

## سطح کورتیزول سرمی در زنان یائسه مبتلا به احساس خشکی دهان

دکتر فرزانه آقاحسینی<sup>۱</sup> - دکتر ایرج میرزایی دیزگاه<sup>۲</sup> - دکتر نرگس میرجلیلی<sup>۳</sup>

۱- عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی و استاد گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران

۳- استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی یزد

### چکیده

**زمینه و هدف:** احساس خشکی دهان یکی از مهمترین شکایتهای بسیاری از افراد مسن به ویژه زنان یائسه است و مکانیسم دقیق آن هنوز کاملاً شناخته شده نیست. هدف از مطالعه حاضر مقایسه میزان سطح کورتیزول سرم در خانمهای یائسه مبتلا به خشکی دهان و خانمهای یائسه سالم می باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد - شاهدی، ۹۶ زن یائسه در محدوده سنی ۴۲ - ۷۷ سال شامل ۴۸ نفر به عنوان مورد، با شکایت از خشکی دهان و ۴۸ نفر به عنوان شاهد، بدون احساس خشکی در دهان، از میان مراجعان بخش بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند. بین ساعات ۱۰ - ۱۲ صبح، پنج سی سی خون از بیماران گرفته و میزان کورتیزول سرم آن با روش ELISA مورد سنجش قرار گرفت و داده‌ها با آزمون *Unpaired t-test* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت کورتیزول سرم گروه مورد (نانوگرم در میلی‌لیتر  $109/2 \pm 5/5$ ) بالاتر از گروه شاهد (نانوگرم در میلی‌لیتر  $93/1 \pm 5/4$ ) بود. ( $P < 0/05$ )

**نتیجه‌گیری:** براساس نتایج این مطالعه مقدار کورتیزول سرم مبتلایان به احساس خشکی دهان در مقایسه با زنان سالم بیشتر بود. به نظر می‌رسد کورتیزول در بروز علائم خشکی دهان نقش دارد.

**کلید واژه‌ها:** یائسگی - احساس خشکی دهان - سرم - کورتیزول.

پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۵/۲۵

اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۴/۲۰

وصول مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۲۶

**نویسنده مسئول:** دکتر فرزانه آقاحسینی، عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی و گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
e.mail: aghahose@sina.tums.ac.ir

### مقدمه

فیزیکی در بسیاری از اندامها و همچنین حفره دهان می‌باشد. از جمله علائم اصلی آن خشکی و سوزش دهان است که سبب احساس ناخوشایندی در دهان و گلو می‌گردد. (۱، ۴-۶)، بزاق نقش بسزایی در حفظ سلامت دهان داشته و کمبود آن سبب پوسیدگی دندانها، عفونتهای مخاط دهان، اختلالات حسی، اشکال در تکلم، جویدن، بلع و تغذیه می‌گردد. بدین ترتیب هرگونه تغییری در کیفیت و کمیت بزاق می‌تواند بر کیفیت زندگی تأثیر منفی بگذارد. (۷)

خشکی دهان نوعی احساس ذهنی (Subjective) از عدم کفایت بزاق است که می‌تواند توأم با کاهش حقیقی جریان بزاق بوده و یا تنها یک حس ناخوشایند باشد. کاهش جریان

با افزایش طول عمر بشر و رشد جمعیت سالخورده، بر میزان بیماریهای مزمن و مشکلاتی که می‌توانند بر تندرستی و نیز سلامت دهان این بخش از اجتماع تأثیرگذار باشند، افزوده می‌گردد. جدا از مسائلی که با افزایش سن برای هر دو جنس به صورت یکسان می‌تواند رخ دهد، خانمها در دهه پنجم و ششم زندگی با تهی شدن تخمدانها از فولیکولهای فعال و کاهش تولید هورمونهای استروژن و پروژسترون، دچار پدیده یائسگی می‌گردند. بدین ترتیب با توقف سیکل‌های قاعدگی به مدت حداقل ۱۲ ماه، یک خانم را یائسه در نظر می‌گیرند. (۱-۳)، علائم و نشانه‌های یائسگی از فردی به فرد دیگر متفاوت است اما اغلب همراه با تغییرات

