

بررسی رابطه اضطراب، سطح کورتیزول و IgA بزاقی با لیکن پلان دهانی

دکتر مریم ربیعی^۱، دکتر مهرداد صادقی خانجانی^۲، دکتر احسان کاظم نژاد^۳، دکتر ساجده کهن قدم^۴

۱- دانشیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۲- دکترای علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه مرجع رشت

۳- دکترای آمارحیاتی، استادیار گروه آموزشی آمار، مرکز تحقیقات ترومای بیمارستان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۴- دندانپزشک

خلاصه:

سابقه و هدف: لیکن پلان یک بیماری التهابی پوستی-مخاطی مزمن با اتیولوژی نامشخص است. با توجه به اهمیت مطالعات اتیولوژیک هدف از این پژوهش، مقایسه سطح اضطراب و نشانگرهای بزاقی استرس از جمله سطح کورتیزول و IgA بزاق در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی با افراد سالم بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد شاهدی تعداد ۴۶ بیمار دارای لیکن پلان دهانی و ۴۶ فرد بدون لیکن پلان دهانی در گروه کنترل با سن و جنس مشابه شرکت داشتند. سطح کورتیزول و IgA بزاق بوسیله ی روش ELISA بررسی و سطح اضطراب توسط پرسشنامه ی اضطراب آشکار و پنهان اشیپیل برگر سنجیده شد. جهت مقایسه ی میزان استرس و اضطراب با آزمون Mann- U- whitney و Logistic regression استفاده شد. منحنی ROC برای متغیرهای پیش بینی کننده تهیه و حساسیت و ویژگی آنها تعیین شد.

یافته ها: افراد مبتلا به لیکن پلان دهانی ۳۶ زن و ۱۰ مرد با میانگین سنی ۴۷/۱ سال بودند و گروه شاهد نیز از نظر سن و جنس همسان بودند. میزان کورتیزول بزاق ۳/۴۲ نانومول در لیتر (۴/۱۴-۹۵،۲/۶۹٪ CI) و سطح IgA ۱۹۱/۵۹۵ نانومول در لیتر (۲۲۷/۹۷-۹۵،۱۵۵/۱۹٪ CI) تعیین شد که در بیماران گروه مورد نسبت به گروه کنترل اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد ($P < 0.001$). هیچ اختلاف معنی داری از نظر سطح اضطراب آشکار (۴۲/۹۵) و اضطراب پنهان (۴۷/۶۷) بین دو گروه مشاهده نشد ($P < 0.05$) و ($P < 0.04$). نقطه ی برش کورتیزول بزاقی در لیکن پلان دهانی ۱/۶ نانومول در لیتر و برای IgA ۲۹۶/۱۵۵ تعیین شد. سطح زیر منحنی برای کورتیزول بزاقی ۰/۸۵۱ و sIgA ۰/۷۹۷ تعیین شد. به ازای افزایش ۱ واحد کورتیزول و به ازای کاهش یک واحد در سطح sIgA شانس ابتلا به بیماری به ترتیب ۵/۹ و ۰/۹ برابر افزایش می یابد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که میزان سطح کورتیزول و IgA بزاقی به با بروز بیماری لیکن پلان دهانی ارتباط داشته و احتمالاً می توان آن را شاخص احتمالی در ایجاد و یا پیشرفت ضایعات OLP دانست.

