

## بررسی سطح کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاق در مبتلایان به زبان جغرافیایی

لیلا فرهاد ملاحاهی<sup>۱</sup>، زهره دلیرسانی<sup>۱\*</sup>، سعیده سلیمی<sup>۲</sup>، سمانه شهابی نژاد<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> استاد گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

<sup>۳</sup> دندانپزشک، زاهدان، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۱۴۰۰/۳/۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۶

### Evaluation of Salivary Cortisol and Alpha-Amylase Levels in Patients with Geographic Tongue

Leila Farhad-Mollashahi<sup>1</sup>, Zohreh Dalirsani<sup>1\*</sup>, Saeedeh Salimi<sup>2</sup>, Samaneh Shahabi Nezhad<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oral and Maxillofacial Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

<sup>3</sup> Dentist, Zahedan, Iran

Received: 23 May 2021; Accepted: 28 August 2021

**Introduction:** Geographic tongue is the inflammation of the dorsal surface of the tongue with no definite etiology. In this study, salivary levels of cortisol and  $\alpha$ -amylase in participants were measured to investigate the correlation of stress-related biomarkers with the occurrence of geographic tongue.

**Materials and Methods:** In this case-control study, unstimulated saliva samples of 90 participants (45 patients with geographic tongue and 45 control subjects) were collected, and the level of cortisol and alpha-amylase were measured, subsequently. Data were analyzed using SPSS software (Version 20) through Student's t-test. A p-value less than 0.05 ( $P < 0.05$ ) was considered statistically significant.

**Results:** Salivary alpha-amylase level was obtained at  $116.7 \pm 8.2$  (u/ml) and  $114.6 \pm 8.7$  (u/ml) in patients with geographic tongue and the control group, respectively, indicating no significant difference between the two groups ( $P = 0.8$ ). Moreover, the level of salivary cortisol was obtained at  $4.8 \pm 2.3$  (ng/ml) and  $6.9 \pm 3.4$  (ng/ml) in the groups of control and case, respectively, which indicated a remarkable increase in the case group ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** Although the level of salivary cortisol was higher in patients with geographic tongue, no significant relationship was observed between the risk of geographic tongue and alpha-amylase level. However, the evaluation of the correlation between geographic tongue and stress requires more clinical and para-clinical examinations.

**Key words:** Alpha-amylase, Cortisol, Geographic tongue, Saliva, Stress

**Corresponding Author:** dalirsaniz@mums.ac.ir

*J Mash Dent Sch 2022; 46(1): 65-71.*

### چکیده

**مقدمه:** زبان جغرافیایی، التهاب سطح پشتی زبان است که اتیولوژی مشخصی ندارد. در این مطالعه سطح کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاق مبتلایان با هدف بررسی ارتباط احتمالی بیومارکرهای مرتبط با استرس با زبان جغرافیایی صورت گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه موردی-شاهدی، بزاق غیر تحریکی ۹۰ فرد شرکت کننده (۴۵ فرد مبتلا به زبان جغرافیایی و ۴۵ فرد بعنوان شاهد) جمع آوری شد و میزان کورتیزول و آلفا-آمیلاز اندازه گیری گردید. آنالیز داده ها با استفاده از آزمون آماری Student's t-test و توسط نسخه ۲۰ نرم افزار SPSS انجام شد و  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میزان آلفا-آمیلاز بزاق در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی  $116.7 \pm 8.2$  u/ml و در گروه شاهد  $114.6 \pm 8.7$  u/ml بود که ارتباط معنی داری بین سطح آلفا-آمیلاز با ابتلا به زبان جغرافیایی دیده نشد ( $P = 0.8$ ). همچنین میزان کورتیزول بزاق در گروه کنترل  $4.8 \pm 2.3$  ng/ml و در گروه مورد  $6.9 \pm 3.4$  ng/ml گزارش شد که بصورت معنی داری در گروه مبتلایان بالاتر بود ( $P = 0.001$ ).