قاعدگی می‌گذشت. به علاوه هیچ یک از افراد سابقه پرتوتابی نداشته یا مبتلا به بیماریهای خشکی دهان مثل شوگرن نبودند. شاخص توده بدنی (BMI) آنها زیر سی بوده و سلامت مخاط و بافتهای پریدنتال آنها احراز گردید. (ابتلا به کاندیدیازیس دهانی یا داشتن پاکت بیش از سه میلی‌متر سبب حذف نمونه از مطالعه می‌گردید) نهایتاً افرادی که هورمون جایگزین (Hormone replacement therapy) دریافت می‌داشتند نیز از طرح مطالعه خارج شدند. بر این اساس، ۹۶ خانم ۴۲-۷۷ ساله وارد مطالعه شدند که به کمک (پرسشنامه ۱) بر مبنای داشتن یا نداشتن حداقل یکی از علائم خشکی دهان به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. (۱)، هر چند تمام افراد گروه مورد در این مطالعه به بیش از دو سؤال پاسخ مثبت داشتند.

نمونه‌های خون وریدی در فاصله زمانی بین ساعات ۱۰ - ۱۲ صبح که نزدیکترین زمان ممکن به اوج غلظت کورتیزول

پرسشنامه الف : پرسشنامه استفاده شده برای انتخاب زنان با احساس خشکی دهان

۱. آیا احساس سوزش در زبان دارید؟
۲. آیا در چشیدن طعم غذا مشکل دارید؟
۳. آیا در طول روز احساس خشکی می‌کنید؟
۴. آیا در طول شب و یا هنگام بیدار شدن از خواب احساس خشکی دهان می‌کنید؟
۵. آیا میزان بزاق دهان شما در اکثر مواقع به نظر می‌رسد کاهش یافته است؟
۶. آیا در بلع هر نوع غذایی مشکل دارید؟
۷. آیا برای کاهش خشکی دهان از آدامس یا شیرینی استفاده می‌کنید؟
۸. آیا برای کمک به بلع غذاهای خشک نیاز به نوشیدن آب دارید؟
۹. آیا هنگام غذا خوردن احساس خشکی دهان می‌کنید؟
۱۰. آیا از شدت تشنگی از خواب بیدار می‌شوید؟
پاسخها به صورت بلی یا خیر است.

بزاق را بر اساس حجم بزاق ترشح شده در واحد زمان تعیین می‌نمایند به طوری که اگر جریان بزاق در حالت استراحت زیر ۰/۱ میلی‌لیتر در دقیقه بیاید یا جریان بزاق تحریک شده (توسط طعم یا جویدن) زیر ۰/۷ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، فرد مبتلا به خشکی دهان واقعی تلقی می‌گردد. (۸-۱۰)

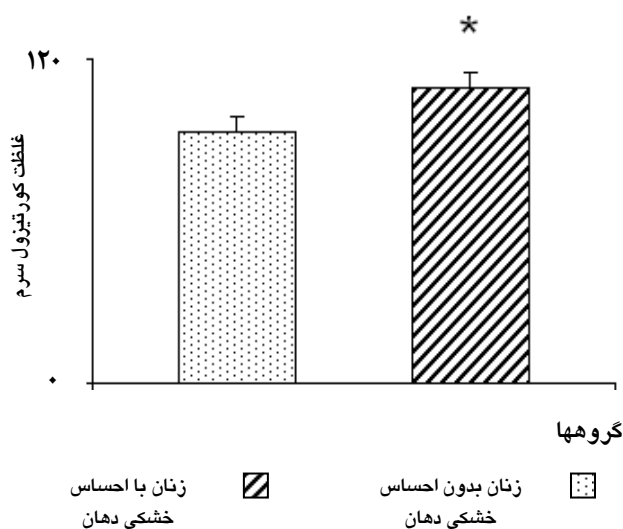
مروری بر مطالعات پیشین روی افراد یائسه نشان می‌دهد که احساس خشکی دهان در بسیاری موارد، ارتباط مستقیمی با بیماریهای سیستمیک یا مصرف دارو نداشته و جریان بزاق کاملاً طبیعی است. (۱۸، ۱۱-۱۳)، لذا علت اصلی احساس خشکی دهان می‌تواند مربوط به تغییر در کیفیت بزاق باشد. بر اساس تحقیقات انجام شده، میانگین بالای غلظت کلسیم یونیزه در زنان یائسه به طور معنی‌داری با احساس خشکی دهان رابطه دارد. (۱)، این موضوع ممکن است در ارتباط با تغییرات هورمون‌های دخیل در متابولیسم کلسیم توجیه پذیر باشد که از میان آنها می‌توان به پاراتورمون، کلسی‌تونین،  $1,25(OH)_2D_3$ ، استروژن و کورتیزول اشاره کرد. طبق مطالعاتی که اخیراً صورت گرفت، سطح استروژن و پروژسترون سرم و بزاق زنان یائسه‌ای که از خشکی دهان شکایت داشتند به طور معنی‌داری پایینتر و سطح پاراتومون، کلسیم و کورتیزول بزاق تحریکی بالاتر از زنان سالم بود. (۱، ۱۴-۱۸)