کلید واژه ها: اضطراب، کورتیزول، ایمونوگلوبولین، لیکن پلان دهانی، ایمونوگلوبولین آ بزاقی

وصول مقاله: ۹۰/۹/۵ اصلاح نهایی: ۹۰/۱۲/۱۸ پذیرش مقاله: ۹۱/۲/۲

مقدمه:

ولی بیشتر افراد میانسال جامعه و زنان را درگیر می کند. ضایعات لیکن پلان با انواع تظاهرات در دهان اغلب دوطرفه می باشند.^(۱-۹)

اگرچه اتیولوژی لیکن پلان تا کنون ناشناخته باقی مانده

لیکن پلان یک بیماری التهابی مزمن پوستی مخاطی با واسطه ی سلول های T و اتیولوژی ناشناخته است.^(۲،۱) بروز این بیماری در حدود ۲/۳-۵ درصد گزارش شده است.^(۳) اگرچه لیکن پلان دهانی در هر سنی می تواند مشاهده شود،

برخی از محققین در تحقیقات خود مبنی بر بررسی نقش فاکتورهای سایکولوژیک در بیماری لیکن پلان دهانی، به نقش مثبت این عوامل در ایجاد بیماری لیکن پلان دهانی اشاره کرده‌اند.^(۱۲،۱۳)

با توجه به نتایج متناقض موجود در تحقیقات انجام گرفته، هدف از این مطالعه مقایسه سطح اضطراب و سطح کورتیزول و IgA بزاقی در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی با افراد سالم بود.

مواد و روش ها:

این مطالعه ی مورد- شاهدی به منظور تعیین سطح کورتیزول و IgA بزاقی با استفاده از روش الایزا و بررسی سطح اضطراب با استفاده از پرسشنامه‌ی اسپیل برگر بر روی ۴۶ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی در گروه مورد و ۴۶ فرد سالم در گروه شاهد با دامنه ی سنی (۷۰-۲۰) سال، در دانشگاه علوم پزشکی گیلان در سال ۱۳۹۰ انجام شد.

لیکن پلان دهانی بر پایه‌ی معیارهای بالینی توسط متخصص بیماری‌های دهان تشخیص داده شد و در مواردی از بیماران مبتلا بیوپسی به عمل آمد.^(۴)

موارد خروج از مطالعه مبنی بر تاریخچه ابتلا به هر گونه بیماری سیستمیک از جمله بیماری‌های متابولیکی اندوکرینی مثل دیابت و مصرف هرگونه داروی سیستمیک به خصوص مصرف اخیر کورتیکواستروئیدها (حداقل دو هفته اخیر) و سن کمتر از ۱۸ سال بود. طرح فوق در کمیته تحقیقاتی دانشگاه و پس از آن کمیته اخلاق مطرح و تایید شد (ش. ثبت: ۱۰۱۲۳، ش. کمیته ی اخلاق: ۷۱۱/۱۳۲/۳/ پ). رضایت کتبی از همه افراد مورد مطالعه اخذ شد و با پمفلت آماده شده از قبل روش و دلایل انجام کار توضیح داده شد.

در این مطالعه از روش (Spitting) جهت جمع‌آوری بزاق در گروه مورد و شاهد استفاده شد.^(۱۷) زمان جمع‌آوری بزاق افراد ۹-۱۱ صبح بود. از بیماران تقاضا گردید روش‌های بهداشتی دهان (مسواک و نخ دندان) را قبل از انجام آزمایش بکار گیرند. در ضمن دستورات لازم درباره‌ی ۹۰ دقیقه منع مصرف هر گونه

است، ولی مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که افزایش حوادث و وضعیت‌های پراسترس و اضطراب می‌تواند در شروع و شدت ضایعات لیکن پلانی نقش داشته باشد.^(۱۰-۱۲)

در شرایط درد، اضطراب و استرس، تغییرات متابولیک و اندوکراین زیادی در بدن اتفاق می‌افتد که یکی از شایعترین اثرات روانی آن، افزایش در میزان کورتیزول خون می‌باشد.^(۱۳) کورتیزول که تحت عنوان هورمون استرس نیز نامگذاری شده، به عنوان شاخص تعیین‌کننده‌ای در موقعیتهای استرس زا می‌باشد.^(۱۴-۱۶)

به دنبال تغییر در سطح کورتیزول خون میزان این هورمون در بزاق نیز تغییر می‌کند، کورتیزول بزاق شاخصی از کورتیزول آزاد خون یا کورتیزول فعال بیولوژیکی می‌باشد.^(۱۴-۱۷)