**نتیجه گیری:** باوجودی که سطح کورتیزول بزاق در مبتلایان به زبان جغرافیایی بیشتر از سایر افراد بود، ولی رابطه معنی داری بین سطح آلفا-آمیلاز با زبان جغرافیایی پیدا نشد. بررسی رابطه استرس و زبان جغرافیایی نیاز به مطالعات بیشتری در هر دو زمینه بالینی و پاراکلینیکی دارد.

**کلمات کلیدی:** زبان جغرافیایی، کورتیزول، آلفا-آمیلاز، بزاق، استرس  
مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۱ دوره ۴۶ / شماره ۱: ۷۱-۶۵.

### مقدمه

زبان جغرافیایی وضعیت خوش خیم التهابی و شایعی است که سطح پستی و کناری زبان را درگیر می کند<sup>(۱)</sup> و به صورت نواحی گرد و نامنظم دپایه و دسکوامه با حاشیه برجسته و چین خورده سفید متمایل به زرد مشخص می شود.<sup>(۲-۵)</sup>

محل و الگوی ضایعات در طول دوره زمانی دستخوش تغییر می شود.<sup>(۶)</sup> بیشتر بیماران بدون علامت هستند ولی تعدادی از بیماران ممکن است از درد و سوزش ضایعات شکایت داشته باشند.<sup>(۷)</sup> اگرچه اتیولوژی آن نامشخص است، گزارشاتی مبنی بر ارتباط آن با مواردی مانند دیابت، پسوریازیس پوسچولار، آتوپی، استرس، حاملگی، عوامل هورمونی و ... وجود دارد.<sup>(۶-۸)</sup>

مطالعات اندکی با نتایج ضد و نقیض در خصوص ارتباط زبان جغرافیایی با استرس و فاکتورهای روانی انجام شده است.<sup>(۸-۱۰)</sup>

Ebrahimi و همکاران<sup>(۱۰)</sup>، مطالعه ای را با هدف بررسی ارتباط بین زبان جغرافیایی و استرس انجام دادند. بر اساس نتایج حاصل، متوسط نمره استرس بر اساس پرسشنامه PSS (Perceived stress scale) در گروه مبتلا به زبان جغرافیایی، به میزان معنی داری بیشتر از افراد سالم بود.

این در حالیست که در مطالعه Carpenter و Shulman<sup>(۸)</sup> که با هدف بررسی شیوع ریسک فاکتورهای مرتبط با زبان جغرافیایی در بالغین آمریکایی صورت گرفت، ارتباط معنی داری میان استرس و زبان جغرافیایی وجود نداشت. با توجه به احتمال ارتباط فاکتورهای روانی و زبان جغرافیایی، بررسی بیومارکرهای مرتبط با این فاکتورها در مبتلایان به زبان جغرافیایی می تواند مفید باشد.

از آنجا که پاسخ به استرس بیولوژیک در بدن عمدتاً از طریق محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال (HPA) و سیستم عصبی سمپاتیک صورت می گیرد، اندازه گیری کورتیزول و آلفا-آمیلاز به ترتیب جهت ارزیابی محور HPA و سیستم عصبی سمپاتیک مفید است.<sup>(۱۱)</sup>

اساس این فرضیه بر عصب رسانی غدد بزاقی توسط شاخه های سمپاتیک و پاراسمپاتیک سیستم عصبی اتونوم استوار است. به طوریکه افزایش تحریک سمپاتیک، افزایش ترشح آلفا-آمیلاز را به دنبال دارد. در حالیکه تحریک پاراسمپاتیک به میزان کمتری این پدیده را ایجاد می کند.<sup>(۱۲)</sup> بنابراین می توان از پروتئین آلفا-آمیلاز بزاق به عنوان شاخصی از فعالیت سیستم مرکزی آدرنال (SAM) استفاده کرد.