مطالعه حاضر به هدف تعیین سطح کورتیزول سرم خانمهای یائسه مبتلا به خشکی دهان و مقایسه آن با کورتیزول سرم خانمهای یائسه سالم انجام شده است.

#### روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهد بر روی خانمهای یائسه مراجعه کننده به کلینیک بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. کمیته اخلاق دانشگاه، طرح مطالعه را به لحاظ موازین اخلاق در پژوهش مورد تأیید قرار داده و رضایت نامه آگاهانه و کتبی را از افرادی که به مطالعه وارد می‌شدند اخذ کرد.

در هر فرد مورد مطالعه، حداقل ۱۲ ماه از تاریخ آخرین



نمودار ۱: مقایسه میانگین غلظت سرمی کورتیزول (mean ± SEM) بین زنان یائسه با احساس خشکی دهان و زنان یائسه بدون احساس خشکی دهان

مدت زمان یائسگی همسان‌سازی شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. از آنجا که شکایت از خشکی دهان در زنان یائسه، شایع می‌باشد (۴-۶، ۱۹) و می‌تواند به شکل قابل ملاحظه‌ای سبب افت کیفیت زندگی و سلامت دهان گردد، مورد توجه محققان قرار دارد. (۲۰-۲۱)، در بررسی خشکی دهان مهمترین موضوع تعیین عینی یا ذهنی بودن شکایت بیمار از خشکی می‌باشد. (۲۲-۲۳)

اندازه‌گیری میزان جریان بزاق در ارتباط با تغییرات سن و تفاوت‌های جنسی، مورد بحث مطالعات بسیاری بوده است. بر اساس یافته‌های موجود، جریان بزاق زنان یائسه سالم با یا بدون علائم خشکی دهان، تفاوت آماری معنی‌داری با مقادیر حداقل پایه، نداشته (۱، ۶، ۸) و درمان جایگزینی هورمون (HRT) نیز به تنهایی قادر به برطرف کردن علائم خشکی دهان نمی‌باشد. (۴، ۶، ۸)

به این ترتیب منطقی به نظر می‌رسد که تغییر در کیفیت بزاق و نه صرفاً کمیت آن عامل اصلی شیوع بالای شکایت از خشکی دهان در زنان یائسه باشد. بررسی بزاق در این افراد نشان داد که غلظت کلسیم بزاق در افرادی که مبتلا به خشکی دهان می‌باشند بالاتر از زنان یائسه‌ای است که

سرم برای نمونه‌گیری می‌باشد، جمع‌آوری شد. نمونه‌های به دست آمده در لوله‌های پلاستیکی درب‌دار ۱۵ میلی‌لیتری غیرهپارینه تخلیه و پس از تشکیل لخته خون به دستگاه سانتریفوژ (تهیه شده از شرکت تجهیزات آزمایشگاهی زیست دانش) انتقال می‌یافتند. نمونه‌ها به مدت ده دقیقه با دو هزار و پانصد دور در دقیقه سانتریفوژ شده و به این ترتیب سرم از خون جدا می‌شد. پس از جمع‌آوری سرم، تا زمان ارسال به آزمایشگاه در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد.

