



Suupolteoireyhtymä (burning mouth syndrome, suupolte) on tila, johon liittyy suun sisäinen polttava dysesteettinen tunne. Se voi olla epämiellyttävien tuntoaistimusten esiintymistä normaalien ärsykkeiden seurauksena tai ilman ärsykeitä tai kipua, joka toistuu päivittäin yli kaksi tuntia yli kolmen kuukauden ajan. Tavallisimmin polttava tunne esiintyy kielessä, mutta sitä voi olla myös muissa suuontelon kohdissa. Suupolte on primaarinen sairaus, joka diagnosoidaan sen jälkeen, kun muut vammat, vauriot tai häiriöt on kliinisen tutkimuksen ja lisätutkimusten avulla suljettu pois. Polttavat suun oireet voivat myös olla sekundaarisia, mikä johtuu paikallisista tai systeemisistä syistä, kuten suun sieni-infektioista, suun punajäkälästä, alentuneesta syljenerityksestä, allergioista, anemiasta tai vitamiinipuutoksista.

Tyypillinen suupoltepotilas on keski-ikäinen tai postmenopausaalinen nainen. On näyttöä siitä, että näillä potilailla on muuhun väestöön verrattuna enemmän psyykkisiä oireita, kuten ahdistusta ja masennusta. Lukuisista erilaisista hoitokäytännöistä huolimatta yksimielisyyttä hoitolinjasta ei ole. Silti kaikkien suupoltepotilaiden tulisi aina saada ohjausta omahoidosta, kuten nestehukan, happamien ja mausteisten ruokien ja juomien, alkoholin, tupakkatuotteiden, alkoholipohjaisten suuvesien, maustettujen suuhygieniatuotteiden ja stressin välttämistä. Masennuslääkkeet, anksiolyytit ja psykoterapiat ovat suupolteen ensilinjan hoitoja. Kaiken kaikkiaan suupolte on kiusallinen sairaus, jonka etiologiaa, patofysiologiaa ja hoitomenetelmiä koskevat tiedot ovat edelleen puutteellisia, ja sairautta on tutkittava lisää.

Kuuma aihe: Suupolteoireyhtymä

Nikolaos Christidis, Annika Rosén, Petar Ninkov, Olli-Pekka Lappalainen, Heli Jäsberg, Lene Baad-Hansen

Kansainvälisessä päänsärkyhäiriöiden luokituksessa ja kansainvälisessä orofasiaalisen kivun luokituksessa (International Classification of Orofacial Pain, ICOP) suupolte kuvataan suunsisäiseksi polttavaksi tai dysesteettiseksi tunteeksi, joka toistuu päivittäin yli kaksi tuntia yli kolmen kuukauden ajan ilman kliinisessä tarkastuksessa ja tutkimuksessa havaittuja vammoja, vaurioita tai häiriöitä (1, 2). Useimmiten polttava tunne sijaitsee kielessä, mutta polttelua voi esiintyä myös muualla suuontelossa.

Suupolteen esiintyvyys oli ruotsalaista aikuisväestöä koskevassa poikileikkaustutkimuksessa 3,7 %, ja sitä esiintyi naisilla 5,5 %:lla ja miehillä 1,6 %:lla väestöstä. Esiintyvyys kohosi iän myötä. Suupoltepotilaiden keski-ikä oli naisilla 56,9 vuotta ja miehillä 59,1 vuotta (3).

Suupolteen taustalla vaikuttavat hermoston eri tasoilla toimivat neuroopaattiset mekanismit. Joidenkin tutkimusten mukaan suupolte on neu-

ropaattista kipua, joka voi liittyä sekä keskus- että ääreishermostoon. Näyttö on kuitenkin rajallista, ja se perustuu pieniin otoksiin. Suupolteeseen on liittänyt psyykkisiä tekijöitä, kuten ahdistusta ja masennusta. Kivun osalta suupolte pidetään kuitenkin tällä hetkellä nosioplastisena eli muovautuneena sentraalisena kiputilana (4).