از سوی دیگر، فعالیت محور HPA باعث افزایش ترشح کورتیزول از کورتکس آدرنال می گردد و از آنجا که غلظت کورتیزول بزاقی ارتباط نزدیکی با غلظت کورتیزول سرم دارد، بنابراین کورتیزول بزاق می تواند منعکس کننده فعالیت محور HPA باشد.<sup>(۱۱)</sup>

Takai و همکاران<sup>(۱۱)</sup> به بررسی اثر استرس سایکولوژیک بر سطح کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاق در بالغین سالم پرداختند. در مطالعه ی آنها مشخص شد که سطح این بیومارکرها در بزاق افراد در طول پخش یک فیلم استرس زا (جراحی پیوند قریه) افزایش می یابد.

با توجه به ارتباط احتمالی بین فاکتورهای سایکولوژیک و ایجاد زبان جغرافیایی و فقدان مطالعات کافی در خصوص بررسی این بیومارکرها، این مطالعه با هدف بررسی بیومارکرهای بزاقی مرتبط با استرس در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی طراحی شده است. در صورتی که این

سپس از هر فرد، بزاق غیرتحریکی به روش Spitting (تف کردن) جمع آوری شد. بدین صورت که از تمام بیماران خواسته شد که ۹۰ دقیقه قبل از نمونه گیری از خوردن، آشامیدن، مصرف سیگار و مسواک زدن بپرهیزند. همه نمونه ها بین ساعت ۱۱-۹ صبح جمع آوری شد. بیماران در حالت نشسته و در حالی که کمی به جلو خم شده بودند بزاق خود را در مدت ۵ دقیقه و در هر دقیقه یک تا دو بار در لوله آزمایش استریل تخلیه می کردند.<sup>(۱۴)</sup> نمونه های بزاقی آغشته به خون دور ریخته می شدند و دوباره نمونه گیری انجام می گرفت. بعد از جمع آوری بزاق، لوله های آزمایش کد گذاری و در آنها با پارافین بسته شدند. نمونه ها در اسرع وقت به آزمایشگاه بیوشیمی فرستاده شدند و در سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند تا دبری ها از آنها جدا شوند. سپس هر یک از نمونه ها توسط سمپلر به میکروتیوپ ها انتقال داده شد. میکروتیوپ ها نیز بر اساس کد لوله های آزمایش، کد گذاری و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگه داشته شدند، تا برای آزمایش در آینده آماده باشند.<sup>(۱۵)</sup> سپس در آزمایشگاه بیوشیمی به روش ELISA با استفاده از کیت های DiaMetra ساخت کشور ایتالیا بررسی سطح کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاق انجام گرفت.

با توجه به توزیع نرمال مقادیر آلفا-آمیلاز و کورتیزول بزاق، آنالیز داده ها با استفاده از آزمون Student's t-test و توسط نسخه ۲۰ نرم افزار SPSS انجام شد.  $P < 0.05$  بعنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

در این تحقیق ۴۵ فرد مبتلا به زبان جغرافیایی (۲۲ مرد و ۲۳ زن) با میانگین سن  $27/52 \pm 9/90$  سال، به عنوان گروه مورد و ۴۵ فرد سالم (۲۷ مرد و ۱۸ زن) با میانگین سنی

ارتباط ثابت شود، میتوان از کنترل استرس در بررسی روند درمان بیماران علامت دار استفاده کرد.

#### مواد و روش ها

این پژوهش برگرفته از پایان نامه دانشجوی عمومی به شماره ۱۰۵۳ (دانشکده دندانپزشکی زاهدان) می باشد که با تایید کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد IR.ZAUMS.REC.1393.1053 انجام گرفته است. در این مطالعه، تعداد ۴۵ فرد مبتلا به زبان جغرافیایی و ۴۵ فرد سالم مراجعه کننده به دانشکده دندانپزشکی زاهدان به روش نمونه گیری آسان و با توجه به معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. حجم نمونه ی مطالعه ی حاضر با توجه به مطالعه ی Davis و همکاران<sup>(۱۳)</sup> با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۹۰٪ انتخاب شد.

