

## Evaluation of salivary opiorphin levels in patients with atypical facial pain

Zohreh Dalirsani<sup>1</sup>, Maryam Amirchaghmaghi<sup>1</sup>, Mahshid Malakouti Semnani<sup>2,\*</sup>, Mahdi Talebi<sup>3</sup>, Seyed Isaac Hashemi<sup>4</sup>, Mohammad Taghi Shakeri<sup>5</sup>

1- Member of Oral and Maxillofacial Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Post-Graduate Student, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, Mashhad University of Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant Professor of Psychiatry, Department of Community and Family Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Member of Surgical Oncology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Member of Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

### Article Info

**Article type:**  
Original Article

**Article History:**  
Received: 8 Jan 2022  
Accepted: 30 Sep 2022  
Published: 7 Oct 2022

**Corresponding Author:**  
Mahshid Malakouti Semnani

Department of Oral and Maxillofacial  
Medicine, School of Dentistry,  
Mashhad University of Sciences,  
Mashhad, Iran

(Email: liadnm574@gmail.com)

### Abstract

**Background and Aims:** Atypical facial pain (AFP) is a chronic disease associated with local pain in the craniofacial area. A wide range of treatments including drug therapy, psychiatric methods and open surgery are used for its treatment. Opiorphin is a pentapeptide that can block pain and also has proven antidepressant effects. The aim of this study was conducted to investigate the opiorphin concentration in AFP patients and to compare it with healthy people.

**Materials and Methods:** This study was performed on 30 AFP patients and 40 healthy individuals. Unstimulated saliva was collected from both groups by spitting method. HAD-A (Hamilton Anxiety Test) and HAD-D (Hamilton Depression Test) questionnaires were completed for all patients and controls. Psychological interview with the patients and psychological analysis were performed to determine anxiety and depression scores. Data analysis was done using SPSS (ver.24) statistical software

**Results:** The subjects of two groups were homogeneous in terms of age and sex. The mean salivary opiorphin concentrations in the case and control groups were  $1.8050 \pm 0.2923$  and  $1.8032 \pm 0.3682$  ng/ml, respectively. According to the results of t-Test, no significant difference was observed in the mean opiorphin concentration between the AFP group and control group ( $P=1.000$ ). According to the Pearson's test, no significant relationship was found between the opiorphin levels and the age, sex, and anxiety or depression score in the patient and control groups ( $P>0.05$ ). Also, there was no remarkable correlation between initial VAS, duration of pain and previous treatments with opiorphin levels in the AFP patients ( $P>0.05$ ). No significant correlation was found between the opiorphin concentration and menopausal period in the case and control women ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** The results showed that most AFP patients had some degree of anxiety and depression. However, salivary opiorphin concentration did not significantly increase in the AFP patients.

**Keywords:** Opiorphin, Facial pain, Depression, Anxiety

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2022;35:16

Cite this article as: Dalirsani Z, Amirchaghmaghi M, Malakouti Semnani M, Talebi M, Hashemi SI, Shakeri MT. Evaluation of salivary opiorphin levels in patients with atypical facial pain. J Dent Med-TUMS. 2022;35:16.



## بررسی میزان ایپورفین بزاق در مبتلایان به درد آتیپیک صورتی

زهرا دلیرثانی<sup>۱</sup>، مریم امیرچقماقی<sup>۱</sup>، مهشید ملکوتی سمنانی<sup>۲\*</sup>، مهدی طالبی<sup>۳</sup>، سید اسحاق هاشمی<sup>۴</sup>، محمد تقی شاکری<sup>۵</sup>

۱- عضو مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دستیار تخصصی گروه آموزشی بیماری‌های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار گروه آموزشی روانپزشکی جامعه نگر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- عضو مرکز تحقیقات جراحی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- عضو مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

### اطلاعات مقاله

### چکیده

#### نوع مقاله:

مقاله پژوهشی

دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۸

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۰۸

انتشار: ۱۴۰۱/۰۷/۱۵

#### نویسنده مسؤول:

مهشید ملکوتی سمنانی

گروه آموزشی بیماری‌های دهان و فک و صورت،  
دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،  
مشهد، ایران