کورتیزول یک نمونه از هورمون‌های پایداری است که بزاق بهترین روش مطالعه‌ی این ماده است.^(۱۷) استرس و اضطراب علاوه بر تأثیر افزایشی در کورتیزول، می‌تواند اثر معکوس روی

IgA بزاقی گذاشته و سطح آن را کاهش دهد.^(۱۵) بررسی‌های اخیر نشان داده است که استرس مزمن قادر است عملکرد دستگاه ایمنی کاهش و تولید ایمونوگلوبولین را سرکوب کند.^(۱۸،۱۹) سنجش سطح IgA به عنوان یک منبع مناسب در تعیین عملکرد دستگاه ایمنی استفاده می‌شود. لازم به ذکر است که نیمه عمر آن نسبتاً ثابت و در حدود ۶-۳ روز است.^(۱۷)

در بسیاری از مطالعات، ایمونوگلوبولین ترشحی (sIgA) جهت سنجش میزان مقاومت بیماری عفونی انتخاب شده است، زیرا IgA نقش مهمی در مکانیسم دفاعی غشاء مخاطی ایفا می‌کند.^(۲۰) مطالعاتی در رابطه با سطح sIgA بزاق با بیماری‌های مخاط دهان وجود دارد ولیکن مطالعه‌ی ای که به بررسی ارتباط خاص بین لیکن پلان دهانی و سطح IgA بزاقی پرداخته باشد، یافت نشده است.^(۲۰-۲۲)

مطالعات متعددی به ارتباط استرس و لیکن پلان دهانی به عنوان یکی از عوامل اتیولوژیک یا تشدید کننده حالت بیماری با استفاده از روش‌های مختلف از جمله پرسشنامه و یا اندازه گیری کورتیزول پرداخته‌اند ولیکن کماکان قطعیت در این زمینه وجود ندارد.^(۲۲-۲۶)

در دو گروه مورد مطالعه ۴۶/۶±۱۱/۰۹ و در گروه سالم ۴۶/۲±۱۱/۲۷ سال و گروه مورد ۴۷/۱±۱۱/۰۲ سال بود.

بر اساس نتایج بدست آمده از آزمایش الایزا، سطح کورتیزول بزاقی در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی (۳/۴۲±۲/۴۳) نانو مول در لیتر نسبت به گروه کنترل (۱/۱۴±۰/۶۵) نانو مول در لیتر بوده و سطح sIgA در گروه بیمار (۱۹۱/۵±۱۲۲/۵) نسبت به گروه کنترل (۳۴۷±۱۳۸/۷) نانو مول در لیتر بود و اختلاف آماری از نظر این دو سطح در دو گروه مورد مطالعه مشاهده شد. ($P < 0.0001$)

رتبه اضطراب آشکار و پنهان اشیپیل برگر، سطح اضطراب آشکار در گروه بیمار ۴۲/۹±۶/۱ و در گروه کنترل ۴۲/۱±۵/۷ بود همچنین سطح اضطراب پنهان در گروه مورد ۴۷/۶±۵/۲ و در گروه سالم ۴۷/۶±۵/۰۱ بود ولی تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P < 0.04$) و ($P < 0.05$).

در این مطالعه با استفاده از منحنی ROC قدرت پیش بینی کنندگی هر یک از متغیرهای کورتیزول و sIgA جهت بروز بیماری لیکن پلان دهانی تعیین شد. (نمودار ۱) بر اساس منحنی ROC، نقطه برش (جداسازی) برای کورتیزول، ۱/۶ نانومول بر لیتر و برای sIgA، ۲۹۶/۱۵ نانومول بر لیتر بود و سطح زیر منحنی برای کورتیزول ۰/۸۵۱ و برای sIgA ۰/۷۹۷ محاسبه شد.