Kun suupolteen etiologiaa tutkitaan neurofysiologisilla tai psykofysikaalisilla menetelmillä, on löydetty merkkejä poikkeavuuksista perifeerisestä kolmoishermoston järjestelmästä keskushermostoon ja inhibitorisiin järjestelmiin (5). Keskushermoston osalta tutkimukset ovat osoittaneet, että *corpus striatum* endogeeninen dopamiinitaso laskee suupolteessa, mikä johtaa virheelliseen dopamiinivälitteiseen kivunmodulointiin. Dopamiinivälitteisen kivunsäätelyn toimintahäiriö saattaa selittää suupoltepotilaiden kohonnutta kipuherkkyyttä (5).

Suupoltepotilailla voi esiintyä poikkeavuuksia sekä kolmoishermon suur-

ten että pienten säikeiden järjestelmässä ja aivorungon kolmoishermonkompleksissa. Myös poikkeavuuksia lämpöaistimuksen kynnysteissä, enimmäkseen tuntoaistin heikentymistä, voi esiintyä, mikä viittaa joko perifeeristen pienten säikeiden neuropatiaan tai kolmoishermon lämpöreittien sentraaliseen deafferentaatioon. Tällöin hermoimpulssin keskushermostoon välittyminen on heikentynyt (6). Tämän perusteella voidaan olettaa, että suupoltepotilaiden kipukynnys on epänormaali. Oletusta tukevat havainnot, joiden mukaan potilaat ovat sitä epäherkempiä kokeellisesti aiheutetulle kielihieron kivulle, mitä pidempään he ovat kärsineet suupolteesta (7). Ilmiö liittyyneen ehdollisten kivunmoduloinnin järjestelmien tooniseen aktivaatioon (5). Pienestä suupoltepotilaiden otoksesta saaduissa kielen limakalvobiopsioissa havaittiin terveeseen kontrolliryhmään verrattuna hermosyiden katoa epiteelissä, mikä viittaa perifeeriseen neuroptaattiseen prosessiin (pienissä hermoisissa).

Suupolteen etiologiaa ei ymmärretä vielä täysin (3, 5). Tutkimukset viittaavat siihen, että suupoltepotilailla saattaa esiintyä vaihtelevia toimintahäiriöitä ääreis- ja/tai keskushermostossa, mutta vielä jää osoitettavaksi, osallistuuko suupolteen syntyyn neuroptaattisia tai nosioplastisia mekanismeja.

Kliiniset ilmenemismuodot ja diagnostiikka

Tyypillinen suupoltepotilas on keskiikäinen postmenopausaalinen nainen, jolla on suun limakalvon pinnalla polttava ja dysesteettinen, usein kieleen ja/tai huuliin paikantuva tunne, joka voi olla myös laajemmalle paikantuva tai kattaa jopa koko suun limakalvon (8, 9). Potilaan oireista huolimatta suun limakalvo näyttää kuitenkin kliinisesti terveeltä (2, 5).

Potilaat kuvailevat polttavaa tunnetta keskivaikeasta vaikeaksi, ja heidän arvionsa mukaan kivun voimakkuus on keskimäärin 4.6 asteikolla 0–10. Kivun lisäksi muita mahdollisia oireita

ovat subjektiivinen suun kuivuminen ja makuaistin häiriöt. Suupolteessa kipu on yleensä molemminpuolista ja symmetristä, eikä se seuraa perifeeristen aistihermojen anatomista jakautumista. Yleensä oireet lisääntyvät päivän aikana, ja ne ovat voimakkaimpia illalla. Kipu alkaa yli 50 %:lla potilaista spontaanisti ilman altistavia tai laukaisevia tekijöitä; kolmasosa potilaista yhdistää alkamisen aikaisempaan hammashoidon toimenpiteeseen ja 10 % aiempaan sairauteen (2, 5, 10). Polttavaan kipuun voi liittyä aistitoimintojen häiriöitä. Noin kaksi kolmasosaa suupoltepotilaista kokee makuaistimusten heikentymistä yhdistettynä kitkerään tai metalliseen makuun, vaikka suun limakalvot ja syljenerityksen taso ovat normaaleja (2).