(Email: liadnm574@gmail.com)

**زمینه و هدف:** درد آتیپیک صورت (atypical facial pain) (AFP) بیماری مزمنی است که با درد موضعی در ناحیه جمجمه‌ای- صورتی همراه است. طیف گسترده‌ای از درمان‌ها شامل درمان دارویی، روش‌های روانشناختی و عمل جراحی باز برای درمان آن استفاده می‌شود. ایپورفین یک پنتا پپتید است که می‌تواند مانع از درد شود و همچنین اثرات ضد افسردگی ثابت شده دارد. این مطالعه با هدف بررسی غلظت ایپورفین در بیماران AFP و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه بر روی ۳۰ بیمار AFP و ۴۰ نفر فرد سالم انجام شد. از هر دو گروه بزاق غیر تحریکی به روش spitting (تف کردن) تهیه شد. برای کلیه بیماران و افراد گروه شاهد پرسشنامه HAD-A (Hamilton Anxiety Test) و HAD-D (Hamilton Depression Test) تکمیل شده و مصاحبه و آنالیز روانشناختی بیماران جهت تعیین درجه اضطراب و افسردگی آنان انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) انجام شد.

**یافته‌ها:** بیماران دو گروه از نظر متغیر سن و جنس همگن بودند. میانگین غلظت ایپورفین بزاق در کل بیماران گروه مورد و گروه شاهد، به ترتیب  $1/8050 \pm 0/2923$  و  $1/8032 \pm 0/3682$  نانو گرم در میلی لیتر بود. با توجه به نتیجه T-test در میانگین غلظت ایپورفین بین گروه AFP و شاهد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=1/000$ ). آزمون پیرسون نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین سن، جنس، نمره اضطراب و افسردگی در گروه بیماران و افراد شاهد وجود ندارد ( $P>0/05$ ). همچنین ارتباط معنی‌داری بین VAS اولیه، مدت ابتلا به بیماری و انجام درمان قبلی در گروه بیماران با غلظت ایپورفین وجود ندارد ( $P>0/05$ ). ارتباط معنی‌داری بین شروع دوره یائسگی زنان در گروه بیماران و افراد شاهد با غلظت ایپورفین اولیه نیز یافت نشد ( $P>0/05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج نشان داد اکثر بیماران AFP درجاتی از اضطراب و افسردگی داشتند، هر چند غلظت ایپورفین بزاقی در مبتلایان به AFP افزایش معنی‌داری نداشت.

**کلید واژه‌ها:** ایپورفین، درد صورتی، اضطراب، افسردگی

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

دوره ۳۵ مقاله ۱۶، ۱۴۰۱

## مقدمه

درد آتیبیک صورت (AFP) که درد مداوم ایدیوپاتیک صورت (Persistent Idiopathic Facial Pain) PIFP نیز گفته می‌شود، بیماری مزمنی است که با دردی موضعی در ناحیه جمجمه‌ای - صورتی مشخص می‌شود که مسیر توزیع عصب محیطی را دنبال نمی‌کند و مشخصه نورالژی‌های کرانیال را ندارد (۱،۲). تمایز آن با نورالژی‌های سه قلو کلاسیک (Trigeminal Neuralgia) (TN) دوره درد آن است. نورالژی عصب سه قلو به صورت دوره‌های کوتاه درد شدید صورت در مسیر عصب سه قلو که حداکثر تا دو دقیقه طول بکشد مشخص می‌شود (۳،۴). بیش از ۲۶ درصد از کل جمعیت در یک دوره از زندگی شان درد صورتی را تجربه کرده‌اند. درد ابتدا در ناحیه‌ای از یک طرف صورت آغاز می‌شود، غالباً در ناحیه بینی یا سمت چانه شروع می‌شود و ممکن است به فک فوقانی یا تحتانی یا ناحیه وسیع‌تری از صورت و گردن پخش شود (۵،۶). علت این درد ترکیبی از عوامل بیولوژیک و روانی است اما احتمال دارد در نتیجه بیش فعالی نورون مرکزی به علت آسیب به نورون آوران ایجاد شود. در رادیو گرافی فک و صورت و سایر آزمایشات پاراکلینیک هیچ گونه ابنورمالیتی که درد را توجیه کند یافت نمی‌شود (۷). همانند سایر دردهای ایدیوپاتیک، شیوع بیشتر اختلالات افسردگی و اضطراب دیده می‌شود که این امر لزوم همکاری متخصصین مختلف در رابطه با تشخیص و درمان این بیماری را نشان می‌دهد (۵). تشخیص بیماران مبتلا به درد آتیبیکال صورتی یک فرآیند تشخیصی پیچیده است که نیاز به دانش کامل در رابطه با عوامل مختلف ایجاد کننده آن دارد. معیارهای تشخیص بر اساس رد کردن تمام مواردی است که می‌تواند سبب درد آتیبیکال صورتی گردد که با معاینه دقیق و فقدان هرگونه عامل پاتولوژیک که منجر به درد شود مشخص می‌شود.

