

**Mentolireseptori ja mentolin käyttö
kivun hoidossa**

Turunen, Veera
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Anestesiologia ja tehohoito
Kesäkuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Turunen, Veera: Mentolireseptori ja mentolin käyttö kivun hoidossa

Opinnäytetutkielma, 47 sivua, yksi liite (2 sivua)

Tutkielman ohjaajat, professori Hannu Kokki, professori Jorma Palvimo

Kesäkuu 2018

Avainsanat: Mentolireseptori, TRPM8-reseptori, mentoli, kipu, neuropaattinen kipu

Mentoli- eli TRPM8-reseptori (transient receptor potential melastatin 8) on eksitatorinen ionikanavareseptori, joka on osa suurempaa TRP-reseptoriperhettä. Se on epäselektiivinen ionikanava, joka läpäisee ioneja aktivoituttuaan. Mentolireseptori on polymodaalinen reseptori, sillä se aktivoituu kemiallisilla agonisteilla, viileillä ja kylmillä lämpötiloilla (8-28 °C) ja jännitteen muutoksilla. Mentolireseptoria ilmentyy monissa kudoksissa. Runsaimmin sitä ilmentyy ohuissa perifeerisissä sensorisissa neuroneissa. TRPM8-reseptori on ihmisillä pääasiainen viileää ja kylmää tuntemusta välittävä reseptori.

Mentoli on yksi monista TRPM8-reseptorin agonisteista. Mentoli on luonnollinen yhdiste, jota saadaan minttukasveista tai sitä voidaan valmistaa synteettisesti. Sillä on monia biologisia vaikutuksia, joista osa on havaittu jo kauan sitten. Nykyään mentoli on yleinen ainesosa monissa päivittäistuotteissa, kuten elintarvikkeissa, kosmetiikassa ja itsehoitotuotteissa. Mentoli aiheuttaa iholla ja limakalvolla viileän tuntemuksen mentolireseptorin välityksellä.

Kipu on subjektiivinen, epämiellyttävä tunne, joka voi ilmentyä monella tavalla. Kiputilat ovat hyvin yleisiä. Kipu jaetaan keston mukaan akuuttiin, subakuuttiin ja krooniseen kipuun. Se voidaan luokitella syntymekanismien mukaan nosiseptiiviseen (kudosvauriokipu), neuropaattiseen (hermokipu), kipujärjestelmän herkistymiseen liittyvään ja idopaattiseen kipuun (syntymekanismi osin tuntematon). Kipua voidaan hoitaa monilla lääkkeillä ja muilla keinoilla. Koska TRPM8-reseptoreita on kipua aistivassa ja välittävässä järjestelmässä ja koska mentolilla on havaittu kipua lievittävä vaikutus, on sen käyttöä tutkittu kivun hoidossa.

Mentolista on havaittu apua neuropaattiseen kipuun, jota on usein hankala hoitaa. Mentolin on osoitettu vähentävän kipua myös pehmytkudosvammoissa ja tulehduksellisissa kiputiloissa. Migreenin hoidossa mentolin tehosta on tällä hetkellä ristiriitainen käsitys.

Kokonaisuudessaan mentoli on osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi keinoksi hoitaa kipua, mutta tarkentavaa tutkimusta tarvitaan.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Turunen, Veera: Menthol receptor and treating pain with menthol

Thesis, 47 pages, 1 appendix (2 pages)

Tutors: Hannu Kokki, professor, Jorma Palvimo, professor

July 2018

Keywords: menthol receptor, TRPM8-receptor, menthol, pain, neuropathic pain

Menthol receptor, TRPM8-receptor (transient receptor potential melastatin 8) is excitatory ion channel receptor and a member of the TRP family. Menthol receptor is nonselective and polymodal ion channel which opens through chemical agonists, cool and cold temperatures (8-28 °C) and voltage. Menthol receptors are expressed in several tissues. TRPM8-receptor acts as the main mediator of cool and cold sensation in human.

Menthol is a natural compound, monoterpene, found in oils of *Mentha* species plants but is mainly produced synthetically. Menthol has many biological properties and some of those have been discovered over one hundred years ago. Menthol is a common ingredient in several consumer products such as food supplies, cosmetics and pharmaceutical products.

Pain is an unpleasant subjective experience. Pain is a very common symptom and it can occur in multiple different ways. Acute pain is temporary while subacute and chronic pain last longer. Pain treatment includes both non-medical and medical options. The fact that TRPM8-receptors are expressed in nociceptors and other pathways that modulate pain and that menthol is an analgesic compound has aroused interest to investigating menthol use in pain relief.

Treating neuropathic pain with menthol has showed promising results considering that neuropathic pain conditions are often challenging to relieve. Menthol decreases pain also in soft tissue injuries and inflammatory pain conditions. The effect of menthol on migraine is still controversial. However, some data suggest that menthol can act as antinociceptive agent in migraine.

On the whole, menthol has a potential to serve as a safe treatment of pain, yet further clinical studies are needed.

LYHENTEET

ACC	Anteriorinen singulaarinen aivokuori
AG-3-5	Icilin
CA	Kanelialdehydi
cDNA	Komplementaarinen deoksiribonukleiinihappo
CIPN	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, solusalpaajahoidon aiheuttama hermovaurio
CRM1	Cold and menthol-sensitive receptor 1, mentolireseptori
DOMS	Delayed onset muscle soreness, viivästynyt lihaskipu
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarizing factor, endoteelin hyperpolarisoiva tekijä
IL	Interleukiini
LT	Leukotrieeni
mGluR	Metabotrooppinen glutamaattireseptori
NO	Typpioksidi
NRS	Numerical rating scale, numeerinen asteikko kivun arviointiin
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug, tulehduskipulääke
PD	Pore domain, huokoinen alue
PG	Prostaglandiini
PIP ₂ eli PI(4,5)P ₂	Fosfatidyyl-inositoli 4,5-bifosfaatti
PLC	Fosfolipaasi C-entsyymi
SD	Sensing domain, aistiva alue
TNF	Tuumorinekroositekijä
TRP	Transient receptor potential
TRPA	Transient receptor potential ankyrin
TRPM8	Transient receptor potential melastatin 8 –reseptori, mentolireseptori
TRPV	Transient receptor potential vanilloid
VAS	Visual analogue scale, kipujana
VRS	Verbal rating scale, sanallinen kivun arviointi
WHO	World Health Organization, maailman terveysjärjestö

Sisällysluettelo

<i>LYHENTEET</i>	4
<i>1 JOHDANTO</i>	6
<i>2 TUTKIMUSTEHTÄVÄ</i>	8
<i>3 TEOREETTINEN TAUSTA</i>	9
3.1 Mentolireseptori.....	9
3.1.1 Rakenne.....	11
3.1.2 Toiminta ja säätely.....	12
3.2. Mentoli.....	14
3.2.1 Yleistä mentolista.....	14
3.2.2 Käyttö ja vaikutukset.....	17
3.2.3 Turvallisuus.....	19
3.3 Kipu yleisesti.....	19
3.3.1 Akuutti, subakuutti ja krooninen kipu.....	22
3.3.2 Nosiseptiivinen kipu.....	23
3.3.3 Tulehduskipu.....	24
3.3.4 Neuropaattinen kipu.....	25
3.4 Mentolin käyttö kivun hoidossa.....	26
3.4.1 Mentoli ja neuropaattinen kipu.....	27
3.4.2 Mentoli ja nosiseptiivinen kipu.....	28
3.4.3 Mentoli ja mirgeeni/päänsärky.....	30
<i>4 AINEISTO JA MENETELMÄT</i>	32
4.1 Tutkimusaineisto.....	32
4.2 Menetelmät.....	32
4.3 Eettiset kysymykset.....	32
<i>5 TULOKSET</i>	33
5.1 TRPM8-reseptorin aktivaatio lievittää kipua.....	33
5.2 Mentoli lievittää kipua.....	33
5.3 Mentolin kipua lievittävä vaikutus välittyy TRPM8-reseptorin kautta.....	36
<i>6 POHDINTA</i>	37
<i>7 LÄHTEET</i>	40

1 JOHDANTO

Mentolireseptorin eli transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) -reseptorin cDNA kloonattiin ensimmäisen kerran vuonna 2001 eturauhasen syövästä (Tsavalier ym. 2001). Vuosi myöhemmin sen geeni kloonattiin ja sen toimintaa luonnehdittiin tarkemmin. Tuolloin mentolireseptori tunnistettiin takajuuren ja trigeminuksen sensorisista hermosoluista (McKemy ym. 2002, Peier ym. 2002). TRPM8 kuuluu laajempaan TRP- reseptoriperheeseen ja on nisäkkäillä pääasiainen kylmää ja viileää havaitseva reseptori (McKemy ym. 2002). Mentolireseptori on siis suhteellisen uusi löytös ja tutkimustieto on tarkentanut sen rakennetta, sijaintia ja toimintaa.

McKemy ym. (2002) havaitsivat tutkimuksessaan mentolin toimivan tehokkaana mentolireseptorin aktivoijana eli agonistina. Mentoli vaikuttaa ns. counter-irritant-mekanismilla; aluksi mentoli aktivoi nosiseptoreiden TRPM8-reseptoreita, mutta sitten desensitoi eli vähentää niiden herkkyyttä ärsykeille (Pergolizzi ym. 2018). Mentoli aiheuttaa iholla ja limakalvoilla viileän tuntemuksen mentolireseptorin välityksellä. Mentoli on luonnossa esiintyvä yhdiste, jota saadaan eristettyä minttukasveista. Sitä on käytetty satoja vuosia lääkinnällisiin tarkoituksiin mm. ylähengitystievaivojen, yskän ja ruoansulatusvaivojen hoitoon (Eccles 1994). Mentolia käytetään nykyään paljon päivittäistuotteissa kuten makeisissa, kosmetiikassa ja siivoustarvikkeissa (OARS 2014). Tupakkaan voidaan lisätä mentolia tuomaan mintun makua ja hajua sekä lisäämään tupakoinnin miellyttävyyttä. WHO on esittänyt suosituksen mentolin kieltämiseksi tupakkatuotteissa (WHO TobReg 2016).

Kipu on hyvin yleinen ilmiö, joka koetaan epämiellyttävänä tunteena eri puolella kehoa. Se voidaan jaotella keston mukaan akuutiksi, subakuutiksi ja krooniseksi kivuksi (Kipu KH-suositus 2015). Syntymekanismien perusteella kipua voidaan jakaa nosiseptiiviseen eli kudonsvauriokipuun, neuropaattiseen eli hermokipuun ja idiopaattiseen kipuun, kipuun, jonka syyksi ei löydy kudos- eikä hermovauriota (Kosek ym. 2016). Kivun hoidossa käytetään monia ei-lääkkeellisiä ja lääkkeellisiä menetelmiä (Haanpää & Pohjolainen 2015, Kipu KH-suositus 2015).

Mentolin kipua lievittävä vaikutus todettiin ensimmäisiä kertoja vuonna 1870, kun Wright (1870) havaitsi mentolia sisältävän piparminttuöljyn vähentävän kasvokivuista kärsivien potilaiden

kipuaistimusta. Muutaman vuoden kuluttua mentolia käytettiin paikallispuudutteena korvaamaan kokaiinia (Rosenberg 1885). Nykyään mentoli määritellään analgeettiseksi sekä paikallisesti puuduttavaksi aineeksi (Galeotti ym. 2002). Sen tehoa on tutkittu monissa eri kiputiloissa. Tulevaisuudessa mentoli voi olla potentiaalinen ja hyvin siedetty menetelmä kliinisessä kivun hoidossa.

Tämä tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jossa tarkastellaan mentolireseptoria, mentolia, kipua yleisesti ja mentolin käyttöä erilaisten kipujen hoidossa.

2 TUTKIMUSTEHTÄVÄ

Tämä tutkielma on kirjallisuuskatsaus. Katsaus koostuu kolmesta eri osa-alueesta, joista kirjoitetaan yhtenäinen kokonaisuus. Ensimmäinen osa käsittelee mentolireseptoria, toinen kipua yleisesti ja kolmas mentolin käyttöä kivun hoidossa.

Tavoitteena on tarkastella kaikkia osa-alueita kattavasti. Mentolireseptorista tarkastellaan rakennetta, sijaintia ja toimintaa. Mentolista kuvataan, millainen aine se on. Kipua käsitellään yleisesti ja kuvataan mm. kuinka kipu syntyy ja miten se jaotellaan. Viimeisessä osassa selvitetään, miten mentoli toimii kivun hoidossa ja mikä on mentolin merkitys siinä. Mentolireseptorin ja kivun käsittely katsauksessa alustavat osuutta, jossa tarkastellaan mentolin käyttöä kivun hoidossa.

Tämän tutkielman tutkimushypoteesit ovat:

- 1) TRPM8-reseptorin aktivaatio lievittää kipua
- 2) Mentoli lievittää kipua
- 3) Mentolin kipua lievittävä vaikutus välittyy TRPM8-reseptorin kautta.

Tutkimushypoteeseihin haetaan näyttöä tutkimusaineiston perusteella ja tutkimustehtävään vastataan sen pohjalta.

3 TEOREETTINEN TAUSTA

3.1 Mentolireseptori

Mentolireseptori kuuluu TRP-reseptoriperheeseen, joka koostuu eksitatorisista ionikanavareseptoreista. TRP-perheeseen kuuluu yli 30 reseptoria, jotka jaetaan aminohapposekvenssien yhdenmukaisuuden perusteella seitsemään alaryhmään. Mentolireseptori kuuluu TRPM (transient receptor potential melastatin) -alaryhmään (Pedersen ym. 2005). Siitä käytetään lyhenteitä CMR1 (cold- and menthol-sensitive receptor) ja TRPM8 (McKemy ym. 2002, Clapham ym. 2001, Peier ym. 2002). Mentolireseptorin tärkein merkitys on havaita viileää ja kylmää lämpötilaa ympäristöstä (Bautista 2007). Se lasketaan kuuluvaksi thermo-TRP-ryhmään eli lämpötiloilla aktivoituviiin TRP-reseptoreihin yhdessä TRPV1–4 ja TRPA1 kanssa (Cohen & Moiseenkova-Bell 2014).

Mentolireseptorin ilmentymistä tutkittaessa sitä on havaittu ilmenevän monissa eri kudoksissa. Mentolireseptoria ilmentyy noin 15 %:ssa ohuista perifeerisistä sensorisista hermoista (C- ja A δ -säikeet), jotka lähtevät iholta ja suun limakalvoilta (McKemy ym 2002). Nämä hermot päätyvät selkäytimen takajuuren ja kasvojen alueelta kolmoishermon ganglioihin, joissa sijaitsee myös TRPM8-reseptoreja (McKemy ym. 2002). Niistä aktiopotentiaali siirtyy edelleen keskushermostoon. Keskushermostossa mentolireseptoreja on selkäytimessä, keskiaivoissa ja aivosillassa (Du ym. 2009). Tuore havainto mentolireseptorin ilmentymisestä on ihmisen hampaan odontoblasteista (Tazawa ym. 2017). Nenän epiteelissä, limarauhasissa ja verisuonissa ja alempien hengitysteiden pinnalla olevissa afferenteissa neuroneissa on mentolireseptoreja (Xing ym. 2008, Liu S ym. 2017). Ihon hermorakenteiden lisäksi mentolireseptoreja ilmentyy keratinosyyteissä (Park ym. 2013). Mahanpohjukasta on löydetty TRPM8:a ainakin rotilla (Mustafa & Oriowo 2005).