همچنین حساسیت و ویژگی کورتیزول بزاق به ترتیب ۷۶/۱ و ۷۶/۱ درصد و حساسیت و ویژگی sIgA بزاق به ترتیب ۷۶/۱ و ۸۲/۶ برآورد گردید. بر اساس Logistic Regression، به روش Backward stepwise likelihood Ratio مشخص شد، با افزایش یک واحد در سطح کورتیزول شانس ابتلا به لیکن پلان دهانی ۵/۹ بار افزایش می یابد و همچنین با یک واحد کاهش در سطح sIgA به طور متوسط شانس ابتلا به OLP ۰/۹۸۹ برابر افزایش پیدا می کند.

ماده‌ی غذایی پیش از انجام آزمایش به افراد داده شد.^(۲۶)

با استفاده از روش Spitting، بزاق غیر تحریکی از افراد مبتلا به لیکن پلان دهانی به مدت ۱۰ دقیقه جمع آوری شد.^(۲۷) نمونه‌های جمع آوری شده با پارافیلیم مسدود و با حفظ سرما در اسرع وقت به آزمایشگاه رفرانس رشت منتقل شدند. پس از جمع آوری بزاق، نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایشات در لایبراتور در دمای ۷۰- درجه ی سانتیگراد منجمد شدند. سپس با استفاده از روش الایزا، کورتیزول و IgA بزاقی اندازه گیری شدند.^(۲۸،۲۷) در این بررسی کیت کورتیزول محصول شرکت Euro Immun کشور آلمان و کیت sIgA مربوط به شرکت De Medi tec کشور آلمان بود. همچنین در این مطالعه سطح اضطراب آشکار و پنهان با استفاده از پرسشنامه‌ی اشیپیل برگر تعیین شد.^(۲۹)

این پرسشنامه به صورت خود گزارش دهی بوده و شامل دو قسمت و ۴۰ سؤال بود که اضطراب آشکار و پنهان بیماران را تعیین می کرد. پرسشنامه‌ی مربوط به اضطراب آشکار حاوی ۲۰ سؤال بوده و احساسی که فرد در همان لحظه دارد را مشخص می کند. پرسشنامه‌ی مربوط به اضطراب پنهان نیز شامل ۲۰ سؤال است و احساسی را که فرد بطور کلی در زندگی خود دارد را مشخص می کند. نسخه فارسی پرسشنامه که روایی و پایایی آن قبلاً تأیید شده بود در تحقیق استفاده شد.^(۳۰،۲۹) جهت بیماران و افراد گروه شاهد سؤالات پرسشنامه تفهیم شد. جهت مقایسه‌ی میزان استرس و اضطراب با آزمون Mann- U- whitney دمورگرافیک از آزمون‌های و Logistic regression، استفاده شد. منحنی ROC برای متغیرهای پیش بینی کننده تهیه و حساسیت و ویژگی آنها تعیین شد. سطح معنی داری در همه‌ی آزمونها ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

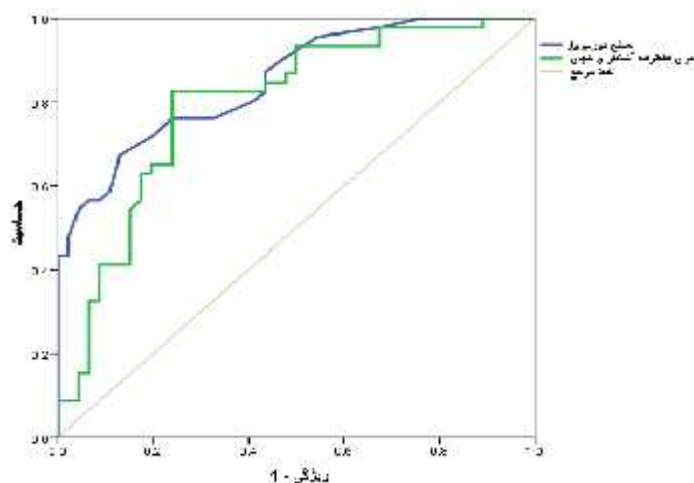
یافته ها:

