe göre bu nörofizyolojik mekanizma kantitatif duyusal test verileriyle (QST) doğrulanmıştır (5). Dünya Sağlık Örgütü de AYS' yi tanımlarken duygusal stres durumu ile orofasiyal fonksiyonların ilişkisini vurgulamıştır.

AYS' de şikayetler tipik olarak bilateral ve çoğunlukla dilde yanma duygusu olarak kendini göstermektedir. Dil dışında intraoral mukozada; dudaklar, sert damak, dişeti ve bukkal mukozada da kendini gösterebilmektedir (3, 4, 6).

Yanma duygusunun periferik sinir dağılımı ile herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmüştür (4). Yapılan çalışmalara göre 5 yıl sonra AYS' li hastaların %3'ünden daha azında spontan iyileşme, %30' undan azında ise semptomlarda orta derecede iyileşme gözlenmiştir (7). AYS' de çeşitli mekanizmaların rol oynadığı söylenece de patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır (3, 4, 8). Tedavisinde topikal ve sistemik önerilerin yanı sıra davranış terapisi de gündeme gelmektedir (3, 9, 10).

EPİDEMİYOLOJİ

AYS tıp literatürüne ilk olarak 1800'lü yıllarda girmiş ve ağız yanması, oral dizestezi, stomatodynia, stomatopirozis, glossodynia ve glossopyrosis, ağırlı dil gibi tanımlamalar yapılmıştır (4, 11, 12, 13). Bu yanma ve ağrı semptomları dudak, dil ve diğer oral mukoza yüzeylerinde görülebilmektedir.

Zaman içerisinde farklı tanımlamalar yapılmış ve toplum içerisinde giderek görülme sıklığı artan kompleks bir hastalık haline gelmiştir. Yapılan çalışmalara göre popülasyonun %0,7-8 oranında etkilendiği bildirilmiştir (2, 14). Ayrıca kadınları erkeklere oranla 7 kat daha fazla etkilediği görülmüştür (6, 14, 15, 16).

AYS görülme sıklığı çeşitli ülkelerde rapor edilen verilere göre genellikle 55 yaş üstü postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülmüştür. Daha nadir olarak görülmekle birlikte 20-50 yaş arası erkek popülasyonunda da rastlanılmaktadır.

Ben Aryeh H. ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre hormon takviyesi alan menapoz dönemindeki kadınlarda da AYS'nin görülme sıklığı %10-40 oranında olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmalara göre net bir sosyoekonomik tahmin ve irksal sınıflandırma yapılamamaktadır (55).

SINIFLANDIRMA

AYS, etyolojik faktörler göz önünde bulundurularak primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (16). Primer AYS herhangi bir veriye dayanmayan idiyopatik oral mukozanın yanması, pareztezi duygusu, tat değişikliği veya kaybı olarak tanımlanabilmektedir. Sekonder formunda ise lokal ve sistemik predispozan faktörler rol oynamaktadır. Lokal faktörler arasında kandida ve tükürük bezi hipofonksiyonu sayılabilirken; sistemik faktörler arasında diyabetes mellitus gibi endokrinolojik değişiklikler, ilaç kullanıma bağlı hipersensitivite reaksiyonları ve alerjiler, B12 eksikliği örnek gösterilebilmektedir. Ancak sekonder formun daha sonrasında 'herhangi bir nedene dayandırılan yanma Őikayetinin AYS olamayacağı' anlaşılarak bu sınıflandırmadan uzaklaşılmıştır.

AYS'nin diğer sınıflaması gün içerisindeki ağrı ve yanma Őikayetlerindeki yoğunluğa göre belirlenip 3'e ayrılmıştır. Tip 1; sabahları yanma olmaması ile gün içerisinde giderek artan ve akşamları pik yapan durumları içermektedir. Tip 2; gün boyunca kesintisiz devam eden yanma hissi ve uyuyamama ile karakterizedir. Tip 3; her gün olmayan ve süreklilik göstermeyen yanma duygusu ile kendini göstermektedir (6, 17, 18), (Tablo 1).