درمان بر روی مدیریت علائم متمرکز است. این وضعیت بسیار آزار دهنده است و در بسیاری مواقع تشخیص درستی داده نمی‌شود و درمان‌های نابجا برای بیماران صورت می‌گیرد. درمان دارویی، همچنین عمل جراحی باز که شامل کاهش فشار میکروواسکولار (MVD) (Microvascular Decompression) و تحریک قشر حرکتی و نوروکتومی می‌باشد، طیف درمانی این بیماری را نشان می‌دهد (۸). یک ضد افسردگی سه حلقه‌ای با دوز کم مانند آمی تریپتیلین با دوز اولیه ۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم در روز داروی اصلی انتخابی محسوب می‌شود (۵).

اپیورفین یک پنتا پتید است که در بزاق انسان یافت می‌شود و می‌تواند مانع از درد شود. به صورت مستقیم از تخریب انکفالین که ضد درد طبیعی بدن است توسط آندوپتیداز و آمینوپتیداز محافظت کرده و اثرات انکفالین‌ها را طولانی‌تر می‌کند. به صورت غیرمستقیم با تغییر سطح ماده پپتید پیش التهابی p در بزاق، در میزان درک درد در بیماران مبتلا به AFP نقش دارد (۹،۱۰). همچنین این پنتاپتید اثرات ضد افسردگی ثابت شده‌ای دارد که از طریق رسپتورهای اپیوئید  $\mu$  و  $\gamma$  و نیز تعدیل غلظت انکفالین در بدن اعمال می‌شود (۱۱،۱۰).

Ozdogan و همکاران (۱۲) در سال ۲۰۱۹ مطالعه‌ای را با هدف تعیین غلظت اپیورفین بزاقی در درد دندان مربوط به پالپیت غیر قابل برگشت علامتی (SIP) و پریدونتیت آپیکال علامتی (SAP) انجام دادند. تمامی بیماران تحت درمان ریشه قرار گرفتند. سطح اپیورفین بزاق با استفاده از کیت ELISA اندازه گیری شد. داده‌ها مطالعه نشان داد میانگین سطح اپیورفین بزاق قبل از درمان، ۷ روز پس از درمان و ۳۰ روز پس از درمان به ترتیب  $31/28 \pm 7/10$  ng/ml،  $20/41 \pm 2/67$  ng/ml و  $8/61 \pm 2/05$  ng/ml بود. سطوح اپیورفین قبل از درمان به طور قابل توجهی در گروه SIP در مقایسه با گروه SAP بالاتر بود. ارتباط قوی بین سطوح درد و غلظت اپیورفین بزاق قبل از درمان مشاهده شد. محققین نتیجه گرفتند سطح اپیورفین بزاق در درد دندان ناشی از التهاب افزایش یافته و سطح اپیورفین بزاقی به شدت با سطح درد گزارش شده در ارتباط است.