از تمام افراد گروه مورد و شاهد جهت شرکت در پروژه، رضایت نامه آگاهانه گرفته شد. معیار ورود در گروه مورد، شامل تایید ابتلا به زبان جغرافیایی با اخذ تاریخچه و معاینه بالینی توسط متخصص بیماری های دهان بود. معاینه مخاط دهان آنها بوسیله ی آینه یکبار مصرف زیر نور یونیت بر اساس دستورالعمل WHO انجام شد و معیار تشخیص زبان جغرافیایی به صورت زیر بود: عدم حضور موضعی پاپی های فیلی فرم، شکل نامنظم ناحیه درگیر، تغییر مکان ناحیه درگیر در طی زمان.<sup>(۸)</sup>

افراد مراجعه کننده به دانشکده که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد، همسان بودند و هیچ گونه بیماری مخاط دهان یا بیماری سیستمیک نداشتند، بعنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به هرگونه بیماری سیستمیک شامل بیماری های پوستی از قبیل پسوریازیس، بیماری های اعصاب و روان، مصرف هرگونه دارو یا استعمال محصولات تنباکو و الکل در سه ماه اخیر، حاملگی و ابتلا به سایر بیماری های مخاط دهان بود.

می شود.<sup>(۱۹-۱۷ و ۱۱)</sup> فعالیت محور HPA باعث افزایش ترشح کورتیزول از کورتکس آدرنال می گردد. غلظت کورتیزول بزاقی ارتباط نزدیکی با غلظت کورتیزول سرم دارد. بنابراین کورتیزول بزاق می تواند منعکس کننده فعالیت محور HPA باشد. کورتیزول بزاقی عمدتاً به شکل آزاد (باند نشده) وجود دارد و حدود ۷۰ درصد کل کورتیزول باند نشده بدن را تشکیل می دهد و بعلت وزن مولکولی پایین و حلالیت در چربی از طریق سلول های آسینار غدد بزاقی منتشر شده و در بزاق ترشح می شود.<sup>(۱۹)</sup> آلفا-آمیلاز یکی از مهم ترین آنزیم های بزاقی است که در پاسخ به محرک های سمپاتیک از غدد بزاقی ترشح می شود و غلظت بزاقی آن ارتباط نزدیکی با سطح خونی کاتکول آمین ها دارد.<sup>(۱۱)</sup> افزایش شدید غلظت آلفا-آمیلاز بزاقی متعاقب استرس، این آنزیم را بعنوان یک بیومارکر مرتبط با استرس مطرح می نماید.<sup>(۱۹ و ۲۰)</sup> افزایش غلظت بزاقی این بیومارکر متعاقب استرس ناشی از گرفتن خون از بیماران گزارش شده است.<sup>(۱۹)</sup> در تحقیقات اخیر آلفا-آمیلاز بعنوان یک فاکتور تشخیصی در تشخیص بیماری های دهان، کلیه، قلبی عروقی و سایکولوژیک مطرح گردیده است.<sup>(۱۹)</sup>

به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. دو گروه از نظر سن و جنس همسان بودند ( $P > 0.05$ ). همانطور که جدول ۱ نشان می دهد، رابطه آماری معنی داری بین ابتلا به زبان جغرافیایی و سطح آلفا-آمیلاز بزاق وجود نداشت ( $P=0.8$ ). در حالیکه، میزان کورتیزول بزاق بصورت معنی داری در مبتلایان به زبان جغرافیایی بیشتر از گروه شاهد بود ( $P=0.001$ ).