	SABAH	GÜN BOYU	AKŐAM
TİP1	Semptomsuz uyanma, ilerleyen saatlerde yanma hissinde artış	Gün boyunca artan yanma duygusu	Semptomların pik yaptığı zaman dilimi
TİP2	Gün boyunca devam eden yanma duygusu		
TİP3	Her gün olmayan aralıklı semptomların eşlik etmesi		

Tablo 1: AYS sınıflandırması

ETYOPATOLOJİ

AYS nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte çoğu hasta için nöropatik kökenli olduğu konusunda ortak bir görüş bulunmaktadır (4). AYS' de semptomlar; periferal veya santral veya her ikisinden kaynaklı nedenlerin eşlik etmesi ile oluşabilmektedir (3, 13). İnaoral mukozadaki küçük lifsi periferal yapıların nöropatisi ile AYS arasında bağlantı kurulan çalışmalar da mevcuttur (13, 18). AYS hastalarında yapılan dil biyopsilerine göre bu nöropatinin dildeki sinir sonlanmalarındaki azalmaya etkisi olduğu görülmüştür (13, 19, 20). Yapılan biyopsilerde kapsaisin taşıyan bir tip iyon kanalı olan *Transient Receptor Potential Vanilloid* (TRPV1) kanallarının artışı dikkat çekmiştir (21). TRP kanalları sıcaklık dağılımı, nosisepsiyon ve

sensitizasyonda önemli rol oynamaktadır. Yüksek ağrı duygusu da TRP kanallarını harekete geçirmektedir (3, 8, 13).

AYS hastalarında özellikle psikojenik faktörlerin yerinin büyük olduğu ve anksiyete seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmektedir. AYS gelişmeden önce hastaların %80' inde irritabl bağırsak sendromu, sık tekrarlayan baş ağrıları, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromu varlığı tespit edilmiştir (37).

AYS ayrıca subklinik olarak trigeminal nöropati de oluşturabilmektedir. Anormal masseter ve göz kırpmaya refleksi AYS' li hastaların yaklaşık %20 'sinde görülebildiği yapılan çalışmalarda izlenmiştir (13). Hastaların geri kalanı ise ağrıyı inhibe eden basal ganglionlardaki dopaminerjik nöronların hipofonksiyonuna bağlı olarak santral aracılı ağrı yaşamaktadır (22). Dopaminerjik nöronların hipofonksiyonu aynı şekilde parkinson hastalarında da görülmekte, bu sebeple AYS insidansı parkinson hastalarında artış göstermektedir. Dopamin seviyelerindeki azalma depresyonda da rastlanan bir durumdur (13).

KLİNİK

AYS' nin farklı klinik tabloları bulunmaktadır. En tipik olanı bilateral ve çoğunlukla dilde, daha az oranda sert damak ve bukkal mukozada görülmektedir (6, 14, 23). Hastalar yanmayı; kaynar su dökülme hissi, karıncalanma, uyuşukluk olarak tanımlamaktadırlar (2, 9, 16). Sıcak yiyecek ve içeceklerde yanma duygusu artarken, çiğneme pastilleri, şekerli sakızlar, soğuk içecekler bu duyguda azalmayı sağlayabilmektedir (6, 9, 18). Kserestomi yaygın olarak görülen bir şikayettir (14). Ancak yapılan araştırmalarda uyarılmış tükürük akışında kontrol grubu ile AYS' li hastalar arasında herhangi bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (24, 25). AYS' li hastalarda ayrıca tat değişikliği, kalıcı metalik ya da acı tat alma; tuzlu, tatlı, acı tatlarda değişiklik görülebilmektedir (6, 8). Buna kanıt olarak AYS ve tat değişikliğinde hipofonksiyon, hasar ve fasiyal sinirin bir dalı olan korda timpanide inhibisyon kaybı arasında bağlantı kurulabilmektedir (8, 26, 27). Psikolojik faktörler ve uyku düzeninde bozukluk da AYS etkeni olarak sayılabilmektedir (28).

Yapılan araştırmalara göre AYS hastalarında tükürük akışında azalma ile viskozitesinde artma gözlenmiştir (38). AYS hastalarında ek olarak bazı medikal problemler görülmüş olup bu durumlar Tablo-2'de özetlenmiştir.

Başka bir araştırmada ise kontrol grubu hastalar ile AYS hastalarının sIgA seviyeleri karşılaştırılmış ve bir dakika içerisinde oluşan sIgA seviyelerinin AYS hastalarında daha düşük olduğu görülmüş; bunun sonucunda da bu hastaların bağışıklık olarak daha zayıf olduğu düşünülmüştür (38). Aynı zamanda stres seviyesi yüksek olan hastalarda α -amilaz seviyelerindeki artışın iki katı oranda AYS' li hastalarda artış tespit edilmiştir (38).