Khansari Nejad و همکاران (۱۳) در سال ۲۰۲۰ یک مطالعه توصیفی به منظور برآورد سطوح بزاقی اپیورفین در افراد مبتلا به شرایط دردناک بافت نرم دهان طراحی کردند. بزاق تحریک نشده از ۶۰ نفر (۲۰ فرد کنترل، ۲۰ بیماری آسیب زا و التهابی و ۲۰ بیمار مبتلا به ضایعات پیش بدخیم و سرطان دهان) ارزیابی شد و نتیجه این بود که سطوح مختلف اپیورفین در شرایط دردناک مخاط دهان و با افزایش سن نشان دهنده نقش آن در مکانیسم‌های تعدیل درد موضعی است.

Kraheil و همکاران (۱۴) در یک مطالعه کوهورت با هدف اندازه‌گیری بیومارکرهای استرس/ایمنی در بزاق کودکان سالم در سن مدرسه و مقایسه زیر گروه‌ها بر اساس سن، جنس و ادراک استرس، ۵۰۳ کودک زیر ۱۲ سال با ارزیابی تن سنجی (قد، دور کمر، دور باسن، وزن بدن و شاخص توده بدنی (BMI)) وارد کردند. سطوح اپیورفین،

- ۳- درد در ابتدا در ناحیه‌ای محدود از یک طرف صورت شروع می‌شود و عمیق است و سطحی نیست.
- ۴- درد با کاهش حس یا سایر علائم جسمی همراه نیست (۱۵).
- ۵- بیمارانی که طی ۴ هفته گذشته هیچ نوع درمانی دریافت نکرده باشند (۱۶).

### معیارهای ورود به مطالعه برای گروه کنترل:

- ۱- بیماران بین ۶۵-۱۸ سال باشند.
- ۲- فاقد درد دهانی، دندانی یا سیستمیک در زمان مطالعه باشند.
- ۳- سابقه بیماری سیستمیک به وجود آورنده سوزش دهان یا درد مزمن نداشته باشد.
- ۴- در صورت وجود بیماری سیستمیک، در شرایط سیستمیک کنترل شده باشد (۱۷).

### معیارهای خروج مطالعه:

- ۱- سابقه بیماری سیستمیک که از تظاهرات آن سوزش دهان باشد مثل: دیابت، آنمی شدید، هیپوتیروئیدی، رفاکس مکرر یا سابقه کمبود انواع ریز مغذی‌ها
- ۲- وجود اختلالات سایکولوژیک شدید مثل جنون، افکار خودکشی، سابقه بستری در بیمارستان روانپزشکی (۱۶، ۱۷).
- ۳- مصرف داروهای مؤثر بر ایپورفین. از آنجایی که این ماده هنوز به عنوان دارو معرفی نشده است اما با توجه به اینکه بر روی گیرنده‌های ایپوئیدی غشا مؤثر است می‌توانیم تداخلات داروهای ایپوئیدی را در نظر بگیریم. این تداخلات شامل داروهای ضد درد و بنزودیازپین‌ها است (۱۸).
- ۴- مصرف داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب
- ۵- افراد گروه کنترل که در آنان اضطراب، افسردگی و یا اختلالات روانشناسی توسط پرسشنامه و تأیید روانپزشک تشخیص داده شوند (در صورتی که نمره اضطراب آنان بیشتر از ۱۸ و نمره افسردگی بیشتر از ۶ باشد).
- ۶- افراد مبتلا به بیماری‌های عفونی منتقل شونده از طریق بزاق

مثل: HIV، HTLV، هپاتیت B، C و یا D.

برای کلیه بیماران، توضیحات کلی راجع به این طرح تحقیقاتی ارائه شده و از همه آن‌ها فرم رضایت نامه آگاهانه شرکت در طرح اخذ گردید.