Suupolteesta kärsivillä potilailla on näytön mukaan muuta väestöä enemmän psyykkisiä oireita (11). Ahdistus ja masennus ovat potilasryhmässä yleisimmin esiintyviä liittännäissairauksia. Vaikka suurimmalla osalla suupoltepotilaista (70 %) ei ole suun limakalvojen kivuista johtuvia unihäiriöitä (12), osa heistä (30 %) kärsii huonosta unen laadusta, pääasiassa unettomuudesta. Unettomuus saattaa liittyä muun psyykkisen oireilun yleisyyteen (13).

Suupolteen diagnoosi on kliininen ja perustuu kaikkien muiden suun alueen kivun syiden poissulkemiseen. Muita syitä voivat olla suun sieni-infektiot ja muut limakalvosairaudet, vähentynyt syljeneritys, huonosti istuvat hammasproteesit, purentaelimistön parafunktiot, vitamiinipuutokset, allergiat, kilpirauhasen vajaatoiminta, diabetes, autoimmuunisairaudet ja lääkitykset. Tämä tarkoittaa sitä, että suun sieniviljelynäytteet, hematologiset tutkimukset ja syljenerityksen tason arviointi ovat diagnoosin kannalta välttämättömiä. Diagnoosi perustuu potilaan oirekuvaukseen, yksityiskohtaiseen anamneesiin ja huolelliseen ekstra- ja intraoralliseen tutkimukseen, ja diagnoosi tehdään tarvittaessa yhdessä neurologisen

Kliininen merkitys

Suupoltepotilaat kuvaavat polttavaa dysesteettistä tuntemusta tai kipua suun limakalvossa, vaikka suun limakalvo näyttää kliinisesti terveeltä. Suupolteetta ei tule sekoittaa suun limakalvon polttaviin oireisiin tapauksissa, joiden taustalla on tiedossa oleva paikallinen tai systeeminen syy. Suupolteen hoitoon on ehdotettu erilaisia käytäntöjä, joista ei ole vielä päästy yksimielisyyteen. Kaikkien suupoltepotilaiden tulisi kuitenkin aina saada ohjausta omahoidosta.

Pohjoismainen
teema 2024:
Suu lääketiede

ja psykiatrisen arvioinnin kanssa. Kun kliinisesti tunnistettavia etiologisia tekijöitä, toisin sanoen muuta tunnettua lääketieteellistä tai hammaslääketieteellistä syytä poltteelle, ei löydy, voidaan diagnoosiksi asettaa suupolte (2, 5, 14).

Tilanteissa, joissa suun polttavat oireet liittyvät johonkin taustalla olevaan paikalliseen tai systeemiseen syyhyn, tilaa kutsutaan ICOP-luokituksen mukaan suun limakalvokivuksi (2). Näissä tapauksissa perussyyn hoito yleensä myös lievittää polttavia suun oireita.

Hoitoehdotuksia ja tulevaisuuden näkymiä

Suupolteeseen parhaiten tehoavasta hoitomuodosta ei ole vielä yksimielisyyttä. Tehokkaan hoidon tulisi kohdentua nosioplastisiin kipumekanismihin (4). Tällä hetkellä käytössä olevat hoitovaihtoehdot ovat kuitenkin suurelta osin oireenmukaisia. Lisäksi suupolt-



teen vahva yhteys mielenterveysongelmiin on vaikuttanut hoito-ohjeistuksiin ja -suosituksiin (15). Masennuslääkkeet, anksiolyytit ja psykoterapiat ovat ensilinjan hoitoja suupolteen hallintaan.