### بحث

زبان جغرافیایی التهاب مخاط سطح پشتی زبان است<sup>(۲)</sup>، که اتیولوژی کاملاً مشخصی برای آن ذکر نشده است.<sup>(۳ و ۱۰)</sup> فاکتورهای روانی بعنوان ریسک فاکتور احتمالی برای بروز زبان جغرافیایی در نظر گرفته می شود<sup>(۱۰ و ۱۶)</sup>، گرچه برخی مطالعات نتوانسته اند این ارتباط را اثبات کنند.<sup>(۸)</sup> استرس های روانی و فیزیکی اثرات مشابهی بر سیستم های فیزیولوژیک بدن ایجاد می کنند. از آنجائیکه پاسخ به استرس بیولوژیک در بدن عمدتاً از طریق دو محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) و سیستم سمپاتو - آدرنو مدولاری (SAM) صورت می گیرد، از اندازه گیری کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاقی به ترتیب جهت ارزیابی فعالیت محور HPA و سیستم SAM استفاده

جدول ۱: مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه مورد	گروه شاهد	P-value
جنس	زن (۵۱/۱)	۱۸ (۴۰/۰)	۰/۴۲*
	مرد (۴۸/۹)	۲۷ (۶۰/۰)	
سن (سال)	۲۷/۵۲±۹/۹۰	۲۹/۵۰±۱۰/۳۰	۰/۷۴**
آلفا-آمیلاز بزاقی (u/ml)	۱۱۶/۷۰±۸/۲۰	۱۱۴/۶۰±۸/۷۰	۰/۸۰**
کورتیزول بزاقی (ng/ml)	۶/۹۰±۳/۴۰	۴/۸۰±۲/۳۰	۰/۰۰۱**

\*Chi-square test

\*\*Student's t-test.

گرفت، که می تواند تفاوت نتایج مطالعه حاضر با این مطالعه را توجیه نماید.

در مطالعه Tavangar و همکاران<sup>(۲۲)</sup> سطح آلفا-آمیلاز بزاقی در مبتلایان به زبان جغرافیایی بررسی شد که نتایج آن با نتایج مطالعه ما مطابقت داشت. در این مطالعه نیز گرچه متوسط سطح بزاقی آلفا-آمیلاز در مبتلایان به زبان جغرافیایی بالاتر از گروه شاهد بود ولی تفاوت دو گروه از لحاظ آماری معنی دار نبود.

در مطالعه حاضر، نتایج غیر مشابهی در خصوص ارتباط این دو بیومارکر بزاقی با زبان جغرافیایی بدست آمد. در بعضی از مطالعات نیز ارتباط همسویی بین سطح کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاقی بعد از ایجاد استرس سایکولوژیک در شرکت کنندگان وجود نداشت. این محققین معتقدند که نحوه پاسخ به استرس سایکولوژیک در دو سیستم HPA و SAM متفاوت است.<sup>(۱۷و۱۱)</sup> با توجه به پاسخ سریعتر SAM نسبت به محور HPA در مواجهه با استرس، آلفا آمیلاز نیز نسبت به کورتیزول، تغییرات سریعتری نشان می دهد. آلفا-آمیلاز بعد از استرس به سرعت به اوج می رسد، در مقابل، کورتیزول تا ۱۰ دقیقه بعد از استرس به اوج نمی رسد و تا ۲۰ دقیقه بعد از آن به سطح پایه برنمی گردد. علاوه بر این با توجه به افزایش فعالیت سمپاتیکی در پاسخ به محرکهای مثبت، سطح آلفا-آمیلاز در پاسخ به پروتکل های آرام بخشی افزایش می یابد؛ در حالیکه این امر منجر به افزایش سطح کورتیزول نمی شود، زیرا فعالیت محور HPA مرتبط با استرس، ترس و ناامیدی است.<sup>(۲۳)</sup> پاسخ محور HPA در مواجهه با استرس های مکرر به سرعت عادی می شود، بدین ترتیب که غلظت کورتیزول در مواجهه طولانی مدت کاهش می یابد.<sup>(۲۴)</sup> در حالیکه محور SAM الگوی فعالیت یکنواختی را نشان می دهد و اندازه گیری فعالیت این محور در ارزیابی استرس مزمن مفید است.<sup>(۲۵)</sup>