Mentolireseptorin geeni ilmentyy eturauhasessa ja heikommin rintarauhasessa ja kateenkorvassa sekä satunnaisesti keuhkoissa. Ilmentyminen on lisääntynyt eturauhasen karsinoomassa ja muissa maligniteetissa, kuten melanoomassa (Tsavaler ym. 2001, Sabnis ym 2008). Eturauhasen ohella TRPM8:n ilmentyminen on havaittu myös kiveksissä, kivespussin ihossa ja virtsarakon uroteelissa

(Stein ym. 2004). Myöskin osasta paksusuolen primaarisista afferenteista hermosoluista on todettu löytyvän TRPM8-reseptoreja (Harrington ym. 2011). Sitä löytyy myös valkoisesta ja ruskeasta rasvakudoksesta, verisuonista ja nivelten sensorisista neuroneista (Johnson ym. 2009, Ma ym. 2012, Rossato ym. 2014, da Silva Serra ym. 2016).

Taulukko 1. TRPM8-reseptoria ilmentävät kudokset ja solut

Kudos	Lähde
Ihon ja suun limakalvon C- ja A δ -hermosäikeet	McKemy ym. 2002
Takajuuren ja kolmoishermon gangliot	McKemy ym. 2002
Keskiaivot ja aivosilta	Du ym. 2009
Nouseva ja laskeva kipujärjestelmä ja erityisesti herkistynyt iho	Facer ym. 2007.
Odontoblastit	Tazawa ym. 2017
Nenän epiteeli ja limarauhaset	Liu S ym. 2017
Nenän limakalvo	Keh ym. 2011
Alahengitysteiden afferentit neuronit	Xing ym. 2008
Ihon keratinosyytit	Park ym. 2013
Keuhkojen epiteelisolut	Sabnis ym. 2008
Mahanpohjukka	Mustafa & Oriowo 2005
Eturauhaskudos, kivekset ja kivespussin iho	Tsavalier ym. 2001, Stein ym. 2004
Paksusuolen primaariset afferentit neuronit	Harrington ym. 2011
Ruskea rasvakudos	Ma ym. 2012
Valkoinen rasvakudos	Rossato ym. 2014
Nivelten sensoriset neuronit	Da Silva Serra ym. 2016
Verisuonet	Johnson ym. 2009
Maligniteetit (mm. melanooma, eturauhassyöpä)	Tsavalier ym. 2001

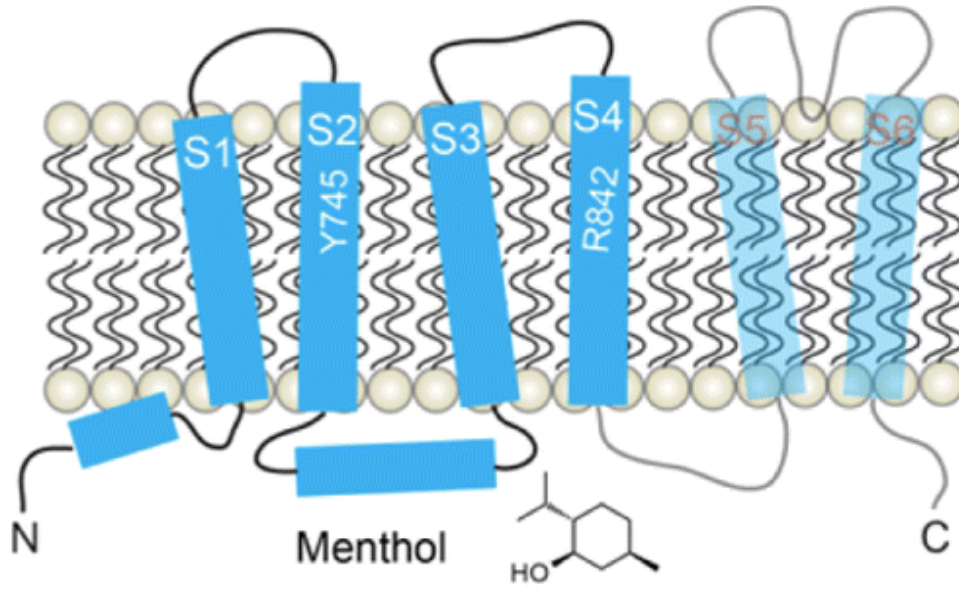
Mentolireseptori on ihmisellä tärkein viileää ja kylmää lämpötilaa aistiva reseptori (Bautista ym. 2007). Se aktivoituu pääasiassa ei-kipua aiheuttavilla (15-28 °C), mutta myös kipua aiheuttavilla lämpötiloilla (8-15 °C). Myös kemialliset aineet, mentoli ja icilin (AG-3-5), aiheuttavat viileän tuntemuksen sitoutuessaan reseptoriin (McKemy ym. 2002). TRPM8-reseptori osallistuu myös kehon lämpötilan

säätelyyn ja lämpötilasta riippuvaan käyttäytymiseen (Almeida ym. 2012). Uskotaan, että mentolireseptori liittyy rasvakudoksen metaboliaan ja siten myös kehon energiatasapainon säätelyyn (Rossato ym. 2014). Tarkemmat tutkimukset TRPM8-reseptorin osuudesta rasvakudoksessa ovat osoittaneet, että TRPM8-aktivaatio valkeassa rasvakudoksessa aikaansaa termogeenisten geenien ilmentymisen lisääntymisen. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös, että suun kautta saatu mentoli lisäsi valkean rasvakudoksen muuntumista ruskean rasvan kaltaiseksi ja mentoli vähensi runsaasti rasvaa sisältävään ruokavalioon liittyvää lihavuutta (Jiang ym. 2017).

Kylmällä voidaan saada aikaan analgesiaa eli kivuttomuutta. Tätä kivun lievitystä välittää mentolireseptori. Mentolireseptorin välittämä analgesia aiheutuu joko inhiboimalla suoraan nosiseptoria tai inhiboivan välineuronin kautta selkäytimen takasarvessa ja kolmoishermon ganglioissa (Laing & Dhaka 2016). Bini ym. (1984) havaitsivat jo vuosikymmeniä sitten, että viileällä ärsykkeellä aikaansaatua kivun väheneminen ei ole vain ihon pinnalla tapahtuva reaktio, vaan siihen ovat osallisia myös sentraaliset tasot. Keskiaivoissa ja aivosillassa sijaitsevat TRPM8-reseptorit osallistuvat kivunsäätelyyn myös näillä ylemmillä keskushermoston tasoilla (Du ym. 2009).

3.1.1 Rakenne

Muiden TRP-reseptorien tapaan TRPM8-reseptori on homotetrameeri, joka koostuu neljästä samanlaisesta alayksiköstä. Nämä yksiköt rakentuvat edelleen kuudesta solukalvon läpäisevästä domeenista (S1-S6), jotka ovat rakenteeltaan α -heliksejä. TRPM8 on homotetrameeri eli sen monomeerit ovat samanlaisia. Sekä amino- että karboksyyliipää sijaitsevat solun ulkopuolella (Cohen & Moiseenkova-Bell 2014). S1-S4-domeenit muodostava aistivan alueen (sensing domain, SD) ja S5-S6 huokoisen alueen (pore domain, PD). SD sisältää sitoutumispaikat mentolille ja icilinille, ja se vaikuttaa reseptorin säätelyyn. PD muodostaa läpäisevän kohdan reseptoriin ja hallitsee selektiivistä läpäisevyyttä (Latorre ym. 2007). Mentolireseptorin karboksyyliipäässä sijaitsee TRP-alue (ts. TRP-laatikko), joka löytyy myös osasta muista TRP-reseptoreista, mm. TRPV1-reseptorista (Laing & Dhaka 2015).



Kuva 1. Mentolireseptorin rakenne. Kuvassa näkyvät solukalvon läpäisevät domeenit (S1-S6), aminopää (N), karboksyylipää (C) ja mentolin sitoutumispaikka (Rath ym. 2016).

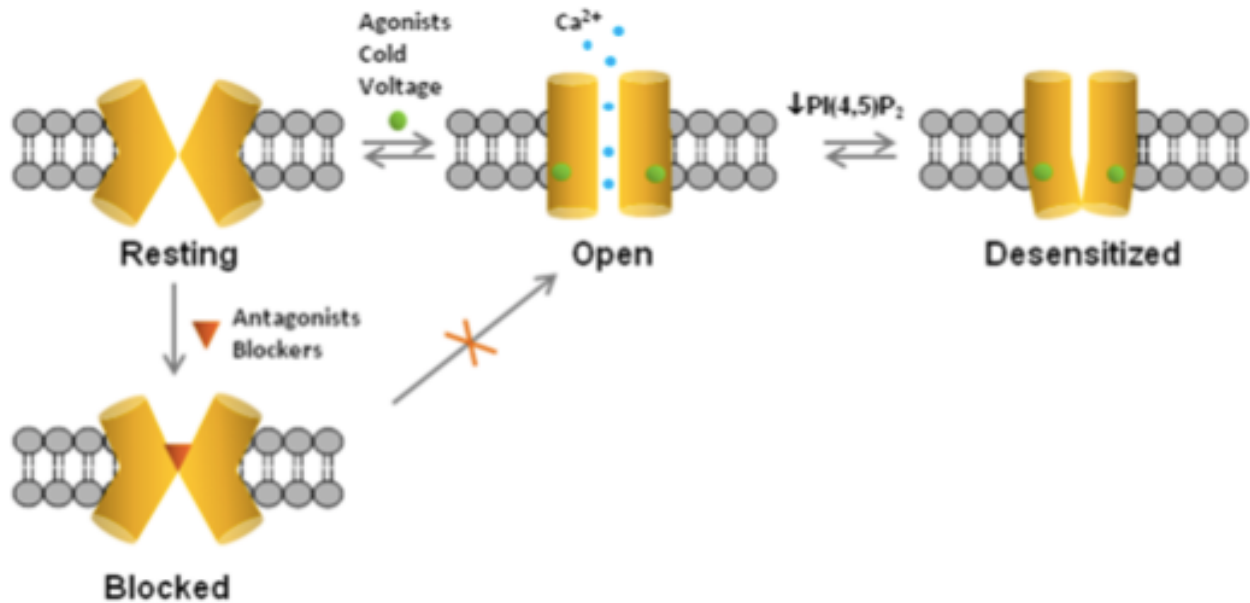
3.1.2 Toiminta ja säätely

Mentolireseptori on mm. Ca^{2+} -ioneita läpäisevä epäselektiivinen ionikanavareseptori, joka aktivoituu tietyissä lämpötiloissa (8-28°C), kemiallisten aineiden sitoutumisen tai jännitteen seurauksena. Nämä ärsykkeet aiheuttavat ionikanavan aukeamisen ja ionein kulkeutumisen reseptorin läpi (McKemy ym. 2002, Brauchi ym. 2004). On viitteitä siitä, että pienten kationien lisäksi mentolireseptori läpäisisi suurempiakin molekyyliä, kun se on aktivoitunut agonistilla (McCoy ym. 2017). Reseptorin aukeaminen on monimutkainen tapahtuma, jossa sen konformaatio muuttuu siten, että ionit voivat läpäistä sen. Uskotaan, että TRP-laatikon ja S6-yksikön välisellä sidoksella on tärkeä osuus allosteerisessa aktivaatiossa (Taberner ym. 2014). Koska solunulkoisen tilan Ca^{2+} -pitoisuus on suurempi kuin solunsisäisen, aiheuttaa ionikanavan aukeaminen ionien virtauksen solun sisään. Tällöin solunsisäinen vapaa Ca^{2+} -pitoisuus nousee ja aiheuttaa solussa depolarisaation. Jos kyseessä on hermosolu, syntynyt aktiopotentiaali etenee kohti keskushermostoa. Ca^{2+} -ioni toimii soluissa myös solunsisäisten signaaliketjujen säätelijänä (Clapham ym. 2001).

TRPM8-reseptorille on löydetty useita agonisteja. Mentoli ja icilin aktivoivat reseptorin aiheuttaen voimakkaan ionivirtauksen reseptorin läpi. Myös mentoni ja eukalyptoli aiheuttavat pienen muutoksen ionien virtaukseen (Peier ym. 2002). Mentolin tavoin terpeenirakenteinen borneoli on mentolireseptorin agonisti (Wang ym. 2017). On havaittu, että testosteroni aktivoi mentolireseptoria (Asuthkar ym. 2014). Muskottipähkinästä on löydetty TRPM8-aktivaattoria, 8-O-4'-neolignaania (Shirai ym. 2017). Myös monien muiden kemiallisten yhdisteiden (esim. karboksamidi WS-12) on todettu toimivan reseptorin agonisteina (Bödding ym. 2007).

Mentoli sitoutuu mentolireseptorin SD-alueelle ja reseptorin aktivaatio on tällöin biokemiallisten rakenne- ja toimintatutkimusten perusteella riippuvainen ainakin kahdesta SD-alueen aminohaposta. Nämä ovat Y745 S2-domeenissa ja R842 S4-domeenissa. Y745 ja R842 ovat mutatoituneita aminohappoja, joita tutkimalla on havaittu kyseisten alueiden yhteys reseptorin aktivoitumiseen. Ne muuntelevat SD-alueen ja PD-alueen kytkeytymistä toisiinsa, mikä on välttämätöntä reseptorin aktivoitumiselle (Rath ym. 2016). On mahdollista, että TRPM8-reseptoriin on sitouduttava useampi kuin yksi mentolimolekyyli, jotta se aktivoituisi (McKemy ym. 2002). Lämpötilaan reagoiva osa reseptorista sijaitsee karboksyyli-päässä (Laing & Dhaka 2016).

TRPM8-reseptori voidaan sulkea antagonisteilla tai estäjillä. Tällaisia yhdisteitä on löydetty useita. Esimerkiksi kapsaisiini, kannabidioli ja anandamidi ovat mentolireseptorin antagonisteja. Reseptori muuttuu ioneja läpäisemättömäksi myös epäherkistymisen kautta. Sen voi aiheuttaa jatkuva mentolireseptorin stimulaatio. Ca^{2+} -ionien siirtyminen solun sisälle toimii luultavasti desensitaation mekanismina. Ca^{2+} -pitoisuuden nousu aktivoi fosfolipaasi C-entsyymin (PLC), joka hajottaa PIP_2 -molekyylin. PIP_2 on välttämätön TRPM8-reseptorin toiminnalle (Pérez de Vega ym. 2016). Mentolireseptori voidaan inhiboida myös etanolilla ja vaikutus välittyy PIP_2 :n kautta (Benedikt ym. 2006). Metyyliyglyksaali inhiboi reseptoria mekanismilla, joka on vielä epäselvä (Ciobanu ym. 2016).



Kuva 2. Mentolireseptorin eri tilat. Reseptori voi olla lepotilassa (*resting*), suljettuna (*blocked*), auki (*open*) tai epäherkistynyt (*desensitized*) (Pérez de Vega ym. 2016).