Suupolteen hoitovaihtoehtoja:

Omahoidon ohjaus

Suupoltepotilaiden tulisi aina saada omahoidon ohjausta ja elintapaohjausta oireiden lievittämiseksi. Suupoltepotilaita tulee ohjata välttämään kipua pahentavia tekijöitä, kuten nestehukkaa, happamia ruokia ja juomia, mausteisia ruokia, alkoholia ja tupakkatuotteita, alkoholipohjaisia suuvesiä ja maustettuja suuhygieniatuotteita, ja mikäli mahdollista, stressiä.

Ruokavaliohoitot

Ruokavalion täydentämistä alfa-lipoiinihapolla (ALA) on esitetty suupolteen hoitokeinoksi. Oireiden paranemisessa ei valitettavasti ole voitu osoittaa selkeitä tilastollisesti merkitseviä eroja lumelääkkeeseen verrattuna (16). On kuitenkin viitteitä siitä, että ALA yhdessä gabapentiinin tai kognitiivisen psykoterapian kanssa saattaisi olla tehokkaampi suupolteen oireiden hoidossa kuin ALA yksin (17).

Farmakologiset hoidot

Klonatsepaami

Lupaavimmat terapeuttiset vaikutukset suupolteeseen on havaittu klonatsepaamilla. Klonatsepaami vähentää systeemisesti käytettynä hermosolujen ärtyvyyttä koko hermostossa ja säätelee lihastonusta. Se on bentsodiatsepiini, jolla on anksiolyyttisiä ja lihasjännitystä vähentäviä vaikutuksia (16). Klonatsepaami lisää γ -aminovoihapon määrää aivoissa, ja se on kehitetty epilepsialääkkeeksi (18). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa on osoitettu, että paikallisesti annosteltu klonatsepaami vähentää merkittävästi suupoltepotilaiden kipuoireita (19). Oletus on, että klonatsepaami vähentää suupoltepotilaiden kipua, kun se vaikuttaa paikallisesti limakalvon hermoresptoreihin. Samanlaisia vaikutuksia on osoitettu myös klonatse-

paamin systeemiselle annostelulle. Vaikutukset saattavat johtua osittain lääkkeen anksiolyyttisistä ominaisuuksista (16). Ajatellaan, että klonatsepaami voi vaikuttaa suupolteen taustalla oleviin etiologisiin mekanismeihin (20).

Masennuslääkkeet

Äskettäin julkaistu systemaattinen katsaus osoitti, että masennuslääkkeillä voi olla positiivinen ja kipua vähentävä vaikutus suupolteessa (21). Toisessa systemaattisessa katsauksessa osoitettiin, että selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät saattavat lievittää polttavaa tunnetta kielessä (22). Vaikka näyttää siltä, että trisykliset masennuslääkkeet lievittävät polttavaa tunnetta monilla suupoltepotilailla, niitä tulee käyttää varoen, koska ne aiheuttavat suun kuivumista, joka voi jopa pahentaa kipua (23).

Gabapentiini

Gabapentiini on antiepileptinen lääkeaine, joka salpaa natriumkanavia hermolivoissa. Lumekontrolloidut tutkimukset osoittavat, että gabapentiinin käyttö vähentää kipua ja ahdistuneisuutta suupoltepotilailla (24, 25). Tällä hetkellä näyttö gabapentiinin tehosta ei kuitenkaan ole riittävän vahvaa, jotta sitä voitaisiin suositella suupolteen ensilinjan hoidoksi. Tulokset viittaavat pikemminkin siihen, että gabapentiinistä voi olla hyötyä ALA:aan yhdistettynä joillekin potilaille (17).

Kapsaisiini

Kapsaisiini, eli chilipaprikan sisältämä kemiallinen yhdiste, sitoutuu vanilloidireseptorin alatyppiin 1 (TRPV1), mikä johtaa polttavaan tunteeseen. Sillä on sekä analgeettisia että anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Purskutteluliuoksen muodossa käytettynä kapsaisiini vähentää kipua suupoltepotilailla (26). Kapsaisiinin epäsuotuisa vaikutus, polttava tunne purskutteluliuoksen käytön aikana, saattaa selittää sen, miksi tätä tehokasta kokeellista hoitoa käytetään vain rajallisesti.