SİSTEMİK DURUMLAR	BELİRTİLER
PSİKOJENİK SEBEPLER	ANKSİYETE, DEPRESYON, PANİK ATAK, TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU
KRONİK AĞRILAR	BEL AĞRISI, BOYUN VE OMUZ AĞRISI, MİGREN AĞRILARI, TEMPORAMANDİBULAR EKLEM HASTALIKLARI VE MİYOFASİYAL AĞRI
EKTRAORAL DİZESTEZİ	GÖZ, DERİ VE GENİTAL BÖLGEDE DE KURULUK
FONKSİYONEL SOMATİK SENDROMLAR	İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU, HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU, FİBROMİYALJİ, TÜKENMİŞLİK SENDROMU
DİĞER ETKENLER	STRES ARTIŞI, KULAK UĞULTUSU, ÇARPINTI

Tablo 2: AYS'li hastalarda görülebilen bazı sistemik durumlar

AYIRICI TANI

AYS, lokal ve sistemik nedenlerin ekarte edilerek teşhis edilmesi gereken kronik ağrı sendromudur. Lokal faktörler arasında parafonksiyonel alışkanlıklar ve uyumsuz protezler sayılabilmektedir (2, 3, 4, 29). Gece diş sıkma gibi bir parafonksiyonda eşlik eden semptomlar arasında baş ağrısı ile uyanma, kasların palpasyonunda hassasiyetten bahsedilebilmektedir (4). AYS' ye eşlik eden lokal faktörlerden biri de kandida enfeksiyonudur (2, 3, 9, 29). Coğrafik dil, liken planus ve diğer oral mukoza hastalıkları AYS teşhisinde ekarte edilmelidir (4, 9). Bazı bölgesel alerjik reaksiyonlar, diş macunu değişimi gibi durumlar da ağız yanmasına eşlik edebilmektedir (2, 4, 29).

Sistemik faktörler arasında sayılabilecek durumlar arasında vitamin eksikliği, ağız yanması yapan ilaçlar, sistemik hastalıklar sayılabilmektedir. Yan etki olarak ağız yanması yapan ilaçlardan bazıları; antihistaminikler, antihipertansifler, ACE inhibitörleri, antiaritmikler ve benzodiazepinlerdir (29). Vitamin eksikliklerine de B12, B6, D, Fe, Zn örnek verilebilir (29). Ayrıca gastroözofagial reflü, Diabetes Mellitus, hipotiroidizm de AYS gelişimine neden olan sistemik durumlar arasında yer almaktadır (3, 9, 29). Bazı lokal ve sistemik durumların AYS semptomlarından ayrılması çok önemlidir. Bu ayırıcı tanılar Tablo 3'te kısaca özetlenmiştir.

Öte yandan etkisinin yüksek olduğu düşünülen psikojenik faktörler arasında; anksiyete ve stres seviyesi menopozal dönemdeki kadınlar arasında yapılan çalışmada oldukça yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada anksiyete seviyelerini Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) olarak adlandırılmış ve inceleme sonucunda anlamlı bir korelasyon görüldüğü bildirilmiştir (41).

AYIRICI TANIDA DÜŞÜNÜLECEK LOKAL FAKTÖRLER

1. Oral mukoza hastalıkları

- Mantar enfeksiyonları: candida enfeksiyonları
- İmmün sistem hastalıkları: liken planus, pemfigus hastalıkları, coğrafik dil

2. Travma

- Mekaniksel: uyumsuz protezler, dişlerin ve restorasyonların keskin kenarları
- Kimyasal: etil alkol içerikli abrazyiv etkili gargara ve diş macunu kullanımı; aspirin, C vitamini gibi ilaçların kullanımı, asidik içecekler, yüksek mentol içerikli preparatların kullanımı ve diş tedavileri sırasında kullanılan irrigasyon solüsyonları, akrilik rezin ve ojenol
- Termik: sıcak ve baharatlı yiyecek ve içecekler

3. Parafonksiyonel alışkanlıklar

- Dili itmek, yanak ısırma, aşırı dil fırçalama
- Ağız solunumu

4. Kserostomi veya tükürük kalite ve kantitesinde değişiklikler

- Kemoterapi, radyoterapi, Sjögren sendromu ve tükürük bezi hastalıkları
- İlaçların yan etkisi: antihistaminikler, antidepresanlar, diüretikler, non-steroid antiinflatuarlar, steroidler, amfetaminler
- Sigara kullanımı

5. Kontakt alerjisi

- Tatlandırıcı ve katkı maddeli yiyecekler
- Ağız bakım ürünlerindeki boya ve kokular

AYIRICI TANIDA DÜŞÜNÜLECEK SİSTEMİK FAKTÖRLER

1. Vitamin-mineral eksiklikleri

- Demir, çinko, folat; B1, B2, B6, B12 eksiklikleri

2. Endokrinolojik hastalıklar

- Diabetes mellitus
- Hipotroidizm
- Hormonal hastalıklar (adrenal kortizol ve gonadal steroid)