کورتیزول آزاد، آلفا آمیلاز (sAA) و ایمونوگلوبولین ترشح شده (sIgA) در بزاق تحریک نشده تعیین شد. سطوح ایپورفین بالاتر با قرار گرفتن در معرض استرس قبلی در کودکان مرتبط بود. بنابراین آن‌ها نتیجه گرفتند ایپورفین مواجهه قبلی با استرس را منعکس می‌کند و استفاده از آن را برای ارزیابی تغییرات مرتبط با استرس در کودکان پیشنهاد کردند. تا به حال مطالعه‌ای در مورد ارتباط ایپورفین با AFP انجام نشده است، با توجه به ارتباط قوی بین AFP و افسردگی، همچنین اثر ضد دردی و ضد افسردگی ایپورفین، در این مطالعه به اندازه گیری میزان ایپورفین در بزاق این بیماران پرداختیم. اگر سطح ایپورفین در این بیماران بالاتر از افراد سالم باشد می‌توان نتیجه گرفت که این بالا بودن نتیجه واکنشی تطابقی با درد و استرس مزمن است و اما اگر سطح ایپورفین در این بیماران پایین‌تر باشد نشان می‌دهد که ایپورفین در ساز و کار عصبی این دردها نقش دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی غلظت ایپورفین در بزاق بیماران مبتلا به AFP و مقایسه آن با افراد سالم بود. از آنجایی که هیچ روش تشخیصی مشخصی برای تعیین شدت این بیماری وجود ندارد، با توجه به نتایج حاصل می‌توان جهت استفاده از این مارکر برای تشخیص و حتی بررسی روند بهبودی بیماران از این مارکر استفاده نمود.

### روش بررسی

این مطالعه در بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی مشهد در طی بازه زمانی شهریورماه ۱۳۹۷ تا مرداد ۱۳۹۸ بر روی بیماران مراجعه کننده به کلینیک دردهای دهان، فک و صورت این بخش انجام شد. در این مطالعه که یک مطالعه مقطعی بود، ۳۰ بیمار مبتلا به درد آنتیبیکال صورتی که بیماری آنان طبق معیارها و مصاحبه با روانپزشک تشخیص داده شد و ۴۰ بیمار مراجعه کننده به بخش پذیرش دانشکده دندانپزشکی که معیارهای ورود گروه کنترل را داشتند، به صورت تصادفی به عنوان شاهد انتخاب شدند.

### معیارهای ورود و خروج

#### معیارهای ورود به مطالعه برای گروه AFP:

- ۱- بیماران بین ۶۵-۱۸ سال باشند.
- ۲- درد در ناحیه صورت به شکل روزانه و ادامه دار در تمام یا بیشتر اوقات روز

معیار سنجش شدت درد (Visual Analog Scale) VAS بود. به این صورت که از خط کثی مدرج ۱۰ سانتی متری یک طرفه استفاده که پشت آن را بیمار بر اساس شدت درد خود علامت زده استفاده می گردید و کلینیسین عدد مربوطه را در هر نوبت معاینه ثبت می کرد.

از هر دو گروه بزاق غیر تحریکی به روش spitting (تف کردن) تهیه شد. به این صورت که ۹۰ دقیقه قبل از انجام این آزمایش فرد نباید چیزی خورده یا آشامیده باشد و سیگار نکشیده باشد. نمونه‌های بزاقی بلافاصله در لوله‌های یک میلی لیتری جدا شده و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد نگه داری شدند تا به آزمایشگاه منتقل شوند.

نمونه‌های بزاق پس از جمع آوری جهت موکولیز به مدت ۲۴ ساعت در فریزر قرار داده شدند و بعد از دفریز شدن، سانتریفوژ با سرعت ۳۰۰۰-۲۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه جهت جدا شدن موکوس از قسمت آبکی انجام شد. قسمت آبکی جهت اندازه گیری فاکتورهای مورد مطالعه، تا زمان جمع آوری تمام نمونه‌ها، در فریزر و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