Psykoterapia

Krooniset kiputilat aiheuttavat useimmissa tapauksissa potilaille stressiä ja ahdistusta. Psykoterapia ja neuvonta voivat auttaa potilaita hallitsemaan tilannetta ja hyväksymään sen. Stressinhallinta ja selviytymistä tukevat menetelmät auttavat myös, kun riskiä oireiden pahenemiseen halutaan pienentää. Kognitiivista käyttäytymisterapiaa on perinteisesti pidetty tehokkaana potilaiden selviytymisstrategioiden vahvistamisessa sekä ahdistuksen ja/tai masennuksen hoidossa (27). Rentoutumisharjoitukset, meditaatio ja ryhmäpsykoterapia saattavat vähentää tehokkaasti polttavaa dysesteettistä tunnetta tai kipua suun limakalvossa (28).

Tulevaisuuden hoitomuotoja

Valobiomodulaatio

Valobiomodulaatiohoito matalatehoisella laserilla on kokeellinen hoito, jolla ajatellaan olevan analgeettista, anti-inflammatorista ja kudosta korjaavaa vaikutusta, joka voi vähentää kipua ja parantaa elämänlaatua primaarista suupoltepotetta sairastavilla potilailla (21). Valobiomodulaatiohoito voi lisäksi toimia ei-farmakologisena hoitovaihtoehtona niille suupoltepotilaille, joilla on haasteita muiden terapeuttisten lähestymistapojen kanssa. Menetelmän turvallisuuden ja tehokkuuden varmistaminen edellyttää kuitenkin lisänäyttöä (29).

Immunomoduloiva hoito

Äskettäin on tunnistettu, että ohutsäie-neuropatia voi aiheuttaa suupoltepotetta (30), mikä tuo uusia näkökulmia suupoltehoitojen kehittämiseen. Ohutsäie-neuropatian ajatellaan olevan myötävaikuttava tekijä reumatautien, kuten Sjögrenin oireyhtymän, taustalla (31). Immunomoduloivaa hoitoa käytetään yleisesti polyneuropatioihin, ja tulokset ovat hyviä (32). Immunomoduloiva hoito tehoaa erittäin hyvin myös Sjögrenin oireyhtymään (33). Tuoreessa tutkimuksessa immunomoduloivalla hoidolla ei kuitenkaan valitettavasti ollut vaikutusta kipuun ohutsäie-neuropatiapotilailla (34). Jatkotutkimukset im-

munomoduloivan hoidon potentiaalista kivuliaan ohutsäieneuropatian hoidossa ovat tästä huolimatta tarpeellisia.

Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) -estäjähoito

Suupoltepotilaat kärsivät ääreishermoston vaurioitumisesta, kuten ohutsäieneuropatiassa, ja pronosisseptiivisten ionikanavien ja purinergisten reseptoreiden yli-ilmentymisestä (35). Suupolteen polttavat tuntemukset viittaavat lisäksi siihen, että TRPV1-reseptorit voisivat osallistua suupolteen kehittymiseen. Naissukupuoli on erityisen vahva itsenäinen altistava tekijä suupolteen oireistolle, erityisesti postmenopausaalisten ikäryhmässä. Ajatellaan, että alentunut estrogeenitaso aiheuttaa hermokasvutekijä NGF-välitteistä TRPV1-reseptorien ekspression lisääntymistä kipuhermoissa, mikä johtaa kipuherkkyyden kasvuun. TRPV1-estäjiä ja NGF-estäjiä on tutkittu aktiivisesti jo jonkin aikaa, mikä voi tuottaa arvokkaita uusia oivalluksia suupolteen etiologiaan tai hoitoon (36).