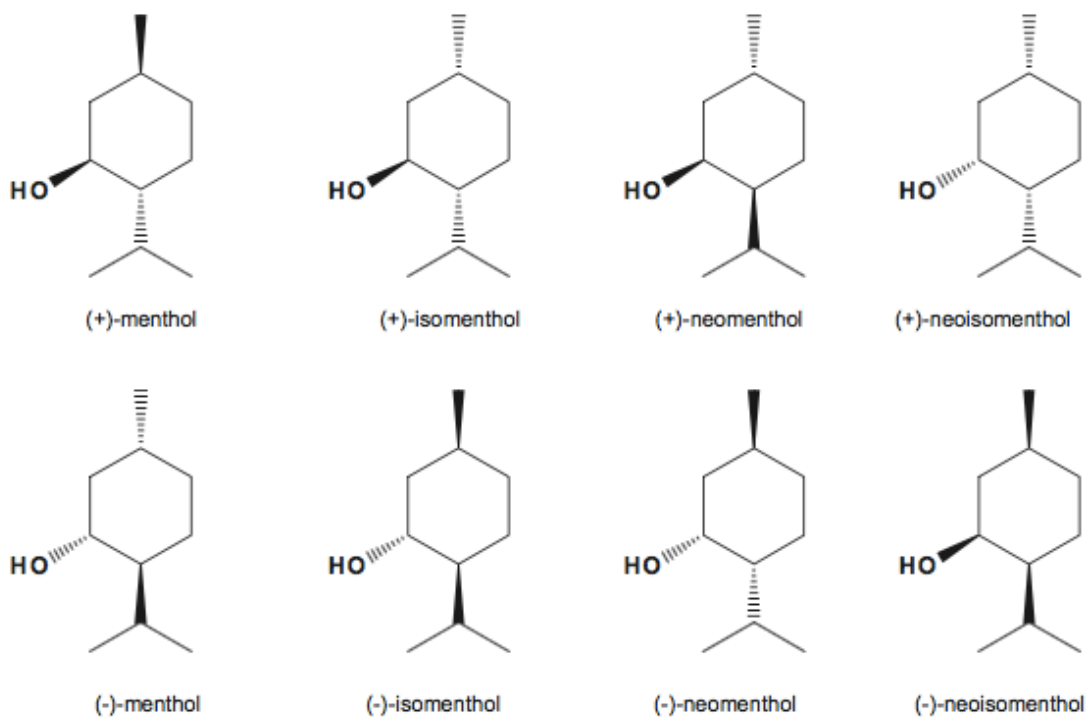
Monet tekijät säätelevät mentolireseptoria ja sen aktivoitumista eri agonisteilla ja ärsykkeillä. Tällaisia ovat mm. pH:n muutokset ja fosfoinositidit, kuten $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$ eli PIP_2 . Solunsisäisen pH:n lasku fysiologisella vaihteluvälillä estää icilinin ja kylmän lämpötilan aiheuttaman TRPM8-reseptorin aktivoitumisen. Mentolin kohdalla samanlaista inaktivoitumista ei tapahdu (Andersson ym. 2004). Mentolireseptori ei aktivoitu, jos PIP_2 :a ei ole vapaana (Liu & Qin 2005, Hille ym. 2014).

3.2. Mentoli

3.2.1 Yleistä mentolista

Mentoli ($\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$, molekyylipaino 152,27 g/mol) on rakenteeltaan syklinen monoterpeenialkoholi. Se esiintyy pääasiassa (-) –mentolina ja harvemmin (+) –mentolina. Lisäksi sillä on kuusi muuta isomeeriä. Mentolia voidaan valmistaa joko synteettisesti tai tuottaa minttuöljyistä. Minttuöljyjä valmistetaan minttusuvun kasveista vesihöyrytislauksella. *Mentha arvensis*- lajista eristetyssä rantaminttuöljyssä on 70-80% (-) –mentolia, kun taas piparminttuöljyssä (*Mentha piperita*) sitä on 30-

50%. Puhdasta mentolia saadaan öljyistä kiteyttämällä. Huoneenlämmössä mentoli on kiteistä, vaaleaa tai väritöntä kiinteää ainetta. Mentoli maistuu ja tuoksuu piparmintulle johtuen pienistä jätteistä minttuöljyä. (Eccles 1994)



Kuva 3. Mentolin isomeerit. Isomeerejä ovat mentoli, isomentoli, neomentoli ja neoisomentoli peilikuvaisomeereineen. (Kamatou ym. 2013)



Kuva 4. Minttu (Mentha spicata).

Mentoli on rasvaliukoinen aine, joka siten liukenee hyvin rasvaliukoisiin liuottimiin. Rasvaliukoisten yhdisteiden tapaan mentoli imeytyy verenkiertoon suun kautta tai ihon läpi annettuna. Suurin osa sen metaboliasta tapahtuu maksassa, jossa se ensin hydroksyloidaan ja sitten liitetään glukuronidikonjugaattiin. Tällöin se muuttuu vesiliukoisemmaksi metaboliitiksi ja voidaan erittää munuaisten kautta virtsaan. Osa mentolin metaboliiteista poistuu myös ulosteen mukana. (Eccles 1994) Mentoli erittyy nopeammin, jos se otetaan suun kautta, kuin ihon kautta tapahtuvan altistuksen yhteydessä (OARS 2014).

Mentolilla on soluissa monia vaikutuskohtia. Se vaikuttaa mentolireseptorin lisäksi moniin muihin reseptoreihin solukalvolla ja säätelee solunsisäistä Ca^{2+} -pitoisuutta. Mentoli inhiboi mm. Na^{+} - ja Ca^{2+} -kanavia. Se aktivoi TRPV3 ja TRPA1-reseptoreita samoin kuin TRPM8-reseptoria. Se vaikuttaa myös GABA_A -, serotoniini- ja nikotiinireseptoreihin sekä PLC-entsyymien toimintaan. Näiden vaikutusten kautta solun sähköinen toiminta ja fysiologia muuttuvat ja ne edelleen aikaansaavat vasteita (Oz ym. 2017).

3.2.2 Käyttö ja vaikutukset

Mentolin käyttötarkoituksia on paljon ja sitä käytetään mm. makeisten, hammastahnojen, savukkeiden, kylmägeelien, puhdistusaineiden, eläintenhoitotuotteiden ja kosmeettisten tuotteiden valmistamisessa. Se on yleinen lisä- ja makuaine sekä tuoksua antava ainesosa. Mentolia sisältävien tuotteiden mentolipitoisuudet vaihtelevat välillä 0,001-6%. Tutkimusasetelmissa voidaan käyttää suurempia pitoisuuksia (OARS 2014). Mentoli on käytössä monissa tuotteissa maku- ja tuoksuominaisuuksiensa takia, mutta muitakin vaikutuksia on havaittu. Maun ja tuoksun ohella merkittävä ominaisuus on mentolin viilentävä vaikutus (Eccles 1994). Sen viilentävää vaikutusta hyödynnetään erilaisissa kylmägeeleissä ja -sprayssa, voiteissa ja makeisissa. Nykyään tiedetään, että viilentävä vaikutus iholta ja limakalvoilta välittyy TRPM8-reseptorin välityksellä (McKemy ym. 2002). Lisäksi mentolilla on lukuisia biologisia vaikutuksia (Kamatou ym. 2013).

Mentolilla on todettu olevan kipua lievittävä vaikutus. Mentolin isomeereistä (-) -mentolin havaittiin olevan analgeettinen, kun taas (+) -mentolilla samaa ominaisuutta ei havaittu (Galeotti ym. 2002). On kuitenkin huomattava, että mentolin pitoisuus vaikuttaa siihen, millaisen vaikutuksen se aiheuttaa. Iholle levitetty 40% mentoli aiheutti tutkittavilla kipua ja hyperalgesiaa kylmälle ja mekaaniselle ärsykkeelle (Binder ym. 2011). Mentoli toimii osittain ärsyttävänä aineena (counter-irritant), sillä aluksi se aktivoi nosiseptoreiden TRPM8-reseptoreita ja sitten vähentää niiden herkkyyttä. Herkkyyden väheneminen heikentää kipuärsykkeen kulkua ja tällä mekanismilla iholle levitetty mentoli toimii analgeettina (Pergolizzi ym. 2018).

Vaikutusta bakteereja, sieniä ja viruksia vastaan on tutkittu paljon. Monet tutkimukset ovat varmistaneet, että mentoli estää bakteerien kasvua. Se vähentää myös monien eri sienilajien kasvua eli mentoli on antifungaalinen aine (Kamatou ym. 2013). *In vitro*- tutkimuksessa, jossa tutkittiin piparminttuöljyn vaikutusta Herpes simplex-1 ja Herpes simplex-2 viruksiin, havaittiin että sillä oli näitä viruksia tuhoava vaikutus. Voitaisiin olettaa, että mentolilla on osuutta antiviraalisessa vaikutuksessa, sillä piparminttuöljy sisälsi 42,8% mentolia ja muita mentolin isomeerejä, mentonia (14,6%) ja isomentonia (5,9%) (Schuhmacher ym. 2003). Sen lisäksi, että mentoli suoraan vähentää mikrobien kasvua ja jopa tuhoaa niitä, se hillitsee myös tulehdusta. Kun tutkittiin kolmen tulehduksen

välittäjäaineen (leukotrieni (LT) B₄, prostglandiini (PG) E₂ ja interleukiini (IL) 1-β) pitoisuuksia, vähensi mentoli niiden kaikkien synteesiä (Juergens ym. 1998).

Bromm ym. todistivat vuonna 1995, että histamiinilla aiheutettu kutina lievittyy iholle levitettävällä mentolilla. Samankaltaisia tuloksia on havaittu myöhemminkin (Andersen ym. 2017). Histamiini on elimistön välittäjäaine, joka osallistuu mm. allergisten ja tulehduksellisten reaktioiden syntyyn. Suuret määrät histamiinia voivat aiheuttaa myös kipua (Kalso & Kontinen 2009). TRPM8-reseptorit ovat välttämättömiä, jotta mentoli pystyy vähentämään kutinaa (Palkar ym. 2018).

On esitetty, että mentolilla on antitussiivinen eli yskää hillitsevä vaikutus (Laude ym. 1994). Höyrystetty mentoli aktivoi C-hermosyiden TRMP8-reseptoreita nenässä ja siten luultavasti muokkaa yskävastetta keskushermostossa (Koskela & Naaranlahti 2016). Nenän epiteelikudoksessa mentoli lisää limaneritystä (Liu ym. 2017).

Iholle levitetty mentoli aiheuttaa vasodilataatiota ihon verisuonissa annosvasteisesti, jolloin verenvirtaus iholla lisääntyy (Craighead ym. 2016). Mentolin aiheuttama vasodilataatio iholla on riippuvainen typpioksidista (NO), sensorisista hermoista ja EDHF:sta (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor) (Craighead ym. 2017). Vastakkaista vaikutusta havaittiin, kun tutkittiin olkavarsivaltimon verenvirtausta. Paikallisesti annosteltu mentoli vähensi olkavarsivaltimon verenvirtausta, mutta valtimon läpimitta ei muuttunut (Topp ym. 2013).

Mentolin vaikutusta on tutkittu pinnallisten verisuonien lisäksi myös aortassa, sepelvaltimoissa ja suolilievevaltimoissa. Niissä mentoli sai aikaan annosvasteisen relaksaation pääasiassa inhiboimalla verisuonia ympäröivien sileälihassolujen Ca²⁺-kanavia. Tämän vaikutuksen ei uskota olevan yhteydessä TRPM8-reseptorin aktivaatioon (Cheang ym. 2013).

Mentoli voi toimia ihon läpäisevyyttä parantavana aineena, joten sitä voidaan käyttää tuotteissa imeytymisen parantamiseksi tai lääkemolekyylien läpäisevyyden tehostamiseksi (Liu ym. 2005, Patel ym. 2007, Kamatou ym. 2013). Sen on havaittu parantavan mm. diklofenaakin, ketoprofeenin, tetrakaiinin ja syklosporiini A:n läpäisevyyttä (Wu ym. 2001, Liu Y. ym. 2005, Liu H. ym. 2006, Moreira ym. 2017). Mekanismi, jolla mentoli kykenee lisäämään ihon uloimman kerroksen

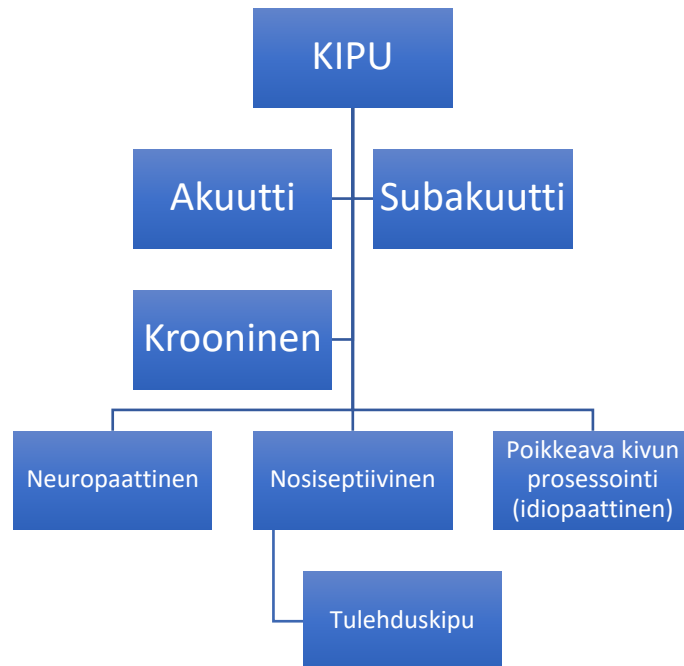
läpäisevyyttä, perustuu suoraan vuorovaikutukseen lipidien kanssa, jolloin lipidien välinen järjestyneisyys häiriintyy (Wang & Meng 2017).

3.2.3 Turvallisuus

Mentolia pidetään suhteellisen turvallisena aineena ja sitä käytetään laajalti monissa tuotteissa. WHO on asettanut mentolin sallituksi suurimmaksi päivittäiseksi annokseksi 4 mg/kg (WHO 1999). Mentolin akuutti ja krooninen toksisuuspotentiaali on matala. Se ei ole genotoksinen, karsinogeeninen eikä kehitykselle haitallinen. Mahdollisia mentolin haittavaikutuksia ovat ihon, silmien ja hengitysteiden ärsytys (OARS 2014). Tähän mennessä on raportoitu vain muutamia tapauselostuksia mentolin yliannostuksesta. Mentoli aiheutti vakavia neurologisia ja munuaisiin kohdistuvia haittoja runsaan akuutin altistuksen tai pitkään jatkuneen kroonisen käytön seurauksena. Kroonisen käytön lopettamisen jälkeen potilaan toimintakyky kuitenkin palautui normaaliksi. Vaaditaan oletettavasti hyvin suuri akuutti tai krooninen altistus, jotta mentoli olisi hengenvaarallinen (Kumar 2016, Baibars ym. 2012). Turvallisuutta lisää se, että monissa tuotteissa mentolin pitoisuus on suhteellisen matala ja mentoli imeytyy iholle annettuna heikommin kuin suun kautta otettuna (OARS 2014).

3.3 Kipu yleisesti

Kipu on subjektiivinen, epämiellyttävä kokemus. Sen syynä voi olla todellinen kudsvaurio tai sen uhka tai se voi ilmaantua ilman havaittavaa vauriota. Syntymekanismien perusteella kipu jaetaan kolmeen ryhmään; nosiseptiiviseen (kudsvauriokipu), neuropaattiseen (hermokipu) ja idiopaattiseen kipuun. Idiopaattisessa kivussa syntymekanismia ei tunneta täysin, mutta sen arvellaan liittyvän keskushermoston muuttuneeseen tai poikkeavaan toimintaan. Tulevaisuudessa idiopaattinen kipu on käsitteenä mahdollisesti väistymässä ja olisi täsmällisempää puhua poikkeavasta sentraalisesta kivun prosessoinnista (Kosek ym. 2016, Phillips & Clauw 2013). Kipu voidaan jaotella keston mukaan akuuttiin, subakuuttiin ja krooniseen eli pitkittyneeseen kipuun (Kipu KH-suositus, 2015). Kivun sijainti, voimakkuus ja kivun kokemus vaihtelevat paljon yksilöiden välillä ja samalla yksilöllä eri tilanteissa (Haanpää & Pohjolainen 2015).