در این مطالعه ۹۲ نفر شامل ۴۶ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی و ۴۶ فرد سالم که از لحاظ سن و جنس با هم مشابه بودند، از لحاظ سطح کورتیزول و IgA بزاق و سطح اضطراب آشکار و پنهان مورد بررسی قرار گرفتند. سن افراد مورد بررسی

shah و همکاران مطالعه‌ای جهت اندازه‌گیری سطح کورتیزول بزاقی بر روی ۳۰ بیمار لیکن پلان دهانی و ۳۰ فرد سالم انجام داد. در این بررسی مانند مطالعه‌ی حاضر سطح کورتیزول بزاقی در گروه مورد نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود. Shah همچنین در مطالعه‌ی خود سطح فاکتورهای سایکولوژیک از جمله اضطراب و استرس و افسردگی را توسط مقیاس اندازه‌گیری (DASS) سنجید و گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش قابل ملاحظه‌ای در سطح فاکتورهای سایکولوژیک نشان داد.^(۲۵) البته بالا بودن کورتیزول در این مطالعه نیز تایید شد ولی پرسشنامه اشپیل برگر همچون مطالعه حاضر نتوانست سطح بالای اضطراب را نشان دهد.

از سویی دیگر در مطالعه‌ی غلیانی و همکاران که با هدف بررسی میزان اضطراب و سطح کورتیزول بزاقی در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی بر روی ۲۰ بیمار در گروه مورد و ۲۰ فرد در گروه شاهد انجام شد، هیچگونه ارتباطی بین سطح کورتیزول بزاقی و این بیماری به دست نیامد.^(۲۳) به نظر می‌رسد که نتیجه بدست آمده ناشی از حجم نمونه‌ی پایین در مطالعه‌ی غلیانی است که از حساسیت مطالعه می‌کاهد. همچنین در مطالعه غلیانی بیماران مبتلا به نوع اولسراتیو لیکن پلان دهانی شرکت داشتند اما در این مطالعه تمامی انواع OLP حضور داشتند. همچنین در مطالعه ایشان سطح اضطراب بیماران را با استفاده از پرسشنامه‌ی اضطراب Cattle سنجیده شده بود که مانند مطالعه‌ی حاضر، میانگین اضطراب در دو گروه اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای نداشت.

Rodstrom و همکاران در مطالعه‌ی که بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به نوع اروزیو لیکن پلان دهانی با هدف بررسی سطح کورتیزول بزاقی و ارتباط آن با سطح استرس بیماران انجام دادند، هیچگونه ارتباط معنی‌دار بین سطح استرس و میزان کورتیزول بزاقی مشاهده نکردند. در مطالعه ایشان نیز مانند مطالعه غلیانی و همکاران حجم نمونه‌ی کم و بررسی نوع خاصی از انواع لیکن پلان دهانی می‌تواند سبب تفاوت نتایج با مطالعه‌ی حاضر باشد.^(۲۲)



نمودار ۱- منحنی Roc سطح کورتیزول و IgA بزاقی و سطح اضطراب آشکار و پنهان

بحث:

این بررسی با هدف مقایسه و اندازه‌گیری سطح کورتیزول و سطح IgA بزاقی و اضطراب در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی با افراد سالم و بررسی وجود ارتباط احتمالی بین آنها انجام شد. با توجه به یافته‌ها ارتباط مشخص بین افزایش کورتیزول بزاقی و بیماری لیکن پلان و همچنین کاهش سطح IgA بزاقی و لیکن پلان دهانی به دست آمد. همچنین هیچ ارتباطی بین شرایط اضطراب آشکار و پنهان و لیکن پلان دهانی بدست نیامد.