پس از کامل شدن نمونه‌ها، کیت الایزای Human Opiorphin (Catalogue No: MBS760008) ELISA Kit از شرکت MyBioSource و بر اساس پروتکل شرکت، جهت اندازه گیری میزان اپیورفین استفاده شد و گروه بیماران و افراد سالم از نظر میزان اپیورفین با هم مقایسه شدند. برای تشخیص نوع اختلال روانشناختی در بیماران مورد مطالعه برای کلیه بیماران و افراد گروه شاهد پرسشنامه HAD-A (HAMILTON ANXIETY TEST) و HAD-A (HAMILTON DEPRESSION TEST) برای تعیین میزان اضطراب و افسردگی تکمیل شد و مصاحبه روانشناختی با بیماران مورد مطالعه و آنالیز روانشناختی آن‌ها نیز انجام شد.

### حجم نمونه و تحلیل آماری

با توجه به شیوه جدید آزمایشگاهی انجام این تحقیق، مطالعه به صورت پایلوت انجام گرفته و با توجه به نتیجه مطالعه Salaric و همکاران (۱۰)، حجم نمونه برای هر گروه ۳۰ بیمار محاسبه شد. برای اطمینان بیشتر در گروه افراد سالم، ۴۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. در طراحی مطالعه این نکته مد نظر قرار گرفت که افراد در دو گروه به لحاظ مشخصات دموگرافیک مانند سن (۳ ± سال)، جنس با هم

همسان باشند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (ver.24) انجام شد. جهت بررسی داده‌های کمی از نظر برخورداری از توزیع طبیعی، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و به منظور مقایسه و ارزیابی متغیرهای کیفی (جنسیت و مونوپز بودن) بین گروه‌ها از آزمون کای دو، تست دقیق فیشر و برای متغیرهای کمی در صورت برخورداری از توزیع نرمال از روش‌های آماری پارامتریک (ANOVA, T-test) و در صورت عدم برخورداری از توزیع نرمال از روش‌های ناپارامتریک (آزمون من ویتنی، کروسکال والیس) استفاده شد.

به منظور بررسی ارتباط بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. معنی‌داری در آزمون‌های آماری مورد استفاده در این پژوهش ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

تعداد کل افرادی که بر اساس معیارهای ورود و خروج در مطالعه حضور داشتند، ۷۰ نفر بود که ۳۰ بیمار AFP و ۴۰ نفر در گروه شاهد بودند.

سن: میانگین سنی کل افراد در گروه AFP، ۴۸/۱۳ ± ۹۷/۰۹ سال و در گروه شاهد، ۵۱/۲۸ ± ۹/۸۵ سال بود. بر اساس آزمون Kruskal-Wallis دو گروه از نظر سن همگن بودند (P=۰/۶۸۲).

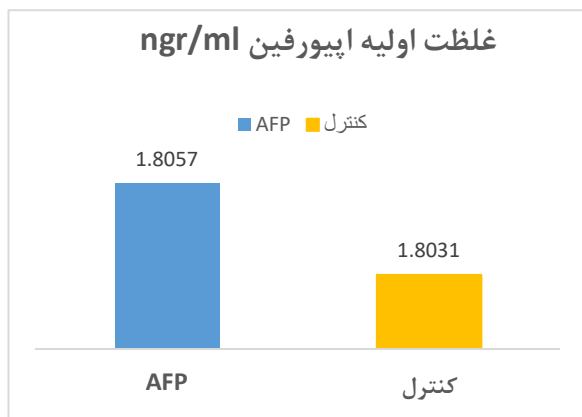
جنس: تعداد کل مردان مطالعه ۱۷ و کل زنان مطالعه ۵۳ بود. در گروه AFP، ۷۳/۳ درصد زن و گروه کنترل، ۷۷/۵ درصد زن بودند. بر اساس آزمون Chi-Square تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد و گروه‌ها از نظر جنسیت همگن بودند (P=۰/۷۲۴).