Kaavio 1. Kivun luokittelu

Kivun kestoa, sijaintia, tyyppiä ja voimakkuutta pystytään selvittämään huolellisesti haastattelemalla ja tutkimalla potilasta. Kivun voimakkuutta voidaan arvioida erilaisilla mittareilla. Yleisesti käytettyjä kipumittareja ovat kipujana (visual analogue scale, VAS), numeerinen asteikko 0-10 (numerical rating scale, NRS), kivun sanallinen arviointi (verbal rating scale, VRS) ja kasvokuvat. (Kipu KH-suositus, 2015)



Ei kipua, lievä kipu, kohtalainen kipu, kova kipu, kovin kipu

Kuva 5. Kivun arviointiin käytettäviä mittareita. Kipujana (VAS), numeerinen asteikko (NRS) ja sanallinen arvio (VRS).

Kipujärjestelmä koostuu neljästä vaiheesta, joissa kipusignaali kulkee periferiasta tai kudoksesta aivoihin. Ensimmäinen vaihe eli transduktio alkaa, kun kipusignaalia kuljettava hermot (nosiseptorit) aktivoituvat. Nosiseptoreita on kahta tyyppiä: A δ - ja C-nosiseptorit. A δ -nosiseptorit ovat myeliinitupellisia ja paksumpia kuin C-nosiseptorit, jotka ovat myeliinitupettomia (Vakkala 2016). A δ - ja C- nosiseptorit reagoivat erilaisiin ärsykkeisiin. A δ -nosiseptorit ovat herkkiä mekaaniselle terävälle ärsykkeelle ja osa myös lämpötiloille (mekanotermaaliset). C-nosiseptorit reagoivat useimmiten mekaaniselle, termaaliselle ja kemialliselle stimulaatiolle ja niitä kutsutaankin polymodaalisiksi nosiseptoreiksi. Osa C-syistä ei reagoi ollenkaan mekaaniselle ärsykkeelle (Kalso & Kontinen 2009). Nosiseptoreiden aktiopotentiaali etenee kohti keskushermostoa. Aktiopotentiaalın taajuus riippuu ärsykkeen voimakkuudesta ja kestosta.

Transmissioksi kutsutaan tapahtumaa, jossa aktiopotentiaali saapuu selkäytimen takasarveen ja projektioneuroni siirtää viestin vastakkaisen puolen takasarveen ja spinotalaamiseen rataan. Spinotalaaminen rata kuljettaa kipuviestiä kohti aivoja. Kasvojen alueella kipua välittävät kolmoishermon sensoriset haarat. Ne päätyvät aivorungossa trigeminustumakkeeseen. Kasvojen alueelta tullut kipuviesti risteää aivorungossa ja siirtyy talamukseen ja lopulta aivokuorelle (Soinila 2015).

Modulaatiota eli kivun muuntelua tapahtuu sekä selkäytimessä että aivoissa. Kipuviestiä voidaan joko vahvistaa tai heikentää. Lopullinen moduloitu kipuaistimus eli perseptio tapahtuu aivoissa. Erityisesti anteriorinen singulaarinen aivokuori (ACC) ja somatosensorinen aivokuori ovat merkittäviä kivun aistimisessa. Nosiseptiivisen ärsykkeen välittämisessä ja aistimisessa tapahtuu säätelyä siis monella tasolla ja kipukokemus on subjektiivinen ja yksilöllinen. (Vakkala 2016)

Erilaiset kiputilat ovat hyvin yleisiä väestössä ja aiheuttavat siten myös paljon kustannuksia (Haanpää & Pohjolainen 2015). Suomalaistutkimuksen mukaan 40% (2237/5646) potilaista tuli lääkäriin kivun takia. Tutkimuksessa oli mukana 25 perusterveydenhuollon terveyskeskusta. Kipu on siis yksi

yleisimmistä lääkäriin hakeutumisen syistä. Kolme yleisintä kivun sijaintipaikkaa olivat alaselkä, vatsa sekä pää tai kasvot. Samaisessa tutkimuksessa tutkittiin myös potilaiden kivun kestoa ja ilmaantumistiheyttä. Noin 40%:lla kipupotilaista kipu kesti yhden viikon tai vähemmän ja vastaavasti 21% ilmoitti kivun kestäneen yli 6 kuukautta. Suunnilleen puolella potilaista kipuja oli kolme kertaa kuussa tai harvemmin. Jatkuvasta tai monta kertaa päivässä ilmaantuvasta kivusta kärsi viidesosa potilaista. (Mäntyselkä ym. 2001)

Kiputilojen yleisyys havaittiin myös Terveys 2011 -tutkimuksessa. Tutkimuksessa kysyttiin potilailta selkä-, niska-, olkapää- ja polvikivun esiintymisestä viimeksi kuluneiden 30 päivän aikana. Selkävasta kärsi 41% vastanneista naisista ja 35% miehistä. Niskakivun ilmaantuvuus oli lähes yhtä suuri kuin selkävasta (naiset 41%, miehet 27%). Olkapääkivun yleisyys naisilla oli 26% ja miehillä 29%. Polvikipua oli ollut kolmasosalla naisista ja 29%:lla miehistä. Kiputilojen esiintymisessä havaittiin eroja iästä ja sukupuolesta riippuen. Vuoteen 2000 verrattuna selkä-, olkapää- ja polvikivut yleistyivät väestössä. Huolestuttavaa on, että selkä-, niska- ja polvikivut ovat yleistyneet erityisesti alle 45-vuotiailla. (Koskinen ym. 2011)

Kivun hoidon tavoitteena on kivun lievittäminen, mutta myös potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun paraneminen. Aina kipua ei saada täysin poistettua ja tällöin pyritään kivun helpottamiseen parhain mahdollisin keinoin. Kivun hoidossa käytetään lääkkeettömiä hoitoja ja lääkehoitoa sekä niiden yhdistelmiä, lääkkeettömät hoidot ovat aina ensisijaisia. (Kipu KH-suositus, 2015)

3.3.1 Akuutti, subakuutti ja krooninen kipu

Kipu jaetaan keston mukaan akuuttiin, subakuuttiin ja krooniseen kipuun. Akuutti kipu on yksi elimistön suoja mekanismeista, joka varoittaa uhkaavasta kudosaauriosta. Kudosaurio voi syntyä fyysikaalisten (esim. paine), kemiallisten (esim. syövyttävät aineet) ja mikrobiologisten (esim. infektio) tekijöiden seurauksena. Akuutti kipu loppuu kudosaaurion parannuttua tai hoidon avulla muutamassa viikossa ja viimeistään kuukauden kuluessa. Akuutin kivun pitkittyessä se voi muuttua ensin subakuutiksi ja sitten krooniseksi. Subakuutti kipu sijoittuu kestoaltaan akuutin ja kroonisen kivun

väliin. Siihen luokitellaan kiputilat, jotka kestävät 1-3kk (Kipu KH-suositus, 2015). Akuutti ja subakuutti kipu tulisi hoitaa mahdollisimman tehokkaasti, jottei kipu kroonistuisi.

Kroonisessa kivussa normaali kudonvaurion paranemiseen vaadittu aika on ylittynyt tai kipu on kestänyt 3-6kk. Krooninen kipu voi syntyä, jos kudonvaurio ei parane, ääreishermit ovat vaurioituneet tai kipujärjestelmän kipua siirtävät radat ovat vahingoittuneet tai kipujärjestelmä on herkistynyt. Myös psykososiaalisilla tekijöillä on vaikutusta kivun kroonistumiseen. Krooninen kipu on haasteellista, koska sillä on merkittävä vaikutus potilaan elämään ja psyykkeeseen. Siitä voi seurata mm. masennusta, unettomuutta, uupumusta ja sosiaalista vetäytymistä. (Vakkala 2016)

3.3.2 Nosiseptiivinen kipu

Nosiseptiivisen kivun syy on kudonvaurio tai sen uhka. Siitä käytetäänkin termiä kudonvauriokipu. Kipuaistimus aiheutuu varsinaisesta, esim. tulehduksen tai muun vaurioittavan tekijän seurauksena, aiheutuneesta kudonvauriosta tai sen uhkasta. Kudonvauriossa vapautuu välittäjäaineita, jotka herkistävät kivulle tai voivat aktivoida suoraan nosiseptoreita (Kalso & Kontinen 2009). Edellä kuvattu kipua välittävä järjestelmä on nosiseptiivisessä kivussa yleensä vaurioitumaton.

Nosiseptiivinen kipu jaetaan vaurioituneen kudoksen perusteella somaattiseen ja viskeraaliseen. Somaattinen kipu on lähtöisin luista, jänteistä, verisuonista ja nivelistä. Tästä on esimerkkinä leikkaushaavasta aiheutuva kipu. Viskeraalisessa kivussa vaurio on sisäelimissä tai niitä ympäröivissä kalvoissa. Viskeraalista nosiseptiivistä kipua on esim. sappikivistä aiheutuva kipu. (Vakkala 2016)

Nosiseptiivisen kivun hoidon kulmakiviä ovat perussyyn hoito, lääkkeettömät hoidot ja lääkehoito. Koska kudonvauriokipu on seurausta vaurioittavasta tekijästä, toimii aiheuttavan tekijän hoitaminen usein kipua lievittäen. Lääkehoidossa käytetään tulehduskipulääkkeitä, parasetamolia ja opioideja. Opioidien käyttö on painottunut vaikeampien kiputilojen hoitoon. Myös monilla muilla menetelmillä voidaan hoitaa nosiseptiivistä kipua. Tällaisia ovat mm. masennus- ja epilepsialääkkeet, puudutukset, kylmähoito, lämpöhoito, fysioterapia ja liikunta. (Heiskanen 2014)

3.3.3 Tulehduskipu

Tulehduskipu on yksi nosiseptiivisen kivun tyyppi. Kipu on tyypillinen tunnusmerkki tulehdusreaktiosta. Tulehduksessa vapautuu monia välittäjäaineita, joilla on tärkeä rooli tulehduskivun synnyssä.

Tulehdusreaktiossa arakidonihaposta syntetisoidaan eikosanoideja: prostanoideja ja leukotrieenejä. Ne herkistävät nosiseptoreita, jolloin kipua voi syntyä ilman varsinaista kipuärsykettä, esim. kosketuksesta. Tulehduksessa vapautuvia prostanoideja ovat prostaglandiini (PG) E₂, PGD₂ ja PGI₂. Leukotrieeni D₂ vaikuttaa myös muihin soluihin tehostamalla eikosanoidien ja P-aineen vapautumista. Tulehdus lisää kudoksen happamuutta, jolloin pH laskee. Tämä stimuloi nosiseptoreita ja aiheuttaa kipua. (Kalso & Kontinen 2009)

Bradykiniinin on todettu olevan merkittävä tulehduskivun välittäjä. Sitä muodostuu kallikreiinientsyymien katalysoimana kininogeenistä. Bradykiniini stimuloi nosiseptoreita aiheuttaen kipua ja se lisää monien muiden kipua välittävien aineiden synteesiä (esim. sytokiinit IL-1 ja tuumorinekroositekijä (TNF)). Bradykiniini voi aiheuttaa tulehduskipua siten myös välillisesti, kun kipua herkistäviä aineita vapautuu enemmän (Moilanen & Vuolteenaho 2014).

Tulehduskipua voimistaa tulehtuneen kudoksen hermopäätteistä vapautuvat aineet eli neuropeptidit (esim. P-aine), jotka voimistavat tulehdusta ja toimivat vasodilatoivina tekijöinä (Heiskanen 2014). Tulehdusta voimistava vaikutus perustuu P-aineen kykyyn lisätä sytokiinien, arakidonihapon, serotoniinin ja histamiinin vapautumista.

Tulehdus aktivoi verihiutaleita ja syöttösoluja vapauttamaan serotoniinia, joka voi aktivoida ja herkistää nosiseptoreita. Lisäksi syöttösolut vapauttavat substanssi P:n vaikutuksesta histamiinia, mutta vain suuret pitoisuudet histamiinia aiheuttavat kipua. Immuunijärjestelmän aktivoitua vapautuu sytokiineja, joihin kuuluvat interferonit, TNF:t ja interferonit. Niillä on keskenään moninaisia

vaikutuksia ja kaikki eivät liity tulehduskivun syntyyn. Uskotaan, että niiden vaikutus kipuhermoon välittyy epäsuorasti. (Kalso & Kontinen 2009)

3.3.4 Neuropaattinen kipu

Neuropaattinen eli hermovauriokipu, johtuu vauriosta tai toiminnan muutoksista kipujärjestelmässä, toisin kuin nosiseptiivisessä kivussa (Vakkala 2016). Kipu johtuu vauriosta tai taudista, joka vaikuttaa somatosensoriseen järjestelmään. Vaurion tai taudin sijainnin perusteella neuropaattinen kipu jaetaan perifeeriseen (esim. kivulias hermopinne), sentraaliseen (esim. MS-taudin neuropaattiset kivut) ja kombinoituun (esim. vyöruusu). (Haanpää & Vuorinen 2014, Treede ym. 2008)

Neuropaattisen kivun patofysiologiset mekanismit ovat moninaiset. Perifeerisesti hermot herkistyvät välittäjäaineille ja niiden impulssintuotto voimistuu. Tämä lisää niiden herkkyyttä ärsykeille ja altistaa myös spontaanille aktivoitumiselle. Lisääntyneet impulssit herkistävät selkäytimen takasarven projektioneuroneita, jolloin glutamaatin ja peptidien vapautuminen lisääntyy. Glutamaatti ja peptidit voivat indusoida inhibitoristen interneuronien tuhoutumista selkäytimessä. Lisäksi projektioneuronit voivat muodostavaa uusia hermoyhteyksiä hermovaurion seurauksena. Edellä mainittuja kipujärjestelmää moduloivia mekanismeja voi tapahtua myös aivoissa. Sentraalisen neuropaattisen kiputilan syntymiselle on myös oleellista spinotalaamisen radan vaurioituminen.

Kasvojen neuropaattinen kipu johtuu neuralgioista tai trauman aiheuttamasta trigeminushermon vauriosta (Forssell & Haanpää 2009). Yleisimpiä neuralgioita ovat trigeminusneuralgia ja postherpeettinen eli vyöruusun jälkeinen neuralgia. Trigeminiusneuralgia aiheuttaa neuropaattista kasvokipua todennäköisesti verisuoniperäisen hermokompressin välityksellä. Kompressio aiheuttaa demyelinisaatiota eli hermosolua ympäröivän myeliinitupen vaurioitumista, mikä altistaa hermon spontaanille aktivoitumiselle eli kyseessä on perifeerinen häiriö (Haanpää ym. 2005). Postherpeettisen neuralgian syy on kombinoitu eli siihen vaikuttavat sekä hermon perifeeriset ja sentraaliset häiriöt. Erilaiset traumat voivat vaurioittaa trigeminushermon. Myös sentraaliset somatosensorisen järjestelmän vauriot voivat aiheuttaa kasvojen alueen neuropaattista kipua (Haanpää & Vuorinen 2014).