3. Otoimmün ve immünolojik hastalıklar

- Sjögren sendromu
- Likenoid reaksiyonlar
- Sistemik lupus eritematozus

4. Medikal hastalıklar

- Gastroözofagual reflü
- Multipl skleroz

<ul style="list-style-type: none">• Parkinson• Çölyak hastalığı• Fabry hastalığı
5. İlaçlar <ul style="list-style-type: none">• Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri• Antiretroviraller
6. Peripheral ve santral nöropatiler <ul style="list-style-type: none">• Diyabetik periferik nöropati, böbrek yetmezliği nöropatisi, amyloid ve sarcoid polinöropati, bağı dokusu hastalıkları ile ilişkili periferik nöropati, HIV ilişkili nöropati, post-herpetik nöropati, paraneoplastik duyu nöropatisi, post-travmatik periferik nöropati, kemoterapi ile ilişkili nöropati
7. Psikojenik faktörler <ul style="list-style-type: none">• Anksiyete, depresyon, post-travmatik stress• Yeme bozuklukları-blumia• Monomer, nikel sülfat, gümüş, kobalt, çinko gibi dental materyaller

Tablo 3: Ağız yanması sendromu ayırıcı tanısında lokal ve sistemik faktörler

TEDAVİ

AYS tedavisinde izlenmesi gereken yol; hastanın semptomlarının sistemik, lokal veya idiyopatik kaynaklı olduğunu saptayarak tedavi planını belirlemektir. Parafonksiyonel alışkanlıklar, kserostomi, kandida, coğrafik dil gibi lokal; diyabet, beslenme yetersizliği, özofagial reflü gibi sistemik sebepler elimine edildikten sonra tedavi planı belirlenmelidir. Semptomları hafifletmede topikal, sistemik tedaviler ve davranış terapileri ya da bunların kombinasyonu kullanılabilir (Tablo 4). Tedavi seçenekleri klasik tedaviler ve tamamlayıcı entegratif ve fonksiyonel tıp uygulamaları olarak iki ana başlıkta incelenebilmektedir.

1.KLASİK TEDAVİLER

1.1.ANTİDEPRESANLAR

Antidepresanlar, trisiklik antidepresan içerikliler (TCA), selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-norepinefrin re-uptake inhibitörleri (SNRI) AYS için kullanılan teröpatik ajanlardandır (2, 3, 4, 10). Antidepresanlar uzun yıllardır nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan medikamentlerdendir (34). Amitriptilin ve nortriptilin AYS tedavisinde en etkili TCA' lar olduğu belirlenmiştir. SNRI' lar da yeni bir antidepresan sınıflaması olup ağrı azaltmada faydalı bulunmuştur (34). Kserostomisi olan AYS hastalarında SNRI, TCA' lardan daha az antikolinergik etkilidir. Bu tip ilaçların tedavide etkisi sınırlı olsa da hayat kalitesini ve kişinin modunu yükseltmede etkili oldukları bildirilmiştir.

Kserostomili AYS hastalarında önerilen tedavi seçeneklerinden biri de tükürük akışını artıran çiğneme tabletleridir. Bu tabletlerin şeker içermemesi ve tükürük pH' sında azalmaya sebep olup çürük oluşturmaması önem taşımaktadır. Yapılan araştırmalara göre bu pastillerin AYS hastaları üzerinde % 3 oranında etkili olduğu görülmüştür (40).

1.2.KLONAZEPAM

AYS semptomlarını azaltmada uzun dönemde ve kısa dönemde topikal ve sistemik olarak kullanılan bir benzodiazepin olan klonazepam sakinleştirici etkili inhibitör nörotransmitter GABA agonistidir (2, 3, 4, 30, 31).

Klonazepamın yan etkileri kserostomi, letarji, tükenmişlik hissidir (30). En önemlisi de klonazepam sistemik veya lokal kullanımı farketmeksizin bağımlılık yapma durumu söz konusudur (2). Hastalar doktor kontrolü dışında ilacın kullanımını aniden bırakmamalıdır. Aniden bırakıldığından azalan semptomların geri dönüşü olduğu öngörülmüştür. Topikal kullanımı uygun olan bu medikament sistemik ilaç almayı reddeden hastalar için oldukça idealdir.

1.3.KAPSAİSİN

Kapsaisin, nöropatik ağrılarda afferent duyu nöronları üzerine etkili bir analjeziktir ve acı biberden elde edilmektedir. Kapsaisin, TRPV1'e bağlanarak ısıya karşı oluşan tepkiyi regüle etmektedir. Uzun süreli kapsaisinin kullanımı TRPV1'e bağlanma oranını azaltmakta ve ağrı hissetme duygusunda desensitizasyon başlatmaktadır (3, 4, 32, 33).

TRPV1 çoğu zaman AYS patogenezi ile karıştırılabilmektedir. Topikal olarak uygulanan kapsaisin ilk uygulandığında ağrı ve yanma duygusunda artış göstermiştir ve tadı nedeniyle tolere edilmesi zordur. Sistemik kullanımında da gastrik toksisiteye neden olabilmesi dolayısıyla reçete edilirken dikkat edilmelidir.