در مطالعات مختلفی اثر استرس های سایکولوژیک بر سطح بیومارکرهای بزاقی آلفا-آمیلاز<sup>(۱۷و۱۳و۱۱)</sup> و کورتیزول<sup>(۱۱و۱۳)</sup> بررسی شده است. در مطالعه Takai و همکاران<sup>(۱۱)</sup>، سطح آمیلاز بزاقی در پاسخ به استرس سریعاً افزایش و بلافاصله پس از پایان استرس کاهش یافت. اگر چه سطح کورتیزول بزاقی نیز در پاسخ به استرس افزایش یافت، اما در مقایسه با آلفا-آمیلاز بزاقی این افزایش به میزان کمتر بوده و با تأخیر اتفاق افتاد.

در این مطالعه با توجه به مزایای نمونه گیری بزاق از جمله سهولت جمع آوری، امکان تعدد نمونه گیری وعدم ایجاد استرس اضافی<sup>(۲۱)</sup>، به بررسی سطح کورتیزول و آلفا-آمیلاز بزاقی در مبتلایان به زبان جغرافیایی پرداختیم. براساس نتایج حاصل از این مطالعه، ارتباط معنی داری بین میزان کورتیزول بزاق و ابتلا به زبان جغرافیایی وجود داشت، درحالیکه این ارتباط درخصوص میزان آلفا-آمیلاز معنی دار نبود. در مطالعه Alikhani و همکاران<sup>(۱۶)</sup> نیز سطح کورتیزول بزاق در مبتلایان به زبان جغرافیایی نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر بود که از این جهت با مطالعه ما همسو بود.

درمطالعه Ebrahimi و همکاران<sup>(۱۰)</sup> نیز ارتباط معنی داری بین استرس و زبان جغرافیایی یافت شد؛ بطوریکه با اضافه شدن یک نمره به نمره نهایی استرس، ریسک بروز زبان جغرافیایی ۱/۱۶ برابر افزایش می یافت. البته دراین مطالعه بیومارکرهای بزاقی مرتبط با استرس بررسی نشد و گروه های مورد مطالعه تنها براساس پرسشنامه PSS (Perceived stress scale) ارزیابی شدند.

نتایج مطالعه Shulman و Carpenter<sup>(۸)</sup> با مطالعه ما تطابق نداشت. آنها ارتباطی بین زبان جغرافیایی و فاکتورهای سایکولوژیک نیافتند، اگرچه ارزیابی استرس در این مطالعه نیز بوسیله پرسش نامه های استاندارد صورت

### نتیجه گیری

بر اساس یافته های مطالعه ی حاضر سطح کورتیزول بزاق در مبتلایان به زبان جغرافیایی بیشتر از سایر افراد است، هرچند رابطه ای بین سطح آلفا-آمیلاز با زبان جغرافیایی پیدا نشد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه دانشجوی عمومی دندانپزشکی زاهدان با شماره ۱۰۵۳ می باشد. نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان برای حمایت مالی از این مطالعه سپاسگزارند.

یکی از محدودیت های مطالعه اخیر عدم ارزیابی استرس افراد مورد مطالعه با استفاده از پرسشنامه های استاندارد سایکولوژیک است. بنابراین پیشنهاد می شود مطالعه ای با حجم نمونه بیشتر، و بررسی همزمان اختلالات سایکولوژیک بیماران و بیومارکرهای بزاقی آنان انجام شود تا بتوان بصورت واضح تری ارتباط احتمالی افزایش استرس و ایجاد زبان جغرافیایی را بررسی کرد.