Neuroopaattisen kivun merkittävimpiä oireita ovat jatkuva tai ajoittainen kipu ja tuntoaistin poikkeavuudet (heikentyminen, herkistyminen, kipuaistimus normaalisti kipua aiheuttamattomalle ärsykkeelle). Tapahtumaa, jossa yleensä kivuton ärsyke aiheuttaa kipua, kutsutaan allodynksi. Kipuärsytykselle herkistymisestä käytetään termiä hyperalgesia. (Haanpää & Vuorinen 2014)

Neuroopaattinen kipu voi olla haasteellista hoitaa. Monen potilaan kohdalla kipua ei saada hoidettua täysin ja tämän takia neuroopaattinen kipu rajoittaa usean elämää. Neuroopaattisen kivun hoidossa käytetään ensisijaisesti lääkkeettömiä hoitoja, mutta usein myös lääkehoitoa, puudutuksia ja stimulaatiohoitoja tarvitaan. Lääkehoitoon kuuluvat mm. masennuslääkkeet, epilepsialääkkeet, lidokaiini, kapsaisiini ja opioidit. Kapsaisiini toimii TRPM8-reseptorin kanssa samaan perheeseen kuuluvan TRPV1-reseptorin agonistina. (Vakkala 2016)

Uusia ratkaisuja neuroopaattisen kivun hoitoon on kuitenkin kehitteillä. Tutkimustulokset mentolin käytöstä neuroopaattisessa kivussa ovat olleet myönteisiä (Proudfoot ym. 2006, Fallon 2015). Tähän aiheeseen perehdytään tarkemmin seuraavassa osiossa.

3.4 Mentolin käyttö kivun hoidossa

Mentolin isomeereistä l-mentoli eli (-)-mentoli on analgesiaa aikaansaava (Galeotti ym. 2002). Mentolin kipua lievittävää vaikutusta on tutkittu erilaisissa kiputiloissa ja markkinoilla on monia mentolia sisältäviä kivun hoitoon tarkoitettuja tuotteita. Mentolin tiedetään lievittävän akuuttia ja kroonista kipua, nosiseptiivista, tulehdus- ja neuroopaattista kipua (Pergolizzi ym. 2018). Myöskin sitä, mitä kautta mentolin analgeettinen vaikutus välittyy, on tutkittu. On oletettu, että mentolin aktivoimat sensoriset hermot inhiboivat kipua välittävää järjestelmää TRPM8-reseptorin välityksellä ja siten estävät kipuaistimuksen syntymistä (Klein ym. 2010). Mentoli aktivoi sentraalisesti opioidijärjestelmää (kappa) ja tällä uskotaan olevan merkittävä osuus analgesiassa (Galeotti ym. 2002). Mentolin aiheuttama analgesia on sentraalisesti riippuvainen ryhmän I ja II metabotrooppisista glutamaattireseptoreista (mGluR) (Proudfoot ym. 2006). Lisäksi Na-kanavan estoa on esitetty mentolin vaikutusmekanismiksi kipua lievittävä aineena (Haeseler ym. 2002, Gaudioso ym. 2012).

Histamiinia vapautuu allergisissa ja tulehduksellisissa tiloissa. Se aiheuttaa pieninä pitoisuuksina kutinaa ja suuremmilla pitoisuuksilla se voi aiheuttaa kipua (Kalso & Kontinen 2009). Lisäksi se voi aiheuttaa sensorisissa hermoissa hypersensitiviteettia. Mentoli lievittää histamiinin aiheuttamaa kutinaa ja mahdollisesti vaikuttaa kivun lievittymiseen histamiinin välityksellä (Luo ym. 2015).

Erilaisissa yhdistelmävalmisteissa mentoli on tehostanut kivun lievitystä. Kun tetrakaiini-puudutegeeliin lisättiin mentolia, analgeettinen vaikutus tehostui. On oletettu, että tämä johtuisi ainakin osittain mentolin aiheuttamasta parantuneesta ihon läpäisevyydestä (Liu Y. ym. 2005, Fang ym. 2008). Myös sähköisesti varatun lidokaiinin solukalvon läpäisevyys lisääntyi TRPM8-reseptorin aktivaation seurauksena (McCoy ym. 2017). Täten mentolilla on potentiaalia toimia kivun hoidossa sekä yksin että yhdistettynä muiden aineiden, esim. paikallispuudutteen ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID), kanssa.

Mentolilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia, joten sen voi yhdistää turvallisesti muihin ei-lääkkeellisiin ja lääkkeellisiin kivunhoidon menetelmiin. Myöskään potilaan muiden tilojen hoitoon käyttämät lääkkeet eivät ole vasta-aihe mentolin käytölle (Pergolizzi ym. 2018).

3.4.1 Mentoli ja neuropaattinen kipu

Mentolin käyttö neuropaattisen kivun hoidossa on tärkeä tutkimuskohde. Onkin todettu, että mentolista on apua neuropaattiseen kipuun perifeerisesti ja intratekaalisesti annettuna. Pinnallinen ja selkäydinnesteeseen annosteltu mentoli aiheutti neuropaattista kipua mallintavilla rotilla käyttäytymismuutoksia, jotka viittasivat kivun lievittymiseen (Proudfoot ym. 2006). Kroonista neuropaattista kipua mallintavilla rotilla intratekaalinen mentoli vähensi mekaanista allodyniaa ja termaalista hyperalgesiaa. TRPM8-reseptorin aktivoituminen selkäytimen tasolla vähentää hermovauriosta johtuvia tyypillisiä neuropaattisen kivun oireita eli allodyniaa ja herkistymistä lämmölle (Su ym. 2011).

Kliininen tutkimus mentolista syöpähoidon aiheuttaman neuropaattisen kivun hoidossa osoitti, että 82% tutkimuksen potilaista sai lievitystä kipuun. Enemmistöllä potilaista oli hoitoresistenssi solusalpajahoidon aiheuttama perifeerinen hermovaurio (Chemotherapy-induced peripheral

neuropathy, CIPN), joka aiheutti kipua. Mentolivoideita (1%) levitettiin paikallisesti 4-6 viikon ajan kaksi kertaa päivässä. Kipu lievittyi 82%:lla osallistujista (31/38) ja täydellisen kivunlievityksen sai 11% (4/38). Raajojen distaalisten osien alue, jossa tuntui epänormaali tuntemus erilaisille ärsykkeille, pieneni ja sen rajautuminen siirtyi kohti kärkiosia. Osa potilaista sai helpotusta myös neuropaattisen kivun aiheuttamiin toiminnallisiin vaikeuksiin sekä ahdistukseen ja masentuneisuuteen (Fallon ym. 2015). On julkaistu muutamia potilastapausraportteja, joissa mentolista on ollut hyötyä neuropaattisen kivun hoidossa. Yksittäisessä tapauksessa 1%-mentolivoide auttoi kemoterapian aiheuttamaan neuropaattiseen kipuun ja elämänlaatuun (Cortellini ym. 2017). Myös toisessa tapauksessa CIPN-lähtöisen kivun hoidossa potilas hyötyi 0,5% mentolia sisältävästä voiteesta (Colvin ym. 2008).

Vyöruusun jälkeinen neuropaattinen kiputila eli postherpeettinen neuralgia on usein hoitoresistetti. Sen hoitoon on kokeiltu piparminttuöljyä, joka sisälsi 10% mentolia. Potilaan kipu lievittyi hoidolla nopeasti ja kivun lievitys kesti 4-6 tuntia. Kahden kuukauden seurannassa potilas koki öljyn edelleen lievittävän kipua hyvin (Davies ym. 2002).

3.4.2 Mentoli ja nosiseptiivinen kipu

Mentolia sisältäviä tuotteita käytetään mm. akuuteissa pehmytkudosvammoissa viilentävän ja kipua lievittävän vaikutuksen aikaansaamiseksi sekä toipumisen parantamiseksi. Mentolia (3,5%) ja etanolia sisältävän geelin (cold gel eli kylmägeeli) on todettu olevan plasebogeeliä tehokkaampi vähentämään kipua pehmytkudosvamman jälkeen niin levossa kuin liikkeessä (Airaksinen ym. 2003). Kylmägeelien mentolipitoisuudella (0,5%, 4,6% ja 10,0%) ei ole merkitystä ihon viilenemiseen. Kaikki kolme pitoisuutta viilensivät ihoa vähintään 60 minuuttia ja merkitsevää eroa lämpötiloissa ei havaittu. Aistittuun viileyteen geelin mentolipitoisuus puolestaan vaikuttaa, sillä 4,6% mentolia sisältävä geeli aiheutti viileämmän tuntemuksen verrattuna 0,5% ja 10,0% mentolia sisältäviin geeleihin (Lasanen ym. 2016). Erilaisten geelien ja voiteiden lisäksi mentolista on laastarimuotoja, jotka kiinnitetään iholle. Laastarit, jotka sisälsivät metyyliisalisylaattia ja 3% mentolia, lievittivät lievää tai kohtalaisesta lihasrevähdyksestä seurannutta kipua (Higashi ym. 2010).

Verrattaessa mentoligeeliä (3,5%) ja jäätä liikunnan jälkeisen viivästyneen lihaskivun (delayed onset muscle soreness, DOMS) hoidossa, osoittautui mentoli tehokkaammaksi kivun lievityksessä. DOMS laskee lihaksen voimantuottoa ja mentoli paransi lihaksen voimantuottokykyä enemmän kuin jää (Johar ym. 2012). 4%:n mentoligeeli vähensi kroonista käsi- ja rannekipua teurastamotyöntekijöillä, joilla oli rannekanavaoireyhtymä. Vertailukohteena käytettiin plasebogeeliä (Sundstrup ym. 2014).

Yhdistelmävalmiste, jossa oli tulehduskipulääke diklofenaakkia ja mentolia (3%) ei ollut merkittävästi tehokkaampi nilkkakipuun nilkkanyrjähdyksessä kuin pelkkää mentolia sisältävä geeli. Molemmat hoidot kuitenkin helpottivat kipua (Lai ym. 2017).

Korkeiden mentolipitoisuuksien (40%) on todettu helpottavan paikallisen trans-kanelialdehydin (CA) aiheuttamaa neurogeenistä tulehdusta, kipua sekä mekaanista ja termaalista hyperalgesiaa. CA on TRPV1-reseptorin agonisti. Näin korkeat pitoisuudet mentolia voivat yksin annettuna aiheuttaa kipua ja hyperalgesiaa, mutta CA-välitteisessä kipumallissa mentoli toimii tehokkaasti kipua poistavana ja antihyperalgeettisena (Andersen ym. 2016).

Mentoli lievittää kielen alueella kuumasta aiheutuvaa kipua. Tutkimusasetelmassa kieltä kosketettiin instrumentilla, jonka lämpötila oli 49 °C. Tämä lämpöärsyke aiheutti kipua ja mentolin vaikutusta kipuun tutkittiin. Mentoli lievitti kipua merkitsevästi, vaikkakin melko heikosti (Albin ym. 2008).

Näyttöä on myös mentolin analgeettisesta vaikutuksesta tulehduskivussa (Liu B. ym. 2013).

Rasvahappoja ja mentolia sisältävää voidetta voidaan käyttää niveltulehdusten hoitoon. Polvessa voide lisäsi liikelaaajuutta ja toimintakykyä. Kyynärpäässä ja ranteessa voide lievitti voimakasta kipua, joka liittyi reumaattiseen artriittiin (Kraemer ym. 2005). Yrttivoide, jossa mentoli oli yhtenä ainesosana, helpotti nivelrikon aiheuttamaa kipua polvissa ja käsissä merkittävästi lumetta tehokkaammin (Gemmell ym. 2003). Myös *m. spicata*-öljy, jossa mentoli on yksi pääainesosista, tehoi nivelrikon aiheuttamaan kipuun. Tällaiset valmisteet sisältävät kuitenkin monia muita aineita, joten on epäselvää, onko mentoli ainut kipuun vaikuttava aine (Mahboubi 2017). Topp ym. (2013) tutkivat polvinivelrikkopotilailla mentoli- ja lumevoiteen vaikutusten eroja toiminnallisten testien suorittamiseen ja kipuun testin aikana. Mentolin lisääminen paransi merkittävästi toiminnallisten testien

suorittamista ja vähensi kipua niitä suorittaessa, mutta mentolivoiteen ja lumevoiteen välillä ei kuitenkaan havaittu eroa testien tuloksissa tai kivussa.

Histamiinilla vapaaehtoisille tutkittaville aikaansaatu neurogeeninen inflammaatio lievittyi iholle levitettyllä 40%:lla mentolilla. Histamiinia pistettiin ihon sisälle ja sen pitoisuus oli 1%. Myös inflammaatiota seurannut ihon turvotus ja paukammat vähenivät mentolin levityksen jälkeen. (Andersen ym. 2017)

Eukalyptolin anti-inflammatoriset vaikutukset välittyvät todennäköisimmin TRPM8-reseptorin välityksellä, joten on hyvin mahdollista, että myös mentoli alentaa tulehdusta ja vähentää kipua tulehdustiloissa TRPM8-välitteisesti (Caceres ym 2017). On havaittu, että mentoli vähentää tiettyjen tulehduksen välittäjäaineiden (LTB₄, PGE₂ ja IL-1-β) synteesiä, mikä tukee sen roolia tulehduskivun hoidossa (Juergens ym. 1998).

Auringon ultraviolettisäteily B aiheuttaa ihossa tulehdusreaktion. Keratinosyytit tuottavat UV-säteilyn vaikutuksesta PGE₂:ta, joka aikaansaa tulehdukselle tyypillisiä oireita. UV-B-säteilyn aiheuttama PGE₂-tuotanto saatiin inhiboitua, kun TRPM8-reseptoreja ilmentäviä keratinosyyttejä käsiteltiin mentolilla tai viilennyksellä. Tulokset tukevat ajatusta, että TRPM8-reseptorin aktivoimisella voitaisiin vähentää ihon tulehdusreaktioita (Park ym. 2013).

3.4.3 Mentoli ja migreeni/päänsärky

Tutkimustieto mentolin käytöstä migreenin ja päänsäryn hoidosta on ollut ristiriitaista. TRPM8-reseptorin aktivaatio on sekä aiheuttanut migreeniä, että helpottanut sitä (Dussor & Cao 2016). Kasvojen alueen TRPM8-reseptorin aktivaatio estää migreenikipua inhiboiden TRPV1-reseptorin toimintaa TG-neuronien (trigeminal ganglion) tasolla. Antinosiseptiivinen reaktio tapahtui, kuin aivokalvoilla oli inflammaatio (Kayama ym. 2017). Koska mentoli on TRPM8-reseptorin aktivoija, on se mahdollinen keino migreenin hoitoon. Tutkimusnäyttöä on iholle levitetyn mentolin käytöstä aurattoman migreenin hoidossa. Kivuton aika lisääntyi ja myös kivun voimakkuus laski (Borhani Haghghi ym. 2010).

Mentolin vaikutusta migreenin on lisäksi tutkittu eläinkokeissa altistamalla aivokalvoja mentolille. Aikaisemmassa tutkimuksessa aivojen kovakalvolla sijaitsevien TRPM8-reseptorien aktivoiminen vähensi kipukäyttäytymistä (Ren ym. 2015). Tuoreemmassa tutkimuksessa aivokalvojen TRPM8-aktivaatio aiheutti migreeniin viittaavaa käyttäytymistä tukien, että mentoli ei olisi kaikissa migreenityypeissä kipua helpottava vaan osalle potilaista myös kipua indusoiva aine (Burgos-Vega ym. 2016). Mentolireseptoriin kohdistuvien migreenihoitojen osalta tarvitaan lisää tutkimusta, sillä ei ole selvää ovatko agonistit (esim. mentoli) vai antagonistit tehokkaampia. Tutkimustietoa tarvitaan myös siitä, riippuuko vaste migreenin tyypistä (Dussor & Cao 2016).