1.4.LAZER TERAPİSİ

Düşük yoğunluklu lazer terapisi; lazer ışığını hücreler için yararlı olan enerjiye dönüştürebilen metabolik, kimyasal, fotofiziksel bir modülatör olarak kullanılmaktadır. Bu enerji mitokondriyal reaksiyonları uyarmakta ve ATP üretimi, intraselüler kalsiyum seviyeleri, mitoz sayısında artışa neden olmaktadır.

Analjezik, anti-inflamatuar, doku tamir özelliği olan etkili tedavi yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Yapılan çalışmalara göre 3 hafta boyunca haftada 3 kez kullanımı oldukça etkili bulunmuştur. Ağrı mediatörlerinde inhibisyon, hücre membran potansiyelinde artış, sinir impuls iletim hızında azalma bilinen etkilerindedir (49,50).

β -endorfin ve serotonin salınımını artırıp, bradikinin salınımını azaltarak ağızda yanma duygusunda azalma sağlamaktadır. Stomatodynia duygusunu azaltmada oldukça etkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa da çalışma kriterlerinin belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.5.ALFA- LİPOİK ASİT (ALA)

Alfa- lipoik asit (ALA), sinir tamirinde rol alan bir antioksidandır. Yapılan çalışmalara göre AYS semptomları geliştiği görülse de karşıt sonuçlar çıkaran çalışmalar da mevcuttur (2, 4, 10). ALA ayrıca göğüste yanma, gastrointestinal şikayetler ve baş ağrısı gibi semptomlara sebep olabilmektedir. ALA diğer tedavi yöntemlerinden daha faydalı bulunmamasına rağmen bazı klinisyenler tarafından ilk tercih edilen gruplar arasında yer almaktadır (2).

1.6.GABAPENTİN

Gabapentin nöropatik ağrıda başarılı sonuçlar vermiş olan GABA agonisti bir antikonvülsandır. Özellikle ALA ile kullanıldığında AYS semptomlarının azaldığı rapor edilmiştir. Gabapentin ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olsa da diğer nöropatik ağrılarda etkili bulunmuştur (3, 4, 10).

KATEGORİ	MEDİKAMENT	TOPIKAL	SİSTEMİK
BENZODİAZEPİN	KLONAZEPAM	✓	✓
TCA	AMİTRİPTİLİN		✓
ANTİKONVÜLSAN	GABAPENTİN		✓
ATİPİK ANALJEZİK	KAPSAİSİN	✓	
DİĞER	ALA		✓

Tablo 4: Tedavide önerilen klasik yöntemlerin uygulama şekli

2.TAMAMLAYICI ENTEGRATİF TIP UYGULAMALARI

2.1.OİLPULLİNG

Oilpulling (ağızda yağ çekme), ayurvedik uygulamalarda yüzyıllardır kullanılan bir tedavi yöntemidir. Sabah kahvaltısından önce 1 çorba kaşığı yağın 10-15 dakika boyunca yutmadan ağızda gezdirme şeklinde uygulanan yöntemde kullanılan yağ genellikle susam yağı ve hindistan cevizi yağıdır. Yapılan araştırmalarda stomatopirozis ve kserostomili AYS hastalarında 3 ay süreyle kullanımında vizüel analog skalalarında (VAS) azalma görüldüğü bildirilmiştir (39).

2.2.HOMEOPATİK REMEDİLER

Homeopatik remediler, insanın bütün olarak hastalandığını ve bütün olarak iyileşebileceği görüşünü savunan ideolojiye göre ortaya atılmış tedavi biçimidir. Bu terimden ilk bahsedenlerden olan Hipokrat; 'benzeri benzer ile tedavi etme' ilkesinden yola çıkarak hastalık yapıcı maddenin aynı zamanda tedavi edici özelliğini savunmuştur. Bu seçenekte bitkisel, hayvansal, mineral, asit, tuz, enzim, sentetik kaynaklı ürünler kullanılabilir. Hastalık yapıcı etkenlerden oluşturulan aşı da homeopatik remedilere örnek gösterilebilir.

2.3.DAVRANIŞ TERAPİSİ

Davranış terapisi depresyon ve anksiyete tedavisinde de oldukça faydalı bulunmuş kognitif bir tedavi yöntemidir (2). Terapi kişinin modunu yükseltmede, etrafına karşı daha pozitif bakmada faydalı görülmüş bunun yanı sıra da varsa hastanın diş sıkma, dili dişler arasına itme gibi parafonksiyonel alışkanlıklarını kırmaya yönelik tedavilerde gerekli olabileceği düşünülmüştür (35). Bu dönemlerde özellikle tatlandırıcı ve alkol içerikli ağız bakım ürünlerinden kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Davranış terapisi yaklaşımında düzenli egzersizin,

diyafram nefesinin, ağızdaki yanmayı artırmayacak diyet uygulamasının, su tüketiminde artışın hastaların semptomlarında azalma sağladığı görülmüştür. Ayrıca terapideki hastanın ALA kullanarak kombinasyon tedavisi uygulanması daha etkili bulunmuştur (44).