### منابع

1. Rezaei F, Fatholahi S, Rezaei F. Assessment of salivary antioxidant status and immunoglobulin E in patients with geographic tongue. *J Family Med Prim Care* 2020;9(1):72-6.
2. Miloğlu O, Göregen M, Akgül HM, Acemoğlu H. The prevalence and risk factors associated with benign migratory glossitis lesions in 7619 Turkish dental outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(2):e29-33.
3. Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *Am J Med* 2002;113(9):751-5.
4. McNamara KK, Kalmar JR. Erythematous and Vascular Oral Mucosal Lesions: A Clinicopathologic Review of Red Entities. *Head Neck Pathol* 2019;13(1):4-15.
5. Liang J, Huang P, Li H, Zhang J, Ni C, Wang Y, et al. Mutations in IL36RN are associated with geographic tongue. *Hum Genet* 2017;136(2):241-52.
6. de Campos WG, Esteves CV, Fernandes LG, Domaneschi C, Júnior CAL. Treatment of symptomatic benign migratory glossitis: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2018;22(7):2487-93.
7. Darling MR, Su N, Masen S, Kwon P, Fortino D, McKerlie T, et al. Geographic tongue: assessment of peripheral nerve status, Langerhans cell, and HLA-DR expression. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124(4):371-7.
8. Shulman JD, Carpenter WM. Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults. *Oral Dis* 2006;12(4):381-6.
9. Jankittivong A, Langlais RP. Geographic tongue: clinical characteristics of 188 cases. *J Contemp Dent Pract* 2005;6(1):123-35.
10. Ebrahimi H, Pourshahidi S, Andisheh TA, Shyan SB. The relationship between geographic tongue and stress 2010;12:313-15.
11. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y, et al. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch Oral Biol* 2004;49(12):963-8.
12. Rohleder N, Nater UM, Wolf JM, Ehlert U, Kirschbaum C. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:258-63.
13. Davis EP, Granger DA. Developmental differences in infant salivary alpha-amylase and cortisol responses to stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(6):795-804.
14. Shirzaiy M, Dalirani Z. The effect of glycemic control on salivary lipid peroxidation in type II diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(3):1991-4.
15. Shigeyama-Haruna C, Soh I, Yoshida A, Awano S, Anan H, Ansai T, et al. Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with burning mouth syndrome: A case-control study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2013;03(01):39-43.

16. Alikhani M, Khalighinejad N, Ghalaiani P, Khaleghi MA, Askari E, Gorsky M, et al. Immunologic and psychologic parameters associated with geographic tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118(1):68-71.
17. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, Berger S, Jud A, Kirschbaum C, et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol* 2005;55(3):333-42.
18. Vineetha R, Pai KM, Vengal M, Gopalakrishna K, Narayanakurup D. Usefulness of salivary alpha amylase as a biomarker of chronic stress and stress related oral mucosal changes - a pilot study. *J Clin Exp Dent* 2014;6(2):e132-7.
19. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Front Mol Biosci* 2019;6:1-50.
20. Honarmand M, Nakhaee A, Shayeste Sh. Evaluation of Salivary Alpha-Amylase Level in Patients with Recurrent Herpes Labialis. *J Mash Dent Sch* 2020;44(2): 184-90.
21. Cozma S, Dima-Cozma LC, Ghiciuc CM, Pasquali V, Saponaro A, Patacchioli FR. Salivary cortisol and -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk. *Braz J Med Biol* 2017;50(2):e5577.
22. Tavangar A, Saberi Z, Rahimi M, Pakravan F. Anxiety and Salivary Level of Alpha-Amylase in Patients with Geographic Tongue: A Case Control Study. *Open Dent J* 2019;13(1):209-13.
23. Gordis EB, Granger DA, Susman EJ, Trickett PK. Asymmetry between salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase reactivity to stress: Relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(8):976-87.
24. Giacomello G, Scholten A, Parr MK. Current methods for stress marker detection in saliva. *J Pharm Biomed Anal* 2020;191:1-14.
25. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med* 2003;65(3):450-60.