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Tutkimusaineisto

Aineisto kootaan PubMed:n englanninkielisistä artikkeleista ja muusta aiheeseen liittyvästä kirjallisuudesta. Avainsanoja aineiston hakemisessa ovat TRPM8, pain ja menthol+. Mikäli hakusanoilla löytyneiden artikkelien viitteistä löytyi tähän katsaukseen sopivia artikkeleja, otettiin ne mukaan aineistoon. Systemaattinen tiedonhaku suoritettiin avainsanoilla ((pain) AND menthol) AND (TRPM8 OR transient receptor potential melastatin 8) seuraavista tietokannoista: CENTRAL (Cochrane Library), CINAHL (EBSCOhost), EMBASE (Scopus) ja MEDLINE (PubMed). Cochrane Libraryn, EBSCOhost:n ja PudMedin kautta haettiin kokonaiset teokset ja Scopusen kautta tiivistelmät.

4.2 Menetelmät

Tutkimusaineisto kerätään mahdollisimman kattavasti ja systemaattisesti. Tutkimusaineistoon perehdytään tarkasti ja sen pohjalta kirjoitetaan kirjallisuuskatsaus. Tekstiä käsitellään ja muokataan kirjoitusprosessin edetessä.

4.3 Eettiset kysymykset

Tähän syventävien opintojen opinnäytetyöhön ei sisälly eettisiä näkökulmia. Aineistona toimivat yleisistä tietokannoista haetut julkaisut ja muu kirjallisuus, joissa ei ole tunnistettavia henkilö- eikä potilastietoja. Julkaisut ja muu aineisto ovat vapaasti käytettävissä Itä-Suomen yliopiston tunnuksilla.

5 TULOKSET

Tutkimusaineistosta haetaan näyttöä tämän opinnäytetyön tutkimushypoteeseihin:

- 1) TRPM8-reseptorin aktivaatio lievittää kipua
- 2) Mentoli lievittää kipua
- 3) Mentolin kipua lievittävä vaikutus välittyy TRPM8-reseptorin kautta.

Systemaattinen haku tuotti yhteensä 152 tulosta, joista 32 oli duplikaatteja ja ne poistettiin. Tuloksia oli siten duplikaattien poiston jälkeen 120. Otsikon perusteella tiivistelmät luettiin 43 artikkelista.

Tiivistelmien perusteella valittiin tutkimukset, joissa oli tutkittu mentolin käyttöä kiputiloissa. Näin valikoiduksi tuli 12 kliinistä tutkimusta.

5.1 TRPM8-reseptorin aktivaatio lievittää kipua

Proudfoot ym. (2006) havaitsivat tutkimuksessaan, että neuropaattista kipua mallintavien eläinmallien kipu lievittyi, kun TRPM8-reseptoreja aktivoitiin kemiallisilla agonisteilla tai viileällä lämpötilalla joko ihon pinnalta tai intratekaalisti. Myös toinen tutkimusryhmä on tutkinut intratekaalisen mentolireseptorin aktivoitumisen merkitystä kivun lievittymisessä. Siinä tultiin johtopäätökseen, että mentolireseptorin aktivaatio vähentää mekaanista allodyniaa ja termaalista hyperalgesiaa (Su ym. 2011).

5.2 Mentoli lievittää kipua

Monet tutkimustulokset tukevat, että mentoli lievittää kipua sekä neuropaattisissa että nosiseptiivisissä kiputiloissa. Systemaattisella haulla löytyi 12 kliinistä tutkimusta, joissa tutkittiin mentolin kykyä lievittää kipua (Liite 1).

Green et al. (2000) tutkivat avoimessa tutkimusasetelmassa, kuinka mentolia sisältävän nesteen annostelu kielelle ennen kapsaisiinin lisäämistä vaikuttaa sensoriseen tuntemukseen. Tutkimuksessa todettiin kapsaisiinin aiheuttaman ärsytyksen vähentyvän, kun käytettiin mentolia edeltävästi. Mentolin ja kapsaisiinin yhdistelmä aiheutti vähäisemmän ärsytyksen kuin kapsaisiini yksin annettuna.

Airaksinen et al. (2003) tutkivat satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa mentoligeelin tehoa kivun lievityksessä pehmytkudosvamman jälkeen. Potilaat käyttivät tutkimusvalmistetta kahdesti päivässä kahden viikon ajan. Kipu lievittyi tutkittavilla lumeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi jo viikon kuluessa, ja ero oli merkittävä sekä kahden viikon että neljän viikon kuluttua vamman jälkeen. Aktiiviryhmän potilaat olivat tyytyväisempiä saamaansa hoitoon ja toiminnallinen tulos oli aktiiviryhmässä lumeryhmää parempi.

Kraemer et al. (2005) tutkivat avoimessa tutkimusasetelmassa mentolia sisältävän voiteen tehoa niveltulehduskipuun. Tutkittavat käyttivät mentolivoidetta kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan. Tutkimuksessa verrattiin kivun voimakkuutta ja tutkittavien suoriutumista toiminnallisissa tehtävissä ennen viikon kestänyttä hoitoa ja sen jälkeen. Tutkittavien kipu väheni tilastollisesti merkitsevästi ja myös toiminnallinen suoriutuminen erilaisissa tehtävissä parantui.

Zhang et al. (2007) satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin mentolia sisältävän geelin tehoa akuutin alaselkävivun hoidossa. Tutkittavat käyttivät mentoligeeliä kolme kertaa päivässä neljän viikon ajan. Kipu vähentyi kokeellisessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi, mutta toimintakykykyselyn (Roland Morris Disability Questionnaire) tulokset eivät parantuneet.

Higashi et al. (2010) tutkivat satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa mentolilaastarin tehoa lumelaastariin verrattuna lihasvenähdyksestä johtuvassa kivussa. Tutkittavat saivat joko mentoli- tai lumelaastarin ja käyttivät sitä kahdeksan tuntia. Kipu väheni mentolilaastarilla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelaastarilla ensimmäisen seitsemän tunnin aikana, mutta ei enää kahdeksannen tunnin aikana. Kipu oli vähäisempi sekä levossa että liikkeessä. Tyytyväisyys hoitoon oli tilastollisesti merkitsevästi parempi aktiiviryhmässä.

Borhani Haghghi et al. (2010) tutkimusryhmän satunnaistetussa vertailevassa hoitotutkimuksessa migreenipotilaille annettiin ihon kautta kahta mentoliliuosta, joista vähemmän mentolia sisältävä toimi lumeliuksena. Liuoksia lisättiin otsalle ja ohimolle kaksi kertaa migreenikohtauksen aikana ja lisäyksien väli oli 30 minuuttia. Potilaiden kipu arvioitiin kahden tunnin kuluttua ensimmäisestä lisäyksestä. Aktiiviliuos oli tehokkaampi aikaansaamaan kivuttomuuden ja vähentämään kivun voimakkuutta sekä kestoja verrattuna lumeliuokseen.

Johar et al. (2012) satunnaistetussa avoimessa tutkimusasetelmassa tutkittiin pinnallisen mentolivoiteen ja jään tehoa liikunnan jälkeiseen viivästyneeseen lihaskipuun. DOMS aiheutettiin tekemällä harjoitetta käsivarren koukistajalihaksiin annettujen ohjeiden mukaan. Mentoli- tai jääinterventio suoritettiin 48 tunnin kuluttua harjoittelusta. Kipu ja lihasarkuus vähenivät tilastollisesti merkitsevästi enemmän mentoliryhmässä kuin jääryhmässä. Myös lihaksen voimantuotto oli yli kaksi kertaa parempi paikallista mentolivoitetta käyttäneillä kuin niillä, joilla aristavia lihaksia oli esihoidettu jääpakkauksella.

Taylor et al. (2012) vertasivat kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa kahden mentolivoiteen (toinen sisälsi hapetettuja triglyseridejä) tehoa akuuttiin tuki- ja liikuntaelinperäiseen kipuun. Tutkittavat käyttivät voidetta kolme kertaa päivässä kahdeksan päivän ajan. Triglyseridejä sisältävä voide vähensi kipua merkitsevästi enemmän kuin niitä sisältämätön voide.

Topp et al. (2013) tutkivat satunnaistetussa lumekontrolloidussa vertailututkimuksessa mentolivoiteen ja lumevoiteen vaikutusten eroa viiden toiminnallisen testin suorittamiseen ja niiden aikana koettuun kipuun potilailla, joilla oli todettu polven nivelrikko. Potilaat suorittivat kahden erillisen käynnin aikana toiminnalliset testit kahdesti ja hoito annettiin näiden kahden suorituksen välissä. Kolmen toiminnallisen testin tulokset paranivat merkitsevästi ja neljässä testissä kipu väheni merkitsevästi mentolikäsittelyllä. Merkitsevää eroa mentoli- ja lumehoidon välillä ei kuitenkaan havaittu.

Sundstrup et al. (2014) satunnaistetussa lumekontrolloidussa vertailututkimuksessa tutkittiin henkilöitä, joilla oli rannekavanaoireyhtymä ja pitkittynyttä kipua käden ja käsivarren alueella. Tutkittavat käyttivät peräkkäisinä päivinä voiteita ranteen ja käden alueelle siten, että eri päivinä käytössä oli mentolivoide tai lumevoide. Tutkittavat arvioivat näinä päivinä kipua teurastamotyötä tehdessä. Tutkittavien kipu väheni mentoligeelillä lumeseen verrattuna merkitsevästi enemmän.

Fallon et al. (2015) tutkivat avoimessa kliinisessä seurantatutkimuksessa mentoligeelin tehoa solunsalpaajahoidoista aiheutuneeseen perifeeriseen neuropaattiseen kipuun. Potilaat käyttivät mentolivoideita 4-6 viikon ajan kahdesti päivässä. Tutkittavien keskimääräinen kipu väheni merkittävästi ja kokonaisuudessaan 82% tutkittavista koki kivun vähentyneen. Myös potilaiden mieliala parani, katastrofointi väheni, liikkuminen ja raajojen tuntoaisti paranivat mentolivoiteen käytön myötä. Kipu alkoi lievittyä heti mentolivoiteen käytön aloituksen jälkeen, eikä tutkimuksen aikana ollut tarvetta tehdä annosmuutoksia.

Keshavarzian et al. (2017) tutkivat lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimusasetelmassa iholle annostellun rosmariinin ja mentolin vaikutusta tuki- ja liikuntaelinkipujen hoidossa hemodialyysipotilailla. Mentoli-, rosmariini- tai lumetuotetta käytettiin kipualueelle kolme kertaa päivässä kolmen päivän ajan. Kipu lievittyi merkittävästi sekä mentoli- että rosmariiniryhmissä, mutta ei lumeryhmässä.

5.3 Mentolin kipua lievittävä vaikutus välittyy TRPM8-reseptorin kautta

Mentolin kipua lievittävä vaikutus on ainakin osittain riippuvainen mentolireseptorista ja sen lisäksi muita välittäviä tekijöitä on havaittu. Myös kylmän aiheuttama analgesia välittyy TRPM8-reseptorin kautta (Laing & Dhaka 2016). Hypoteesia tukee in vivo-tutkimus, jossa tutkittiin mentolin vaikutusta hiirille aiheutettuun nosiseptiiviseen kipuun. Kipukäyttäytyminen väheni hiirillä, joilla oli TRPM8-reseptoreja, mutta vastetta ei saatu TRPM8-poistogeenisillä hiirillä tai kun käytettiin TRPM8-antagonistia (Liu B. ym 2013). Myös TRPM8-reseptorien sijainti perifeerisissä sensorisissa hermoissa, selkäytimen takajuuressa ja kolmoishermon ganglioissa sekä laskevassa ja nousevassa kipujärjestelmässä tukee väitettä, että se on tärkeässä osassa kivun lievitystä (McKemy ym. 2002, Facer ym. 2007). Nämä osat ovat olennaisia kipuaistimuksessa ja siten myös kivunlievityksessä. Muita mahdollisia mentolin aiheuttaman kivun lievityksen mekanismeja ovat opioidijärjestelmän ja metabotrooppisten glutamaattireseptorien säätely keskushermostossa sekä Na-kanavien esto (Galeotti ym. 2002, Haeseler ym. 2002, Proudfoot ym. 2006, Gaudioso ym. 2012).

6 POHDINTA

Mentoli tunnetaan yleisesti sille ominaisen maun ja tuoksun perusteella, mutta sen lisäksi sillä on havaittu olevan monia biologisia vaikutuksia. Mentolin viilentävä vaikutus iholla ja sensoriikan muutokset on havaittu jo varhain, sitä on käytetty jo antiikin ajoista (Eccles 1994). Vasta tämän vuosisadan puolella onnistuttiin tunnistamaan ja kuvaamaan mentolin aktivoima TRPM8-reseptori, jonka kautta vaikutukset välittyvät (McKemy ym. 2002, Peier ym. 2002). Sitten on todettu mentolin olevan analgeettinen eli kipua vähentävä aine (Galeotti ym. 2002). Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että mentolilla on huomattava potentiaali kivun hoidossa. Erilaiset kiputilat ovat hyvin yleisiä ja niiden hoidossa pyritään käyttämään ensisijaisesti lääkkeettömiä vaihtoehtoja (Kipu KH-suositus, 2015).

Mentolin etuna ovat vähäiset haittavaikutukset verrattuna systeemiseen lääkehoitoon, esimerkiksi opioideihin ja NSAID:hin (Hashi ym. 2010). Opioidien merkittäviä haittoja ovat mm. ummetus, riippuvuus, pahoinvointi ja hengityslama (Kalso 2017). Tulehduskipulääkkeiden haittoja ovat esim. verenvuodon riski, ruoansulatuskanavan limakalvovauriot, munuaishaitat ja ihoreaktiot (Moilanen & Vuolteenaho 2014). Muutenkin mentoli on havaittu turvalliseksi aineeksi, jolla on vain vähän haittavaikutuksia eikä sillä ole merkittäviä tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden kivunhoitoon käytettävien hoitojen tai potilaiden käyttämien muiden lääkkeiden kanssa (OARS 2014, Pergolizzi ym. 2018). Voidemaisilla ja geelimaisilla tuotteilla mentolia saadaan käytetyksi juuri halutuille alueille ja tarvittaessa useita kertoja päivässä. Mentoligeelejä, -voiteita, -sprayta ja -laastareita on tällä hetkellä runsaasti markkinoilla ja ihon kautta toteutettu mentolihoito on suhteellisen edullista. Suomessa kivunhoitoon käytettävät mentolivalmisteet on luokiteltu teknisiksi valmisteiksi, ja niillä pitää olla Conformaté Européenne (CE) -merkintä (https://europa.eu/youreurope/business/product/ce-mark/index_fi.htm).

Mentolin etu on myös se, että sitä voi levittää myös rikkiäiselle iholle – ei kuitenkaan alkoholia sisältävinä valmisteina. Mentolia sisältäviä valmisteita ei voi käyttää mikäli henkilö on yliherkkä mentolille tai muille tuotteiden sisältämille ainesosille. Potilaan kokema hoidon epämiellyttävyys tai hankaluus voivat myös vaikeuttaa mentolin käyttöä kivun hoidossa. Kylmähyperalgesia voi estää

mentolin käytön. On myös muistettava, että suuret mentolipitoisuudet voivat ärsyttää ihoa ja alkoholia sisältävät valmisteet kuivattavat ihoa (Binder ym. 2011).