دوره مونوپز (یائسگی): تعداد ۲۴ مورد از ۵۳ زن در دوره مونوپز بودند. در گروه AFP، ۴۵/۴ درصد و در گروه کنترل، ۵۶/۶ درصد از زنان در دوره مونوپز بودند که بر اساس نتایج آزمون Chi-Square بیماران از این نظر هم همگن بودند (P=۰/۰۷۱).

مدت زمان ابتلا: مدت زمانی که بیمار قبل از مراجعه دچار درد بوده بر اساس سال و ماه ثبت شد. میانگین آن ۱ ± ۱/۱۰ سال بود.

درمان‌های قبلی که بیماران دریافت کرده‌اند: ۱۵ نفر از بیماران (۵۰ درصد) هیچ درمانی دریافت نکرده بودند. شایع‌ترین درمان قبلی بیماران مصرف ضد دردها ۸ نفر (۲۶ درصد) بود، سایر درمان‌های

غلظت اپیورفین: میانگین غلظت اپیورفین بزاق در کل بیماران مبتلا به درد  $۱/۸۰۵۰ \pm ۰/۲۹۲۳$  نانو گرم در میلی لیتر بود. میانگین غلظت در گروه شاهد  $۱/۸۰۳۲ \pm ۰/۳۶۸۲$  نانو گرم در میلی لیتر بود (جدول ۱ و نمودار ۱). با توجه به نتیجه T-test در مقایسه میانگین غلظت اپیورفین بین گروه AFP و شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $P=۱/۰۰۰$ ).



نمودار ۱- مقایسه میانگین غلظت اپیورفین در دو گروه مورد مطالعه

دریافتی شامل دارو گیاهی و آنتی بیوتیک بودند. میزان درد بر اساس VAS: میانگین VAS کل بیماران در جلسه معاینه  $۵/۰ \pm ۱۲/۸۵۷$  بود. وضعیت افسردگی و اضطراب: میانگین نمره اضطراب و افسردگی کل بیماران AFP به ترتیب  $۸/۴۵ \pm ۱۴/۴۴$  و  $۶/۰۵ \pm ۱۴/۲۴$  بود. ۱۸ نفر در بدو ورود اضطراب خفیف (۶۰ درصد)، ۷ نفر متوسط (۲۳ درصد) و ۴ نفر شدید (۱۳ درصد) داشتند. ۴ نفر (۱۳ درصد) از نظر افسردگی نرمال، ۱۹ نفر افسردگی خفیف (۶۳ درصد)، ۴ نفر متوسط (۱۳ درصد) و ۲ نفر (۶ درصد) افسردگی شدید داشتند. تمام افراد گروه کنترل در گروه اضطراب خفیف (پایین ترین وضعیت اضطرابی از نظر پرسشنامه هامیلتون) قرار داشتند و از نظر افسردگی نرمال بودند و هیچ کدام به خاطر نمره اضطراب و افسردگی از مطالعه خارج نشدند. با توجه نتایج T-test تفاوت بین گروه کنترل با AFP از نظر میزان اضطراب و افسردگی در جلسه معاینه معنی دار بود ( $P<۰/۰۰۱$ ).

جدول ۱- میانگین غلظت اپیورفین در گروه های مورد مطالعه و در مجموع افراد شرکت کننده

متغیر	درد آتیبیک صورتی	شاهد	مجموع
میانگین غلظت	۱/۸۰۵۰	۱/۸۰۳۲	۱/۹۰۴۶
انحراف معیار	۰/۲۹۲۳	۰/۳۶۸۲	۰/۳۶۳۱
خطای استاندارد	۰/۰۵۳۳	۰/۰۵۸۲	۰/۰۳۶۶
کمترین	۱/۳۲	۱/۰۸	۱/۰۸
بیشترین	۲/۶۰	۲/۶۵	۲/۷۴