در این رابطه Koray و همکاران مطالعه‌ای جهت اندازه‌گیری سطح استرس و اضطراب در بیماران لیکن پلانی بر روی ۴۰ بیمار OLP انجام داد.^(۲۴) او در مطالعه‌ی خود نمونه‌های بزاقی بیماران را جهت سنجش سطح کورتیزول جمع‌آوری و سطح اضطراب را توسط پرسشنامه‌ی اضطراب آشکار و پنهان سنجید. در این مطالعه سطح کورتیزول در بیماران نسبت به گروه شاهد بالاتر بود، همچنین سطح اضطراب در گروه OLP بالاتر از گروه سالم بود ولی این اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود. در مطالعه حاضر برخلاف مطالعه Koray تفاوت معنی‌داری بین کورتیزول بزاقی در دو گروه OLP و سالم مشاهده شد ولی اضطراب در هر دو مطالعه تفاوتی نشان نداد.

به OLP کمی بیشتر بوده اما تفاوت با افراد سالم معنی‌دار نبود. این امر مشابه نتایج مطالعه Giardi، غلیانی و همکاران و در تناقض با مطالعات Lundquist، مشکانی و Burkhart می‌باشد. (۲۳،۲۶) و (۱۰،۲۹،۳۲)

اگرچه بسیاری از بیماران خود از وجود اضطراب در بروز یا تشدید بیماری خود شاکی بودند ولیکن نتایج حاصله از پرسشنامه نتوانست تایید کننده این ادعا باشد.

نتیجه گیری:

در این مطالعه میانگین سطح کورتیزول بزاقی در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل و میانگین سطح IGA بزاقی در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل پایین تر بود. بنابراین می‌توان گفت بین این دو فاکتور و بیماری لیکن پلان دهانی ارتباط معناداری وجود دارد. با توجه به یافته‌های این مطالعه، نقاط برش تعیین شده در این مطالعه را می‌توان جهت مانیوتورینگ در درمان بیماران مبتلا لیکن پلان دهانی استفاده کرد و درمان مقتضی را تا رسیدن به نقاط برش در کورتیزول بزاقی و sIGA ادامه داد. البته کاربرد کلینیکی منوط به انجام مطالعات گسترده آینده‌نگر در این زمینه است.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان انجام شد. همکاران طرح تشکر و سپاس ویژه از جناب آقای عسگری زاد ماسوله در انجام عملیات آزمایشگاهی دارند.

در جدیدترین مطالعه‌ی انجام شده در این زمینه، توسط Girardi و همکاران، ۳۱ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی در مقایسه با گروه شاهد، هیچگونه تفاوتی در سطح کورتیزول بزاق افراد نشان ندادند.

در این مطالعه علاوه بر سطح کورتیزول، سطح اضطراب و افسردگی بیماران را با استفاده از Beck Depression Inventory (BDI) و Beck Anxiety Inventory (BAI) سنجیده شد که سطح اضطراب در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی نسبت به گروه شاهد بیشتر بود اما اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه وجود نداشت. وی اختلاف آماری معناداری از نظر سطح کورتیزول بزاقی در دو گروه را مشاهده نکرد. حجم نمونه‌ی کم در مطالعه‌ی Girardi در مقایسه با مطالعه‌ی حاضر و حتی سایر مطالعات مشابه را می‌توان از دلایل اختلاف نتایج دانست. (۲۶)

در مطالعاتی که سطح sIGA در افراد با بیماری‌های دهانی متفاوت و افراد سالم بوسیله روش الایزا، مقایسه گردید، افزایش سطح sIGA در گروه بیماران مبتلا به لوکوپلاکیای دهانی، لیکن پلان دهانی و کارسینوم‌های حفره‌ی دهان مشاهده شد. (۲۱،۳۱)