Neuropaattista kipua on usein haastavaa hoitaa, joten tutkimushavainnot mentolin hyödystä ovat tervetulleita. Solunsalpaajahoitojen aiheuttaman perifeerisen hermovaurion kipu on usein hankalaa ja hoitovaste tavanomaisesti kivunhoitoon käytetyillä lääkkeillä on yleensä huono. Tutkimus mentolin käytöstä erityisesti syöpähoidoista aiheutuneeseen kipuun antaa lupaavaa näyttöä mentolin hyödystä (Fallon ym. 2015). Neuropaattinen kipu on tulevaisuudessa mielenkiintoinen ja hyödyllinen tutkimuskohde mentolin käytölle, sillä uusia keinoja neuropaattisen kivun hoitoon tarvitaan. Esimerkiksi alueellisessa kipuoireyhtymässä keskeinen patofysiologinen mekanismi on vasospasmi, ja kipeän alueen iho on kosketusherkkä. Mentoli laajentaa verisuonia ja parantaa ihon verenkiertoa, joten se voisi helpottaa kyseisellä mekanismilla syntyvää kipua (Craighead ym. 2016, Craighead ym. 2017). TRPM8-reseptoreita on erityisen paljon herkistyneellä iholla (Facer ym. 2007). Mentolivoide voisikin olla merkittävä apu tämänkaltaisten kiputilojen hoidossa.

Nosiseptiivisten kiputilojen hoitoon mentoli soveltuu erityisen hyvin sen vuoksi, että sitä voidaan levittää vain tarvittavalle alueelle ja useita kertoja päivässä. Vaste ilmenee nopeasti eikä annosmuutokset ole tarpeellisia. Mentoli lievittää kipua mm. pehmytkudosvammoissa ja vähentää myös tulehdusta. Mentolin käyttö pehmytkudosvammoissa voi edesauttaa paranemista. (Airaksinen ym. 2003, Liu B ym. 2013)

Sen lisäksi, että mentoli lievittää kipua itsenäisesti, on huomioitava myös sen mahdollinen teho toimia muiden aineiden imeytymistä parantavana aineena. Mentoli lisää monien aineiden imeytymistä iholla ja silmässä ja se saattaa olla turvallisempi vaihtoehto muihin läpäisevyyttä parantaviin aineisiin (Wang & Meng 2017). Mentolin avulla voidaan tehostaa pinnallisten kipulääkkeiden tai paikallispuudutteen vaikutusta (Kamatou ym. 2013). Lisäksi mentolia voidaan käyttää yhdessä systeemisesti annosteltavien lääkkeellisten vaihtoehtojen kanssa, mikäli sen teho ei yksin tuota riittävää vastetta.

Mentolin teho vaikuttaisi olevan yksilöllistä, sillä osalla se on vähentänyt kipua ja osalla sillä ei ole ollut vaikutusta kipuun. Tähän vaikuttavat oletettavasti erilaiset tekijät; esim. koetun kivun voimakkuus, psyykkiset tekijät, kipujärjestelmän erilainen toiminta sekä muut yksilölliset

ominaisuudet. Tämän vuoksi mentolia kannattaa kokeilla edellä mainittujen kiputilojen hoidossa ja arvioida sen teho yksilöllisesti.

Mahdolliset mentolin terapeuttiset käyttöaiheet eivät rajoitu vain kivun hoitoon. Mentolin on todettu olevan tehokas histaminergisen kutinan hoidossa (Bromm ym. 1995, Andersen ym. 2017). Hyönteisten pistoissa mentoli lievittää kutinaa muutamassa minuutissa (Bromm ym. 1995). Mentoli vähentää hyttysten välittämien tulehdusten riskiä toimimalla hyönteisiä karkottavana ja niiden kuolleisuutta lisäävänä aineena (Samarasekera ym. 2008). Mentolia on käytetty myös syöpätutkimuksissa. TRMP8-reseptoria ilmentyy monissa syövässä, joten mentolilla pystytään aktivoimaan näitä reseptoreita ja vaikuttamaan syöpäsoluihin. Eturauhassyövässä ja melanoomassa mentolin havaittiin vähentävän solujen kasvua ja migraatiota sekä vähentävän solujen elinkelpoisuutta (Liu ym. 2016).

Mentoli on lääkkeetön kivunhoitomenetelmä, jonka mahdolliset haitat ovat todennäköisesti vähäisemmät kuin lääkkeellisillä menetelmillä. Tarkempi mentolin toiminnan tunteminen on mahdollistanut sen ominaisuuksien hyödyntämisen kivun hoidossa ja muissa käyttökohteissa. Mentoli voi mahdollisesti toimia lähtökohtana uusien kipua lievittävien aineiden kehittämisessä (Pergolizzi ym. 2018). Kaiken kaikkiaan mentoli vaikuttaa tehokkaalta ja turvalliselta kivunhoitomenetelmältä, josta toivottavasti saadaan tulevaisuudessa hyötyä kipupotilaille. Tehokkaalla kivun hoidolla parannetaan potilaiden elämänlaatua ja vähennetään yhteiskunnan kustannuksia. Sen käytöstä tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta ja tutkimustieto lisääntyykin jatkuvasti.

7 LÄHTEET

- Airaksinen OV, Kyrklund N, Latvala K, Kouri JP, Grönblad M, Kolari P. Efficacy of cold gel for soft tissue injuries: a prospective randomized double-blinded trial. *Am J Sports Med.* 2003 Sep-Oct;31(5):680-4.
- Albin KC, Carstens M, Carstens E. Modulation of oral heat and cold pain by irritant chemicals. *Chem Senses.* 2008 Jan;33(1):3-15.
- Almeida MC, Hew-Butler T, Soriano RN ym. Pharmacological blockade of the cold receptor TRPM8 attenuates autonomic and behavioral cold defenses and decreases deep body temperature. *J Neurosci.* 2012 Feb 8;32(6):2086-99.
- Andersen HH, Gazerani P, Arendt-Nielsen L. High-Concentration L-Menthol Exhibits Counter-Irritancy to Neurogenic Inflammation, Thermal and Mechanical Hyperalgesia Caused by Trans-cinnamaldehyde. *J Pain.* 2016 Aug;17(8):919-29.
- Andersen HH, Melholt C, Hilborg SD ym. Antipruritic Effect of Cold-induced and Transient Receptor Potential-agonist-induced Counter-irritation on Histaminergic Itch in Humans. *Acta Derm Venereol.* 2017 Jan 4;97(1):63-67.
- Andersson DA, Chase HW, Bevan S. Andersson DA1, Chase HW, Bevan S. *J Neurosci.* 2004 Jun 9;24(23):5364-9.
- Asuthkar S, Demirkhanyan L, Sun X ym. The TRPM8 protein is a testosterone receptor: II. Functional evidence for an ionotropic effect of testosterone on TRPM8. *J Biol Chem.* 2015 Jan 30;290(5):2670-88.
- Baibars M, Eng S, Shaheen K, Alraiyes AH, Alraiies MC. Menthol toxicity: an unusual cause of coma. *Case Rep Med.* 2012;2012:187039
- Bautista DM, Siemens J, Glazer JM ym. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature.* 2007 Jul 12;448(7150):204-8.
- Benedikt J, Teisinger J, Vyklicky L, Vlachova V. Ethanol inhibits cold-menthol receptor TRPM8 by modulating its interaction with membrane phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Neurochem.* 2007 Jan;100(1):211-24.
- Binder A, Stengel M, Klebe O, Wasner G, Baron R. Topical high-concentration (40%) menthol-somatosensory profile of a human surrogate pain model. *J Pain.* 2011 Jul;12(7):764-73
- Bini G, Cruccu G, Hagbarth KE, Schady W, Torebjörk E. Analgesic effect of vibration and cooling on pain induced by intraneural electrical stimulation. *Pain.* 1984 Mar;18(3):239-48.
- Borhani Haghighi A, Motazedian S, Rezaii R ym. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract.* 2010 Mar;64(4):451-6.
- Brauchi S, Orio P, Latorre R. Clues to understanding cold sensation: thermodynamics and electrophysiological analysis of the cold receptor TRPM8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Oct 26;101(43):15494-9.

- Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neurosci Lett*. 1995 Mar 10;187(3):157-60.
- Burgos-Vega CC, Ahn DD, Bischoff C ym. Meningeal transient receptor potential channel M8 activation causes cutaneous facial and hindpaw allodynia in a preclinical rodent model of headache. *Cephalalgia*. 2016 Feb;36(2):185-93.
- Bödding M, Wissenbach U, Flockerzi V. Characterisation of TRPM8 as a pharmacophore receptor. *Cell Calcium*. 2007 Dec;42(6):618-28.
- Caceres AI, Liu B, Jabba SV, Achanta S, Morris JB, Jordt SE. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8 channels mediate the anti-inflammatory effects of eucalyptol. *Br J Pharmacol*. 2017 May;174(9):867-879.
- Cheang WS, Lam MY, Wong WT ym. Menthol relaxes rat aortae, mesenteric and coronary arteries by inhibiting calcium influx. *Eur J Pharmacol*. 2013 Feb 28;702(1-3):79-84.
- Ciobanu AC, Selescu T, Gasler I, Soltuzu L, Babes A. Glycolytic metabolite methylglyoxal inhibits cold and menthol activation of the transient receptor potential melastatin type 8 channel. *J Neurosci Res*. 2016 Mar;94(3):282-94.
- Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jun;2(6):387-96.
- Colvin LA, Johnson PR, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Fallon M. From bench to bedside: a case of rapid reversal of bortezomib-induced neuropathic pain by the TRPM8 activator, menthol. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4519-20.
- Cohen MR, Moiseenkova-Bell VY. Structure of thermally activated TRP channels. *Curr Top Membr*. 2014;74:181-211.
- Cortellini A, Verna L, Cannita K ym. Topical Menthol for Treatment of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Indian J Palliat Care*. 2017 Jul-Sep;23(3):350-352.
- Craighead DH, Alexander LM. Topical menthol increases cutaneous blood flow. *Microvasc Res*. 2016 Sep;107:39-45.
- Craighead DH, McCartney NB, Tumlinson JH, Alexander LM. Mechanisms and time course of menthol-induced cutaneous vasodilation. *Microvasc Res*. 2017 Mar;110:43-47.
- Green BG, McAuliffe BL. Menthol desensitization of capsaicin irritation. Evidence of a short-term anti-nociceptive effect. *Physiol Behav*. 2000 Mar;68(5):631-9.
- da Silva Serra I, Husson Z, Bartlett JD, Smith ES. Characterization of cutaneous and articular sensory neurons. *Mol Pain*. 2016 Mar 15;12.
- David D, McKemy, Werner M, Neuhauser, David Julius. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002 Mar 7;416(6876):52-8.
- Davies SJ, Harding LM, Baranowski AP. A novel treatment of postherpetic neuralgia using peppermint oil. *Clin J Pain*. 2002 May-Jun;18(3):200-2.
- Du J, Yang X, Zhang L, Zeng YM. Expression of TRPM8 in the distal cerebrospinal fluid-contacting neurons in the brain mesencephalon of rats. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009 Mar 17;6:3.
- Dussor G, Cao YQ. TRPM8 and Migraine. *Headache*. 2016 Oct;56(9):1406-1417.

- Eccles R. Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol*. 1994 Aug;46(8):618-30.
- Facer P, Casula MA, Smith GD ym. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol*. 2007 May 23;7:11.
- Fallon MT, Storey DJ, Krishan A ym. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol--a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2769-77.
- Fang C, Liu Y, Ye X ym. Synergistically enhanced transdermal permeation and topical analgesia of tetracaine gel containing menthol and ethanol in experimental and clinical studies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008 Mar;68(3):735-40.
- Forssell H. ja Haanpää M. Kasvokivut. Kipu. www.oppiportti.fi. 1.11.2009. Kustannus Oy Duodecim.
- Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G, Bartolini A, Ghelardini C. Menthol: a natural analgesic compound. *Neurosci Lett*. 2002 Apr 12;322(3):145-8.
- Gaudio C, Hao J, Martin-Eauclaire MF, Gabriac M, Delmas P. Menthol pain relief through cumulative inactivation of voltage-gated sodium channels. *Pain*. 2012 Feb;153(2):473-84.
- Gemmell HA, Jacobson BH, Hayes BM. Effect of a topical herbal cream on osteoarthritis of the hand and knee: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2003 Jun;26(5):e15.
- Haanpää M, Kivipelto L, Pohjola J, Sintonen H, Hernesniemi J. Pään alueen neuralgisten kipujen hoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2005;121(6):687-95
- Haanpää M, Pohjolainen M. Kipu. *Fysiatría (online)*, www.oppiportti.fi. 4.8.2015. Kustannus Oy Duodecim.
- Haanpää M, Vuorinen E. Neuropaattisen kivun käsite/Neuropaattisen kivun patofysiologia/ Neuropaattisen kivun kliininen kuva. *Anestesiologia ja tehohoito (online)*, www.oppiportti.fi. 2.3.2014. Kustannus Oy Duodecim.
- Haeseler G, Maue D, Grosskreutz J ym. Voltage-dependent block of neuronal and skeletal muscle sodium channels by thymol and menthol. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Aug;19(8):571-9.
- Harrington AM, Hughes PA, Martin CM ym. A novel role for TRPM8 in visceral afferent function. *Pain*. 2011 Jul;152(7):1459-68.
- Heiskanen T. Kivunvälitysjärjestelmä. *Anestesiologia ja tehohoito (online)*, www.oppiportti.fi. 2.3.2014. Kustannus Oy Duodecim.
- Heiskanen T. Nosiseptiivisen kivun hoito. *Anestesiologia ja tehohoito (online)*, www.oppiportti.fi. 2.3.2014. Kustannus Oy Duodecim.
- Higashi Y, Kiuchi T, Furuta K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther*. 2010 Jan;32(1):34-43.
- Hille B, Dickson EJ, Kruse M, Vivas O, Suh B. Phosphoinositides regulate ion channels. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1851(6):844-56.
- JECFA.; World Health Organizaton: Geneva, 1999.

- Jiang C, Zhai M, Yan D ym. Dietary menthol-induced TRPM8 activation enhances WAT "browning" and ameliorates diet-induced obesity. *Oncotarget*. 2017 Aug 24;8(43):75114-75126.
- Johar P, Grover V, Topp R, Behm DG. A comparison of topical menthol to ice on pain, evoked tetanic and voluntary force during delayed onset muscle soreness. *Int J Sports Phys Ther*. 2012 Jun;7(3):314-22.
- Johnson CD, Melanaphy D, Purse A, Stokesberry SA, Dickson P, Zholos AV. Transient receptor potential melastatin 8 channel involvement in the regulation of vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jun;296(6):H1868-77.
- Juergens UR, Stöber M, Vetter H. The anti-inflammatory activity of L-menthol compared to mint oil in human monocytes in vitro: a novel perspective for its therapeutic use in inflammatory diseases. *Eur J Med Res*. 1998 Dec 16;3(12):539-45.
- Kalso E. Opioidien vaikutukset. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia (online). www.oppiportti.fi. 4.7.2017. Kustannus Oy Duodecim.
- Kalso E, Kontinen V. Kudosvaurio ja perifeeriset nosiseptorit. Kipu (online), www.oppiportti.fi. 1.11.2009. Kustannus Oy Duodecim.
- Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*. 2013 Dec;96:15-25
- Kayama Y, Shibata M, Takizawa T ym. Functional interactions between transient receptor potential M8 and transient receptor potential V1 in the trigeminal system: Relevance to migraine pathophysiology. *Cephalalgia*. 2017 Jan 1:333102417712719.
- Keh SM, Facer P, Yehia A, Sandhu G, Saleh HA, Anand P. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*. 2011 Oct;49(4):453-7.
- Keshavarzian S, Shahgholian N. Comparison of the Effect of Topical Application of Rosemary and Menthol for Musculoskeletal Pain in Hemodialysis Patients. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2017 Nov-Dec;22(6):436-441.
- Kipu. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 21.9.2017). www.käypähoito.fi
- Klein AH, Sawyer CM, Carstens MI, Tsagareli MG, Tsiklauri N, Carstens E. Topical application of L-menthol induces heat analgesia, mechanical allodynia, and a biphasic effect on cold sensitivity in rats. *Behav Brain Res*. 2010 Oct 15;212(2):179-86.
- Kosek E, Cohen M, Baron R ym. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-6.
- Koskinen Seppo, Lundqvist Annamari ja Ristiluoma Noora, toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL). www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/90832/Rap068_2012_netti.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Kraemer WJ, Ratamess NA, Maresh CM ym. A cetylated fatty acid topical cream with menthol reduces pain and improves functional performance in individuals with arthritis. *J Strength Cond Res*. 2005 May;19(2):475-80.
- Koskela H, Naaranlahti T. Yskän lääkehoito. *Duodecim*. 2016;132(5):455-60.