میزان کورتیزول سرم با کمک کیت‌های خریداری شده (DRG Instruments GmbH, Germany) به روش ELISA اندازه‌گیری گردید. غلظت کورتیزول به صورت  $\text{mean} \pm \text{S.E.M}$  گزارش شد و توسط two-tailed student's unpaired t-test بین دو گروه مقایسه گردید.  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌گردد.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر، از میان زنان یائسه مراجعه کننده به کلینیک بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی، صد و سی نفر انتخاب شدند که پس از اعمال معیارهای ورود و خروج، ۹۶ نفر از آنها در قالب دو گروه مورد و شاهد ۴۸ نفره، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی و میانگین مدت یائسگی در گروه مورد به ترتیب  $61 \pm 58/4$ ،  $91 \pm 12/4$  و در گروه شاهد به ترتیب  $81 \pm 57/4$ ،  $94 \pm 11/6$  بود که از نظر آماری دو گروه تفاوتی با هم نداشتند.

میانگین غلظت کورتیزول سرم گروه مورد  $109/2 \pm 5/5$  نانوگرم در میلی‌لیتر بود که در قیاس با گروه شاهد که  $93/1 \pm 5/4$  نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد، افزایش معنی داری نشان داد. ( $P=0/04$ ) (نمودار ۱)

### بحث

در مطالعه مورد - شاهدی حاضر که با هدف بررسی میزان کورتیزول سرم زنان یائسه مبتلا به خشکی دهان صورت گرفت، دو گروه ۵۲ نفری از زنان یائسه که از لحاظ سن و

در خانمهای یائسه با افت سطح استروژن، مهمترین منبع تأمین این هورمون از آدرنال خواهد بود. (۳۰)، تدریجاً با افزایش سن و افت ظرفیت آدرنال برای تولید هورمونهای جنسی که تا حدی تحت کنترل ACTH می‌باشد، مهار پس خوراند (Feed back) این حلقه به نفع تولید بیشتر ACTH و طبعاً ترشح بیشتر کورتیزول تغییر می‌نماید. علاوه بر این، کاهش توان آنابولیزان کبد به دنبال افزایش سن و افت سطح استروژن خون، منجر به کاهش تولید گلوبولین باند شونده با کورتیزول که ناقل آن در خون می‌باشد می‌گردد. بدین ترتیب تعادل جزء آزاد و باند شده به هم می‌خورد که بر اساس مطالعات موجود می‌تواند در افزایش سطح کورتیزول خون افراد مسن و به ویژه زنان یائسه دخیل باشد. (۳۱-۳۳)

### نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که خانمهای یائسه مبتلا به خشکی دهان، با افزایش ترشح کورتیزول سرم مواجه می‌باشند.

شکایتی از این امر ندارند. (۱)، مهمترین هورمون‌های دخیل در متابولیسم کلسیم را می‌توان پاراتورمون، کلسیتونین، استروژن و کورتیزول دانست. در مطالعات قبلی، غلظت سرمی استروژن و پروژسترون در زنان یائسه‌ای که از خشکی دهان رنج می‌بردند با کاهش و غلظت سرمی پاراتورمون با افزایشی معنی‌دار مواجه بوده است. (۱۴-۱۶) در مطالعه حاضر، غلظت سرمی کورتیزول در زنان گروه مورد به شکلی معنی‌دار بالاتر از زنان گروه شاهد بود. اگر چه مقالات موجود پیرامون غلظت کورتیزول خون، دال بر افزایش آن در زنان مبتلا به خشکی یا سوزش دهان می‌باشند، لیکن تمامی محققان در توجیه این پدیده به نقش اضطراب و استرس ناشی از بیماری اشاره کرده‌اند. (۱۱)، (۲۴-۲۶)، درحالی‌که اضطراب تأثیر ثابتی در تمام مقالات نشان نداده و علاوه بر آن در بیماریهای اضطراب زای دیگری مثل لیکن پلان اولسراتیوا یا شوگرن، با عدم افزایش و حتی کاهش سطح کورتیزول مواجه می‌باشیم که نیاز به توجیهی متفاوت را برای این یافته نشان می‌دهد. (۲۷-۲۹)