به طور مشخص کاهش میزان sIGA در مطالعه حاضر کاملاً مغایر با نتایج مطرح شده فوق می‌باشد که می‌توان کاهش این ماده را عملاً کاهش دفاع سطحی میزبان دانست. این امر را می‌توان سبب تسهیل در عرضه آنتی‌ژن توسط سلولهای لانگرهانس و بروز تغییرات در جهت تخریب لایه بازال (آپوپتوزیس) و روانه کردن سلولهای ایمنی به منطقه دانست. (۵)

به هر شکل در عمل افزایش کورتیزول بزاق به همراه کاهش sIGA عملاً نقش تعیین کننده در بروز لیکن پلان دهانی دارند. اگرچه در رابطه با نوع و محل ضایعات ارتباط مستقیم با این متغیرها یافت نشد.

یکی دیگر از اهداف مطالعه‌ی حاضر بررسی سطح اضطراب در دو گروه با استفاده از نسخه فارسی پرسشنامه‌ی اسپیل برگر بود که قبلاً روایی و پایایی آن به اثبات رسیده بود. (۲۹،۳۰) که نتایج نشان داد میزان اضطراب آشکار و پنهان در گروه مبتلایان

References:

- 1-Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen Planus. *Int J of Dermatol.* .2009 Jul ;48(7): 682–694
- 2-Chainani-Wu N, Silverman S. Lozada -Nur F, Mayer P,Watson JJ. Oral Lichen Planus Patient Profile, Disease Progression and Treatment Responses. *J Am Dent Assoc.* 2001 Jul;132(7);901-909
- 3-Sugerman PB, Savage NW. Oral Lichen Planus: Causes, Diagnosis and Management. *Aust Dent J.*2002 Dec;47(4):290-297
- 4- Al Hashemi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al .Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions :Diagnostic and Therapeutic Consideration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103 Suppl:S25.e1-12. Epub 2007 Jan 29.
- 5-Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K .Number V Oral Lichen Planus: Clinical Features and Management. *Oral Dis.* 2005 Nov ; 11(6): 338–349
- 6-Ingafou M, JeaoJ C, PorterS R,Scully C. Oral Lichen Planus: A Retrospective Study of 690 British Patients. *Oral Dis.*2006 Sep;12(5):463-468
- 7- Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, BertolussoG ,Et al .Course of Oral Lichen Planus: a Retrospective Study of 808 Northern Italian Patients. *Oral Dis.* 2009 Apr; 15(3): 235–243.
- 8-Eisen D. The Clinical Manifestations and Treatment of Oral Lichen Planus. *DermatolClin.* 2003 Jan;21(1):79-89
- 9-DeRossi SS. ,Ciarrocca K.N. Lichen Planus ,Lichenoid Drug Reactions, and Lichenoidmucositis .*Dent Clin North Am.* 2005Jan;49(1):77-89
- 10-Burkhart NW ,Burker EJ ,Burkes EJ ,Wolfe L. Assessing the Characteristic of Patient with Oral Lichen Planus. *J Am Dent Assoc* 1996 May ;127(5): 648-651
- 11-Soto Araya M, Rojas AlcayagaG ,Esguep A. Association Between Psychological Disorders and the Presence of Oral Lichen Planus ,Burning Mouth Syndrome and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Med Oral.* 2004Jan-Feb; 9(1):1-7.
- 12-Chaudhary S .Psychosocial Stressors in Oral Lichen Planus .*Aust Dent J* 2004 Dec; 49(4) :192-195
- 13- Rojo-Moreno JL, Bagán JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milián MA, Jiménez Y. Psychologic Factors and Oral Lichen Planus . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Dec;86 (6):687-91.
- 14- BoudareneM ,Legros JJ ,Timsit-Berthier M .Study of the Stress Response :Role of Anxiety ,Cortisol and DHEAS .*Encephale* 2002Mar-Apr ;28(2) :139-146.
- 15-Kudieika BM ,Buske –Kirschbaum A ,Hell-Rammer DH ,Kirschbaumm C .HPA Axis response To Laboratory Psychosocial Stress in Feulthyeldery Adults ,Younger Adults and Children . *Psychoneuroendocrinology.*2004 Jan ;29(1) :83-98.
- 16- Ng V, Koh D , Mok BY ,Chia SE ,Lim LP .Salivary Biomarkers Associated With Academic Assessment Stress Among Dental Undergraduate .*J Dental Educ.* 2003Oct ;67(10) :1091-1094.
- 17-Wong D.T. Text Book of Salivary Diagnostics.Edition First Published .2008.Iowa Wiley-Blackwell;Chap 4.P .37-59.
- 18-Cohen S, Miller GE, Rabin BS. Psychological Stress and Antibody Response to Immunization: A Critical Review of the Human Literature. *Psychosom Med.* 2001 Jan-Feb; 63(1):7-18.
- 19-VanjaVuEiEeviE-Boras et al. Quantity of Salivary Immunoglobulin A, Lysozyme and Magnesium in Patients with Burning Mouth Syndrome and Xerostomia.*ActaStomatol Croat,* 2001;Vol. 35, br. 2,
- 20-Gandara BK, Izutsu KT, Truelove EL, Mandel ID, Sommers EE, Ensign WY. Sialochemistry of Whole, Parotid and Labial Minor Gland Saliva in Patients with Oral Lichen Planus. *J Dent Res.* 1987Nov; 66(11):1619-22.
- 21-Sato K. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay of SIgA in Whole Saliva of Healthy Subjects and Patients With Oral Diseases. *Bull Tokyo Med Dent Univ.* 1991 Jun; 38(2):9-18.
- 22-Rodstrom Po, Jontell M ,Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive Oral Lichen Planus and Salivary Cortisol .*J Oral Pathol med.* 2001 May;30(5) : 257-263.