2.4. CATUAMA

Catuama, Brezilya'da 20 yılı aşkın süredir uygulanan bitkisel kaynaklı bir üründür. Fiziksel ve mental olarak tükenmişlik hisseden insanlar rahatlamak amaçlı kullanılmaktadır. 4 farklı bitki karışımından elde edilmiştir. Bu bitkiler; *Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Zingiber officinale* ve *Ptychopetalum olacoides* tir. Bu ürün dopaminerjik ve serotonerjik sistem katkısı ile antinosiseptif, antidepresan ve vazodilatör etkili bulunmuştur. Catuamanın yapılan araştırmalara göre AYS semptomlarını azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir (44).

2.5. HYPERICUM PERFORATUM (SARI KANTARON)

Hipericin orta derece depresyonu olan, anksiyeteli, kas spazmı ve ağrısı olan hastalarda kullanılan bitkisel bir ilaçtır. Literatüre göre Sardella ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre 43 AYS hastasında çift-kör olarak uygulanmıştır. İlk gruba *Hypericum perforatum*'ün özü (%0,31-%3 hyperforin, 900 mg/d), ikinci gruba da plasebo 12 hafta boyunca günde 3 kez uygulanmış ve anlamlı bir fark görülememiştir. Yan etki olarak baş ağrısı gelişmiştir (44).

2.6. DİL KORUYUCU

Oral mukozada ağrıya neden olan parafonksiyonel alışkanlıkları da elimine etmek gerekmektedir. Yapılan araştırmalara göre AYS hastalarında dil koruyucu alışkanlık kırıcı aparey üzerinde durulmuştur. López-Jornet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada günde 3 kez 15 dakikalık periyotlarla 2 ay boyunca şeffaf polietilen yapıda aparey kullanan hasta grubunun kullandırılmayan gruba göre semptomların hafiflemesi hususunda anlamlı bir fark elde edilmiştir (45).

2.7. AKUPUNKTUR

Akupunktur, Çin'de hastalıkların önlenmesinde yüzyıllardır kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Batı ülkelerinde uzun süreli tedavisinde alternatif yöntem olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (46). Çin'de yayınlanan AYS tedavisinde kullanıldığını belirten makalelere göre, önemli bir klinik gelişme görülmüştür. Yayınların çoğu yerel dergilerde olmakla birlikte değerlendirilmeye açık bir metod olarak görülmektedir (47).

2.8. ALOE BARBADENSIS (ALOE VERA)

Aloe vera bitkisinin topikal uygulaması AYS semptomlarını hafifletme ve tekrarlayan travmalarda oral mukozayı korumak, parafonksiyonel alışkanlıkları elimine etmek için faydalı bulunmuştur. López-Jornet'in yaptığı bir çalışmada, dil koruyucusu kullanan hastalarda 12 hafta boyunca her gün, günde 3 kez topikal olarak uygulanmış ve hasta grupları; sadece dil koruyucusu kullananlar, dil koruyucu ve aloe vera kullananlar, plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında VAS değerleri ve anksiyete düzeyleri incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamış uzun vadede destekleyici çalışmalar yapılması önerilmiştir (45).

2.9. PAROKSETİN

Yamazaki ve arkadaşlarının yaptığı pilot çalışmada 52 AYS hastasında doz bağımlı paroksetin etkisi incelenmiştir. Yaklaşık 12 hafta boyunca her 15 günde 10 mg artarak 10 mg' den 30 mg' ye kadar paroksetin uygulanmıştır. İlk iki hafta mide bulantısı görülmüş ancak 12 hafta sonunda ağrıda %80 oranında azalma gözlenmiştir (43).

2.10. DİYET DÜZENLEMESİ

Takviye hematinik vitamin ve mineraller AYS tedavisinde kullanılmış ve önerilmiştir. Yapılan bir araştırmada hematinik eksikliği olan / olmayan 399 hastadan oluşan randomize çalışmada hastalara bazı destekleyici vitamin / mineraller verilmiştir. B12 / folik asit eksikliği olan / olmayan hastalara B vitamini kompleksi verilmiş ve oral mukoza semptomlarında yüksek oranda azalma gözlenmiştir. Uygulanan tedaviden sonra serum homosistein seviyelerinde artış görülmüştür (44). Başka bir çalışmada da 46 yaşındaki AYS hastası bir kadına günlük 3 gram C vitamini verilmiş ve semptomlarda azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (48).