## REFERENCES

1. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moghaddam PP, Akrad ZT. Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling. *Oral Dis*. 2007 April; 13 (3):320-3.
2. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc*. 2002 Jan; 133(1):73-81.
3. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Feb; 23(1):25-32.
4. Yalcin F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J Contemp Dent Pract*. 2005 May 15; 6(2):10-7.
5. Asplund R, Aberg HE. Oral dryness, nocturia and the menopause. *Maturitas* 2005 Feb 14; 50(2):86-90.
6. Ship JA, Patton LL, Tylenda CA. An assessment of salivary function in healthy premenopausal and postmenopausal females. *J Gerontol*. 1991 Jan; 46(1):M11-5.
7. Baum BJ. Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. *J Dent Res*. 1981 Jul; 60 (7): 1292-6.
8. Ghezzi EM, Wagner-Lange LA, Schork MA, Metter EJ, Baum BJ, Streckfus CF, Ship JA. Longitudinal influence of age, menopause, hormone replacement therapy, and other medications on parotid flow rates in healthy women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Jan; 55(1):M34-42.

9. Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK, Bergenholtz A. Resting and stimulated whole salivary flow rates in Sjögren's syndrome patients over time: A diagnostic aid for subsidized dental care? *Acta Odontol Scand*. 2004. Oct;62(5):264-8.
10. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001 Feb; 85(2):162-9.
11. Shigeyama C, Ansai T, Awano S, Soh I, Yoshida A, Hamasaki T, Kakinoki Y, Tominaga K, Takahashi T, Takehara T. Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Dec; 106(6):833-9.
12. Rivera Gómez B, Hernández Vallejo G, Arriba de la Fuente L, López Cantor M, Díaz M, López Pintor RM. The relationship between the levels of salivary cortisol and the presence of xerostomia in menopausal women. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Aug 1; 11(5):E407-12.
13. Pajukoski H, Meurman JH, Snellman-Gröhn S, Keinänen S, Sulkava R. Salivary flow and composition in elderly patients referred to an acute care geriatric ward. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Sep; 84(3):265-71.
14. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M. Relationship of stimulated saliva 17-estradiol and oral dryness feeling in menopause. *Maturitas* 2009 October; 62(2):197-9.
15. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Zabihi G. Serum and stimulated whole saliva parathyroid hormone in menopausal women with oral dry feeling. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 June; 107(6):806-10.
16. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I. [Serum progesterone level in menopausal women with oral dryness]. *J Islamic Dental Assoc*. 2010 Spring; 22(1):30-4. (Persian)
17. Mirzaii-Dizgah I, Agha-Hosseini F. Stimulated and unstimulated saliva progesterone in menopausal women with oral dryness feeling. *Clin Oral Invest*. 2010 (in press).
18. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mirjalili N. Relationship of stimulated whole saliva cortisol level with severity of dry mouth feeling in menopausal women. *Gerontology* 2010 (in press).
19. Frutos R, Rodríguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral*. 2002 Jan-Feb; 7(1):26-30, 31-5. Review.
20. Perno Goldie M. Xerostomia and quality of life. *Int J Dent Hyg*. 2007 Feb; 5(1):60-1.
21. Ikebe K, Matsuda K, Morii K, Wada M, Hazeyama T, Nokubi T, Ettinger RL. Impact of dry mouth and hyposalivation on oral health-related quality of life of elderly Japanese. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Feb; 103(2):216-22.
22. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003 Jan; 134(1):61-9; quiz 118-9.
23. Nagler RM, Hershkovich O. Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile. *Arch Oral Biol*. 2005 Jan; 50(1):7-16.
24. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, Lopes de Souza MA. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Apr; 105(4):460-5.

25. Bergdahl M, Bergdahl J, Johansson I. Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J Oral Pathol Med.* 1997 Nov;26(10):448-50.
26. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res.* 2000 Sep; 79(9):1652-8.
27. Johnson EO, Vlachoyiannopoulos PG, Skopouli FN, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Hypofunction of the stress axis in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998 Aug; 25(8):1508-14.
28. Johnson EO, Kostandi M, Moutsopoulos HM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjögren's syndrome: mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov; 1088:41-51.
29. Rödström PO, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med.* 2001 May; 30(5):257-63.
30. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009 Jun 20; 63(2):135-7.
31. Plager JE, Schmidt KG, Stawbitz WJ. Increased unbound cortisol in the plasma of sterogen-treated subjects. *J Clin Invest.* 1964 Jun; 43:1066-72.
32. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul; 81(7):2468-73.
33. Woods NF, Carr MC, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause* 2006 Mar-Apr; 13(2):212-21.