- 23-Ghaliani P, Tavangar A. Evaluation of Anxiety and Salivary Cortisol in Patient With Oral Lichen Planus. The Journal of Islamic Dental Association of Iran 2010 ;22 :23-29 [Persian]
- 24-Koray M ,Dulger O , Ak G, Horasanli S, Uçok A, Tanyeri H, et al. The Evaluation of Anxiety and Salivary Cortisol Levels in Patient with Oral Lichen Planus. Oral dis .2003 Nov ;9(6) :298-301
- 25-Shah B, Ashok L, Sujatha GP .Evaluation of Salivary Cortisol and Psychological Factors in Patients With Oral Lichen Planus. Indian J Dent Res. 2009 Jul-Sep;20(3):288-92
- 26-Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MA, Nunes ML, Salum F G. Salivary cortisol and Dehydroepiandrosterone (DHEA) Levels ,Psychological Factors in Patient With Oral Lichen Planus .Arch Oral Biol. 2011 Sep;56(9):864-8.
- 27-Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary Flow Challenges and Opportunities. J Am Dent Assoc. 2008 May;139 Suppl:35S-40S.
- 28-Navazesh M. Methods for Collecting Saliva. Ann N Y Acad Sci. 1993 Sep 20; 694:72-7.
- 29-Meshkani Z , Dabiran S , Amini R. The Study Of Anxiety In Medical Students And It's Relation With Practice of Health Behavior. Tehran University Medical Journal .2005;63(3) : 180-187. [Persian]
- 30-Sarashti M, Banaian S, Kazamiyan A, Delaram M, Safdari F, Salahiyan T. Incidence and source of Anxiety of Midwifery Students in Conduct Their First Vaginal Examination. Bimonthly Journal of Urmia Nursing and Midwifery Faculty. 2011; 9 (6):431-40.
- 31-Sistig S ,Vucićević-Boras V, Lukac J, Kusić Z. Salivary IgA and IgG Subclasses in Oral Mucosal Diseases. Oral Dis 2002 Nov ;8(6) :282-6
- 32-Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological Health in Patients With Genital and Oral Erosive Lichen Planus .J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Jul ;20(6) :661-666.