2.11. ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ

Elektrokonvülsif terapi uzun yıllardır ruhsal bozuklukları olan hastalara uygulanan elektroşok tedavisidir. Hastada elektrik aracılığıyla konvülsiyonlar oluşturması, suni epileptik nöbetler olarak tanımlanabilmektedir. Ağır ve dirençli AYS hastalarında önerilen bir tedavi yöntemidir. Kullanılan kızıl ötesi ışınların otonom sinir sistemindeki anormallikleri düzelttiği düşünülmüş ve AYS tedavisi için uygun olduğu ileri sürülmüştür (51).

2.12. BOTİLİNUM TOKSİN

Botulinum toksin A tipi; gram pozitif anaerob bakterilerden sentezlenen bir nörotoksindir. Botulinum toksini presinaptik kolinerjik nöronlardan asetilkolin, glutamat ve substans P içeren inflamatuvar mediatörlerin salınımını geçici olarak inhibe etmektedir. Nöropatik ağrı tedavilerinde kas tonusuna olan etkisinden bağımsız olarak analjezik etkili olması nedeniyle kullanılmaktadır (52,53). Restivo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre AYS grubu hastalara botulinum toksin tip A dil ve alt dudağa lokal olarak uygulanmıştır. Uygulama sonucu tüm hastalarda ağrının azaldığı tespit edilmiştir (42).

Yapılan bir çalışmada, yaşları 67 ve 76 arasında değişen diyabeti olan 3 kadın ve sistemik sağlıklı 1 erkek hastaya intradermal enjeksiyon yapılarak etkilerinin gözlemlenmesi hedeflenmiştir. Dilin anterior 2 / 3' lük kısmı ve alt dudağa uygulanmış ve VAS değerlerinin değişimi incelenmiştir. Her hastaya alt dudak kenarlarına 4 ve dilin anterolateral kenarlarına da 4 olmak üzere toplam 16 ünite botulinum toksin A uygulanmıştır. 48 saat içinde VAS değerleri 70-90 arasındayken 0' a inmiştir. Bu etki 3 hastada 16 hafta sürerken 1 hastada 20 hafta sürmüştür. Plasebo etkisini gözlemlemek için 3 hastaya salin enjekte edilmiş ve ağrı değerlerinde herhangi bir azalma gözlemlenmemiştir (54). Prospektif bir yöntem olan botulinum toksini tedavisinin uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir.

SUMMARY / SONUÇ

AYS, periferik ve santral sinir sistemindeki disfonksiyon seviyelerindeki değişlikle karakterize olduğu düşünölen nöropatik ağrı sendromudur. Hastaların herhangi klinik ve laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. 30 yaş altında nadiren, çocuklarda hiç görölmemekle birlikte, genellikle pre ve post menapoz dönemindeki kadınları etkileyen idiyopatik kronik ağrı sendromudur. Multifaktöriyel ve kompleks bir etyolojiye sahip olması dolayısıyla tedavi planlamasında diyet düzenlemesi, davranış terapisi ve lokal/sistemik ilaç tedavisi gibi yaklaşımların da yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Etyopatogenezinin aydınlatılamamış olması ve idiyopatik kaynaklı olabilmesi nedeniyle tedavi planlamasını belirlerken hasta titizlikle değerlendirilmeli ve bireysel tedavi yöntemleri üzerinde yoğunlaşılmalıdır. Geçmiş yıllarda yapılmış araştırmalarda, tedavilerde semptomları uzun veya kısa dönemli azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmış ancak üzerinde daha çok çalışılması gerektiği ifade edilmiştir. Medikal tedavi seçeneklerin maliyeti de göz önünde bulundurulduğunda entegratif tıp uygulamaları üzerinde yoğunlaşıldığı görölmektedir. Ancak bu yöntemlerin geliştirilmesi ve günümüzde yaygın hale getirilebilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır..

Acknowledgements / Teşekkür

Declaration of conflicting interests: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References / Referanslar

1. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. Am Fam Physician 2002;65(4):615-20.
2. Zakrzewska J, Buchanan JA. Burning mouth syndrome. BMJ Clin Evid 2016; 2016: 1301.
3. Ritchie A, Kramer JM. Recent advances in the etiology and treatment of burning mouth syndrome. J Dent Res 2018;97(11):1193-9.
4. Moghadam-Kia S, Fazel N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome (BMS). Clin Dermatol 2017.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1-211.
6. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;63(1): 30-6.
7. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, et al. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. Oral Dis 2006;12(2):152-5.
8. Kolkka-Palomaa M, Ja"ä"skela"inen SK, Laine MA, et al. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. Oral Dis 2015;21(8):937-48.

9. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, et al. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(39): 1-13.
10. McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, et al. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(11):CD00.
11. Pe´rier JM, Boucher Y. History of burning mouth syndrome (1800-1950): A review. *Oral Dis* 2019;25(2): 425-38.
12. Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Farag AM, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: a systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Dis* 2019;25(Suppl 1): 141-56
13. Ja¨a¨skela¨inen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(1):71-7.
14. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28(8):350-4.
15. Klasser GD, Epstein JB, Villines D, et al. Burning mouth syndrome: a challenge for dental practitioners and patients. *Gen Dent* 2011;59(3):210-20.
16. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, et al. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4): 275-91.
17. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J* 1989;167(6): 197-200.
18. Lopez-Jornet P, Molino Pagan D, Andujar Mateos P, et al. Circadian rhythms variation of pain in burning mouth syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15(4): 490-5.
19. Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115(3):332-7.
20. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome—results of a pilot study. *Oral Dis* 2016;22(4):338-44.
21. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, 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.
22. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain* 2003;101(1-2):149-54.
23. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, et al. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(11):1545-52.
24. Poon R, Su N, Ching V, et al. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J* 2014;217(7): E14.
25. de Moura SAB de Sousa JMA, Lima DF, et al. Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. *Gerodontology* 2007;24(3):173-6.
26. Eliav E, Kamran B, Schaham R, et al. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc* 2007;138(5): 628-33.
27. Bartoshuk LM, Grushka M, Duffy VB, et al. Burning mouth syndrome: damage to CN VII and pain phantoms in CN V. *Chem Senses* 1999; 24:609.

28. Galli F, Lodi G, Sardella A, et al. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2017; 37(3):265–77.
29. Lo´pez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, et al. Burning mouth syndrome: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(4): e562–8.
30. Cui Y, Xu H, Chen FM, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis* 2016; 22(6):503–11.
31. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope* 2012;122(4):813–6.
32. de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, et al. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2012;41(4): 281–7.
33. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafe´ C, et al. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(1): e1–4.
34. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD005454.
35. Lo´pez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis* 2011;17(3): 277–82.
36. IASP orofacial pain fact sheet. Burning mouth syndrome. (Updated September 2016) [Erişim tarihi 14 Ocak 2022. İnternet]. <https://www.iasppain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Burning Mouth Syndrome 2016.pdf>
37. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scandinav J Pain* 2011; 2: 155-160.
38. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, et al. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *J Oral Pathol Med* 2016; 45: 231-236.
39. Tan H, Renton T. et al. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia Reports* 2020; 3: 1-18.
40. Freilich, JE, Kuten-Shorrer, M, Treister, NS, et al. Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020; 129: 120–124.
41. Riordain, RN, O’Dwyer, S, Christine McCreary, C. Burning mouth syndrome – a diagnostic dilemma. *Ir J Med Sci* 2019; 188: 731–734.
42. Restivo DA Vigneri R, Marchese-Ragona R, Pavone A, Lauria G. Botulinum toxin for burning mouth syndrome. *J Neurol Sci.* 2017; 381: 166-167.
43. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y. An openlabel, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(1): e6–e11.
44. Sun A, Lin HP, Wang YP, et al.: Significant reduction of serum homocysteine level and oral symptoms after different vitamin-supplement treatments in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42:474-9.
45. L´opez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis* 2011;17(3): 277–282.



46. Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med* 2002;136(5):374-383.
47. Yan Z, Ding N, Hua H. A systematic review of acupuncture or acupoint injection for management of burning mouth syndrome. *Quintessence Int* 2012;43(8):695-701.
48. Murray EL.: Burning mouth syndrome response to high-dose vitamin C. *Headache*. 2014; 54: 169.
49. Spanemberg JC, López López J, de Figueiredo MAZ et al (2015) Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt* 20:098001.
50. Sugaya NN da Silva EFP, Kato IT et al (2016) Low intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo- controlled study. *Braz Oral Res* 30: e108.
51. McGirr A, Davis L, Vila- Rodriguez F. Idiopathic burning mouth syndrome: A common treatment- refractory somatoform condition responsive to ECT. *Psychiatry Research* 2014; 216: 158-159.
52. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008; 64:274-83.
53. Restivo DA Tinazzi M, Patti F, Palmeri A, Maimone D. Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003; 61:719-20.
54. Domenica A. Restivo, Giuseppe Lauria, Rosario Marchese- Ragona, et al. Botulinum Toxin for Burning Mouth Syndrome. *Ann Intern Med*. 2017; 166:762-763.
55. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral&Maxillofacial Pathology*. W.B.Saunders Company, 1st ed. Philadelphia. 1995:635-6