Neuroinflammaation biomarkkerit

Neuroinflammaatio on osallisena sekä ääreishermosto- että keskushermostoperäisen kroonisen kivun kehittymisessä. Hermoston ja immuunijärjestelmän välinen vuorovaikutus on keskeisessä roolissa, kun hermosto muovautuu kivun kroonistumisen aikana. Neuroinflammaation katsotaan olevan osallisena sekä kipuhermoratojen että tunnesäätelyyn ja kognitiivisiin toimintoihin liittyvien keskushermoston osien häiriöissä (37). Äskettäin osoitettiin, että suupolteeseen liittyy kognitiivisten toimintojen, erityisesti huomiokyvyn, työmuistin ja toiminnanohjauksen heikkenemistä (38). Neuroinflammaation biomarkkereiden tunnistaminen voi myös johtaa uusiin hoitomahdollisuuksiin tulevaisuudessa.

Loppuhuomautukset

Suupolte on monitekijäinen sairaus, jossa potilailla näyttää olevan erilaisia ääreis- ja/tai keskushermoston toimin-

Burning mouth syndrome – a hot topic

Burning mouth syndrome (BMS) is a condition with an intraoral burning dysaesthetic sensation or pain that recurs daily for more than 2 hours for more than 3 months. The most common site of burning sensation is the tongue, but other sites of the oral cavity are also affected.

BMS is a primary condition diagnosed after ruling out causative lesions through clinical examination and supplementary investigations. Burning mouth symptoms can be secondary to local or systemic causes such as candida infections, oral lichen planus, hyposalivation, allergies, anemia, or vitamin deficiencies.

The typical patient with BMS is a middle-aged or postmenopausal woman. Evidence suggests that these patients experience higher levels of psychological distress, such as anxiety and depression,

when compared to the general population.

Although several treatment approaches are suggested, there is still no consensus, but all patients suffering from BMS should always receive counselling including information on home remedies and lifestyle factors such as avoiding dehydration, acidic foods and drinks, spicy food, alcohol and tobacco products, alcohol-based mouth rinses, flavoured oral hygiene products, and, if possible, stress. Antidepressants, anxiolytics, and psychotherapies are front-line treatments for BMS.

Taken together, BMS is a bothersome condition for which we still have knowledge gaps regarding etiology, pathophysiology, and treatment approaches and need to be further investigated.

tahäiriöitä. Etiologiaa ei täysin ymmärretä, mutta on viitteitä siitä, että sairautteen voi sisältyä sekä neuropaattisia että nosioplastisia mekanismeja. Potilaat kuvailevat suupolteen polttavaksi dysesteettiseksi tunteeksi tai kivuksi suun limakalvossa, mutta kliinisesti tarkasteltuna suun limakalvo on terve. Vielä ei ole yksimielisyyttä siitä, mikä hoito suupolteeseen tehoaa, ja useimmat käytössä olevat hoidot ovat oireenmukaisia. Masennuslääkkeitä, anksiolyyttejä ja psykoterapioita voidaan pitää suupolteen ensilinjan hoitoina. Kaiken kaikkiaan suupolte on kiusallinen sairaus, jonka etiologiaa, patofysiologiaa ja hoitomenetelmiä koskeva tieto on puutteellista ja edellyttää lisätutkimusta.

Nikolaos Christidis, Associate Professor, Senior lecturer Division of Oral Diagnostics and Rehabilitation, Department of Dental Medicine, Huddinge, Sweden
nikolaos.christidis@ki.se

Annika Rosén, Professor, Senior lecturer, Dept. Clinical Dentistry, University of Bergen; Dept. Oral and Maxillofacial Surgery, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Petar Ninkov, DDS, PhD, Department of oral surgery and oral medicine, University of Oslo, Norway

Olli-Pekka Lappalainen, apulaisprofessori, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala

Heli Jäsberg, HLT, Itä-Suomen yliopisto ja Kuopion yliopistollinen keskussairaala

Lene Baad-Hansen, Professor, Section for Orofacial Pain and Jaw Function, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.