- Kumar A, Baitha U, Aggarwal P, Jamshed N. A fatal case of menthol poisoning. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016 Apr-Jun;6(2):137-9.
- Lai PM, Collaku A, Reed K. Efficacy and safety of topical diclofenac/menthol gel for ankle sprain: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Int Med Res.* 2017 Apr;45(2):647-661.
- Laing RJ, Dhaka A. ThermoTRPs and Pain. *Neuroscientist.* 2016 Apr;22(2):171-87.
- Lasanen R, Julkunen P, Airaksinen O, Töyräs J. Menthol concentration in topical cold gel does not have significant effect on skin cooling. *Skin Res Technol.* 2016 Feb;22(1):40-5.
- Latorre R, Brauchi S, Orta G, Zaelzer C, Vargas G. ThermoTRP channels as modular proteins with allosteric gating. *Cell Calcium.* 2007 Oct-Nov;42(4-5):427-38.
- Laude EA, Morice AH, Grattan TJ. The antitussive effects of menthol, camphor and cineole in conscious guinea-pigs. *Pulm Pharmacol.* 1994 Jun;7(3):179-84.
- Liu B, Fan L, Balakrishna S, Sui A, Morris JB, Jordt SE. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain.* 2013 Oct;154(10):2169-77.
- Liu B, Qin F. Functional control of cold- and menthol-sensitive TRPM8 ion channels by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Neurosci.* 2005 Feb 16;25(7):1674-81.
- Liu H, Li S, Wang Y, Yao H, Zhang Y. Effect of vehicles and enhancers on the topical delivery of cyclosporin A. *Int J Pharm.* 2006 Mar 27;311(1-2):182-6.
- Liu SC, Lu HH, Fan HC ym. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(31):e7640.
- Liu Y, Ye X, Feng X ym. Menthol facilitates the skin analgesic effect of tetracaine gel. *Int J Pharm.* 2005 Nov 23;305(1-2):31-6.
- Liu Z, Wu H, Wei Z ym. TRPM8: a potential target for cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Sep;142(9):1871-81.
- Luo J, Feng J, Liu S, Walters ET, Hu H. Molecular and cellular mechanisms that initiate pain and itch. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Sep;72(17):3201-23.
- Ma S, Yu H, Zhao Z ym. Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity. *J Mol Cell Biol.* 2012 Apr;4(2):88-96.
- Mahboubi M. *Mentha spicata* as natural analgesia for treatment of pain in osteoarthritis patients. *Complement Ther Clin Pract.* 2017 Feb;26:1-4.
- McCoy DD, Palkar R, Yang Y, Ongun S, McKemy DD. Cellular permeation of large molecules mediated by TRPM8 channels. *Neurosci Lett.* 2017 Feb 3;639:59-67
- Moilanen E, Vuolteenaho K. Bradykiniinin vaikutusmekanismi ja vaikutukset/Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset. *Läketieteellinen farmakologia ja toksikologia (online)*, www.oppiportti.fi. 30.1.2014. Kustannus Oy Duodecim.
- Moreira SA, Liu DJ. Diclofenac systemic bioavailability of a topical 1% diclofenac + 3% menthol combination gel vs. an oral diclofenac tablet in healthy volunteers: a randomized, open-label, crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017 Apr;55(4):368-372.

- Mustafa S, Oriowo M. Cooling-induced contraction of the rat gastric fundus: mediation via transient receptor potential (TRP) cation channel TRPM8 receptor and Rho-kinase activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 Oct;32(10):832-8.
- Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R ym. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001 Jan;89(2-3):175-80.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=16666, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16666> (accessed June 6, 2017).
- OARS. Workplace environmental exposure level®. 2014.
- Oz M, El Nebrisi EG, Yang KS, Howarth FC, Al Kury LT. Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions. *Front Pharmacol*. 2017 Jul 18;8:472.
- Palkar R, Ongun S, Catich E ym. Cooling Relief of Acute and Chronic Itch Requires TRPM8 Channels and Neurons. *J Invest Dermatol*. 2018 Jun;138(6):1391-1399.
- Park NH, Na YJ, Choi HT, Cho JC, Lee HK. Activation of transient receptor potential melastatin 8 reduces ultraviolet B-induced prostaglandin E2 production in keratinocytes. *J Dermatol*. 2013 Nov;40(11):919-22.
- Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium*. 2005 Sep-Oct;38(3-4):233-52.
- Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC ym. A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol. *Cell*, Vol. 108, 705–715, March 8, 2002.
- Pérez de Vega MJ, Gómez-Monterrey I, Ferrer-Montiel A, González-Muñiz R. Transient Receptor Potential Melastatin 8 Channel (TRPM8) Modulation: Cool Entryway for Treating Pain and Cancer. *J Med Chem*. 2016 Nov 23;59(22):10006-10029.
- Pergolizzi JV, Taylor R, LeQuang JA, Raffa RB; NEMA Research Group. The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Jun;43(3):313-319.
- Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):291-302.
- Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF ym. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr Biol*. 2006 Aug 22;16(16):1591-605.
- Rath P, Hilton JK, Sisco NJ, Van Horn WD. Implications of Human Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8) Channel Gating from Menthol Binding Studies of the Sensing Domain. *Biochemistry*. 2016 Jan 12;55(1):114-24.
- Ren L, Dhaka A, Cao YQ. Function and postnatal changes of dural afferent fibers expressing TRPM8 channels. *Mol Pain*. 2015 Jun 26;11:37.
- Rosenberg A. Menthol, a replacement for cocaine as a local anesthetic in the nose and pharynx [in German]. *Berl Klin Wchnschr*. 1885;22:449
- Rossato M, Granzotto M, Macchi V ym. Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP1 expression, mitochondrial activation and heat production. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Mar 5;383(1-2):137-46.

- Sabnis AS, Shadid M, Yost GS, Reilly CA. Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Oct;39(4):466-74.
- Samarasekera R, Weerasinghe IS, Hemalal KP. Insecticidal activity of menthol derivatives against mosquitoes. *Pest Manag Sci*. 2008 Mar;64(3):290-5.
- Schuhmacher A, Reichling J, Schnitzler P. Virucidal effect of peppermint oil on the enveloped viruses herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. *Phytomedicine*. 2003;10(6-7):504-10.
- Shirai T, Kumihashi K, Sakasai M, Kusuoku H, Shibuya Y, Ohuchi A. Identification of a Novel TRPM8 Agonist from Nutmeg: A Promising Cooling Compound. *ACS Med Chem Lett*. 2017 May 31;8(7):715-719.
- Soinila S. *N. trigeminus* (kolmoishermo). *Neurologia* (online). www.oppiportti.fi. 31.7.2015. Kustannus Oy Duodecim.
- Stein RJ, Santos S, Nagatomi J ym. Cool (TRPM8) and hot (TRPV1) receptors in the bladder and male genital tract. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):1175-8.
- Su L, Wang C, Yu YH, Ren YY, Xie KL, Wang GL. Role of TRPM8 in dorsal root ganglion in nerve injury-induced chronic pain. *BMC Neurosci*. 2011 Nov 23;12:120.
- Sundstrup E, Jakobsen MD, Brandt M ym. Acute effect of topical menthol on chronic pain in slaughterhouse workers with carpal tunnel syndrome: triple-blind, randomized placebo-controlled trial. *Rehabil Res Pract*. 2014;2014:310913.
- Taberner FJ, López-Córdoba A, Fernández-Ballester G, Korchev Y, Ferrer-Montiel A. The region adjacent to the C-end of the inner gate in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channels plays a central role in allosteric channel activation. *J Biol Chem*. 2014 Oct 10;289(41):28579-94.
- Taylor R Jr, Gan TJ, Raffa RB ym. A randomized, double-blind comparison shows the addition of oxygenated glycerol triesters to topical mentholated cream for the treatment of acute musculoskeletal pain demonstrates incremental benefit over time. *Pain Pract*. 2012 Nov;12(8):610-9.
- Tazawa K, Ikeda H, Kawashima N, Okiji T. Transient receptor potential melastatin (TRPM) 8 is expressed in freshly isolated native human odontoblasts. *Arch Oral Biol*. 2017 Mar;75:55-61
- Topp R, Ledford ER, Jacks DE. Topical menthol, ice, peripheral blood flow, and perceived discomfort. *J Athl Train*. 2013 Mar-Apr;48(2):220-5.
- Topp R, Brosky JA Jr, Pieschel D. The effect of either topical menthol or a placebo on functioning and knee pain among patients with knee OA. *J Geriatr Phys Ther*. 2013 Apr-Jun;36(2):92-9.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN ym. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
- Tsavalier L, Shapero MH, Morkowski S, Laus R. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins. *Cancer Res*. 2001 May 1;61(9):3760-9.
- Vakkala. M. Nosiseptiivinen kipu. *Anestesiologian ja tehohoidon perusteet* (online), www.oppiportti.fi. 25.11.2016. Kustannus Oy Duodecim.

- Vakkala. M. Neuropaattinen kipu. Anestesiologian ja tehohoidon perusteet (online), www.oppiportti.fi. 25.11.2016. Kustannus Oy Duodecim.
- Vakkala M. Neuropaattisen kivun hoito. Anestesiologian ja tehohoidon perusteet (online), www.oppiportti.fi. 25.11.2016. Kustannus Oy Duodecim.
- Wang H, Meng F. The permeability enhancing mechanism of menthol on skin lipids: a molecular dynamics simulation study. *J Mol Model*. 2017 Sep 15;23(10):279.
- Wang S, Zhang D, Hu J ym. A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia. *EMBO Mol Med*. 2017 Jun;9(6):802-815.
- 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 May;127(Pt 5):1159-71.
- WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). Advisory note: Banning Menthol in Tobacco Products. 2016 (luettu 11.10.2017)
- Wright A. Oil of peppermint as a local anæsthetic. *Lancet*. 1870 Nov 19;96:726.
- Wu PC, Chang JS, Huang YB, Chai CY, Tsai YH. Evaluation of percutaneous absorption and skin irritation of ketoprofen through rat skin: in vitro and in vivo study. *Int J Pharm*. 2001 Jul 17;222(2):225-35.
- Xing H, Ling JX, Chen M ym. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway. *Mol Pain*. 2008 Jun 5;4:22.
- Zhang J, Enix D, Snyder B, Giggey K, Tepe R. Effects of Biofreeze and chiropractic adjustments on acute low back pain: a pilot study. *J Chiropr Med*. 2008 Jun;7(2):59-65.

Authors and reference	Cohort	Study design	Intervention	Findings
Green BG et al. 2000	12 subjects: 7 male	Open-label	Menthol sip before capsaicin application to tongue	The sensory response to capsaicin was significantly decreased by menthol
Airaksinen et al. 2003	74 patients, 47 male, with sport related soft tissue injuries	Randomized, prospective, double-blind trial	Application four times per day for 14 days Topical menthol, n=37 Topical placebo, n=37	Menthol: pain at rest decreased from 59 (SD 15) to 30 (16) at day 7, to 14 (13) at day 14 and to 7 (12) at day 28. Placebo: pain decreased from 59 (15) to 45 (15), 26 (18), 13 (14) in VAS 0-100
Kraemer WJ et al. 2005	28 patients diagnosed with arthritis (knee, elbow or wrist), 2 male	Open-label	Application of cream two times per day for 1 week	WOMAC pain decreased from 9.4 (SD 1.8) to 5.0 (3.8)
Zhang J et al. 2008	36 subjects, 25 male, acute low back pain	Randomized controlled study	Application three times per day for 4 weeks in experimental group (n=18) Control group no topical treatment (n=18)	Experimental group: pain decreased from 4.1 (SD 2.3) to 1.3 (1.7) Control group pain increased from 4.4 (2.4) to 5.2 (2.2) in VAS 0-10
Higashi Y et al. 2010	208 patients with mild to moderate muscle strain, 104 male	Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study	Application of patch and removal after 8 hours Menthol, n=105 Placebo, n=103	Menthol: pain decreased 182 (SD 131) through 8 hours using SPID8. Placebo: pain decreased 130 (144)
Borhani Haghghi A et al. 2010	35 patients with migraine without aura, 7 male	Randomized, triple-blind, cross-over study	Menthol 10%-menthol 0.5% (2 initial attacks treated with menthol 10% and next 2 treated with menthol 0.5% (n=17) or vice versa (n=18)	Menthol10%: pain-free attacks 38% of treated attacks Menthol 0.5%: pain-free attacks 12%
Johar P et al. 2012	16 subjects, 12 male	Randomized, open-label	Application 48 hours or 2 days after DOMS inducing session Topical menthol, n=8 Topical ice, n=8	Menthol: soreness perception 1.1 (SD 0.4) Ice: soreness perception 3.1 (1.7)
Taylor R et al. 2012	69 subjects, 19 male, with acute musculoskeletal pain	Double-blind randomized trial	Application three times per day for 8 days Topical menthol, n=34 Topical menthol+OGT, n=35	Menthol: pain decreased from 42 (SD 18) to 29 (26) Menthol+OGT: from 47 (17) to 19 (18) in VAS 0-100
Topp R et al. 2013	20 subjects with osteoarthritis of the knee, 6 male	Randomized, cross-over, placebo-controlled trial	Application between assessments, topical menthol on the first visit and placebo on the second, n=10 or	Menthol: pain significantly decreased during the performance of 4/5 functional tests Placebo: no significant

			vice versa, n=10	decrease in pain in VAS 0-100 No differences in pain decrease between menthol and placebo
Sundstrup E et al. 2014	10 patients with carpal tunnel syndrome patients, 8 male	Triple-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled trial	A single application day 1: topical menthol, day 2 placebo, n=5 or vice versa, n=5	Menthol: pain decreased -1.2 (95%CI -1.7 to -0.6) compared to placebo in VAS 0-10
Fallon MT et al. 2015	51 patients with cancer treatment related neuropathic pain, 19 male	Open-label prospective clinical trial	Application twice per day for 4-6 weeks	Total median BPI decreased from 4.7 to 3.4 in 0-10 BPI
Keshavarzian S et al. 2017	105 patients undergoing hemodialysis, 51 male	Single-blind placebo-controlled clinical trial	Application three times per day for three days Menthol, n=35 Rosemary, n=35 Placebo: n=35	Menthol: pain decreased from 7.3 (SD 1.9) to 4.81 (2.5) Rosemary: from 7.5 (2.0) to 4.2 (3.0) Placebo: from 7.2 (1.8) to 6.4 (2.3) in NRS 0-10

BPI brief pain inventory

DOMS delayed onset muscle soreness

NRS numeric rating scale

OGT oxygenated glycerol triesters

SPID8 summed pain intensity difference score through 8 hours

VAS visual analogue scale

WOMAC Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index