KIRJALLISUUUS

1. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
2. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia* 2020; 40(2): 129–221.
3. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999; 28(8): 350–4.
4. Orliaguet M, Misery L. Neuropathic and Psychogenic Components of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *Biomolecules* 2021; 11(8).
5. Kolkkala-Palmaa M, Jaaskelainen 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.
6. Forssell H, Jaaskelainen S, Tenovuori O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002; 99(1-2): 41–7.
7. Just T, Steiner S, Pau HW. Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(1): 22–7.
8. Zakrzewska J, Buchanan JA. Burning mouth syndrome. *BMJ Clin Evid* 2016; 2016.
9. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K ym. 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.
10. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63(1): 30–6.
11. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Puukka P, Estlander AM. Symptom severity in burning mouth syndrome associates with psychological factors. *J Oral Rehabil* 2020; 47(6): 713–9.
12. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U, Kantola R, Bäck M, Vuorjoki-Ranta TR ym. Pain and pain behavior in burning mouth syndrome: a pain diary study. *J Orofac Pain* 2012; 26(2): 117–25.
13. Ritchie A, Kramer JM. Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *J Dent Res* 2018; 97(11): 1193–9.
14. Currie CC, Ohrbach R, De Leeuw R, Forssell H, Imamura Y, Jaaskelainen SK ym. Developing a research diagnostic criteria for burning mouth syndrome: Results from an international Delphi process. *J Oral Rehabil* 2021; 48(3): 308–31.
15. 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.
16. Slebioda Z, Lukaszewska-Kuska M, Dorocka-Bobkowska B. Evaluation of the efficacy of treatment modalities in burning mouth syndrome-A systematic review. *J Oral Rehabil* 2020; 47(11): 1435–47.
17. López D'alexandro 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. 2011.
18. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(5): 557–61.
19. Rodriguez de Rivera Campillo E, Lopez-Lopez J, Chimenos-Kustner 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.
20. Gremau-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.
21. de Souza IF, Marmora BC, Rados PV, Visioli F. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2018; 22(5): 1893–905.
22. Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome. Successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(5): 385–8.
23. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramaniam AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci* 2014; 6(Suppl 1): S21–5.
24. 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.
25. Ito M, Tokura T, Yoshida K, Nagashima W, Kimura H, Umemura E ym. Five Patients With Burning Mouth Syndrome in Whom an Antidepressant (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor) Was Not Effective, but Pregabalin Markedly Relieved Pain. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38(4): 158–61.
26. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafe C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(1): e1–4.
27. Bergdahl J, Anneroth G, Ferris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(5): 213–5.
28. Miziara ID, Araújo Filho BC, Oliveira R, dos Santos RMR. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2009; 67(5): 443–8.
29. Zhang W, Hu L, Zhao W, Yan Z. Effectiveness of photobiomodulation in the treatment of primary burning mouth syndrome-a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2021; 36(2): 239–48.
30. Madariaga VI, Tanaka H, Ernberg M. Psychophysical characterisation of burning mouth syndrome-A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2020; 47(12): 1590–605.
31. Oaklander AL. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics* 2016; 13(1): 108–17.
32. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12): CD001797.
33. Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y ym. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009; 19(4): 437–40.
34. Geerts M, de Greef BTA, Sopacua M, van Kuijk SMJ, Hoeijmakers JGJ, Faber CG ym. Intravenous immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy. *Neurology* 2021; 96(20): e2534–e45.
35. Alsabbagha R, Ouanounou A. Burning Mouth Syndrome: Etiology, clinical presentations, and treatment alternatives. *Dentistry Review* 2022: 100036.
36. 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.
37. Vergne-Salle P, Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation. *Joint Bone Spine* 2021; 88(6): 105222.
38. Canfora F, Calabria E, Cuocolo R, Ugga L, Buono G, Marenzi G ym. Burning Fog: Cognitive Impairment in Burning Mouth Syndrome. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 727417.