جدول ۲- بررسی ارتباط متغیرهای مورد مطالعه با غلظت اپیورفین در دو گروه

متغیر مرتبط شده با غلظت اپیورفین	آزمون	P-value گروه شاهد	P-value گروه AFP
سن	پیرسون	۰/۱۹۹	۰/۹۵۲
جنس	پیرسون	۰/۲۲۳	۰/۳۰۰
مدت زمان ابتلا به بیماری	پیرسون	-	۰/۰۹۶
درمان قبلی انجام شده	پیرسون	-	۰/۹۵۱
VAS اولیه	پیرسون	-	۰/۰۹۹
اضطراب	پیرسون	۰/۳۰۹	۰/۲۰۲
افسردگی	پیرسون	۰/۹۰۸	۰/۸۵۰
زنان در دوره مونوپز	T-Test	۰/۳۱۰	۰/۶۹۴

با توجه به نتایج آزمون پیرسون ارتباط معنی‌داری بین سن، جنس، نمره اضطراب و افسردگی در گروه بیماران و افراد شاهد و همچنین VAS اولیه، مدت ابتلا به بیماری و انجام درمان های قبلی در گروه بیماران با غلظت اپیورفین وجود ندارد ( $P > 0/05$ ) ارتباط معنی‌داری بین مونوپوز بودن در زنان گروه بیمار و همچنین افراد شاهد با غلظت اپیورفین اولیه یافت نشد ( $P > 0/05$ ) (جدول ۲).

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه تقریباً تمام افرادی که به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند درجاتی از اضطراب و افسردگی را نشان دادند در حالی که در گروه شاهد هیچ کدام از افراد به دلیل وجود افسردگی و یا اضطراب بیشتر از حد خفیف، از مطالعه خارج نشدند. همچنین ۱۰ نفر از بیماران، داروهای گیاهی، ۳ نفر آنتی بیوتیک و ۲ نفر ضد قارچ گرفته بودند که نشان دهنده این واقعیت است که بسیاری از بیماران AFP به دلیل تشخیص نادرست، درمان‌های نا به جایی دریافت می‌کنند. میانگین غلظت اپیورفین بزاق در بیماران مبتلا به AFP نسبت به گروه کنترل بیشتر بود هر چند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین ارتباط میزان غلظت اپیورفین با سن، جنس، مونوپوز بودن، شدت درد بر اساس VAS و وضعیت اضطراب و افسردگی از نظر آماری معنی‌داری نبود.

بر اساس جستجویی که در مطالعات پیشین انجام گرفت، در مورد ارتباط درد آتیپیک صورتی و اپیورفین بزاق تا به حال مطالعه‌ای انجام نشده است. اما اپیورفین در تعدادی از مطالعات به عنوان معیاری که در شرایط وجود درد دچار افزایش در غلظت بزاقی می‌شود مورد بررسی قرار گرفته بود. Ozdogan و همکاران (۱۲) در بررسی درد دندان مربوط به پالپیت غیرقابل برگشت علامتی (SIP) و پرپودنتیت آپیکال علامتی (SAP) نتیجه گرفتند سطح اپیورفین بزاق در درد دندان ناشی از التهاب افزایش می‌یابد و سطح اپیورفین بزاقی با سطح درد گزارش شده در ارتباط است. در مطالعه Khansari Nejad و همکاران (۱۳) سطوح بالای اپیورفین در شرایط دردناک بافت نرم مخاط دهان و با افزایش سن نشان دهنده نقش آن در مکانیسم‌های تعدیل درد موضعی است. در مطالعه ما نیز ارتباط متغیر سن با غلظت اپیورفین بررسی شد اما نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در مطالعه کوهورت انجام شده توسط Krahel و همکاران (۱۴)

سطوح اپیورفین بالاتر با رویایی قبلی کودکان با مرتبط بود. یک مطالعه آینده نگر دیگر نیز از ۱۷۳۵ فرد در سال ۲۰۱۰ نشان داد که ۷٪ از کسانی که از درد مزمن دهانی شکایت دارند، هم زمان دارای اختلالات اضطرابی بودند (۱۹). Sikora و همکاران (۲۰) نشان دادند که درد متأثر از افسردگی است و افسردگی تحت تأثیر اضطراب است. بیماران مبتلا به BMS در مقایسه با گروه کنترل، نمرات اضطراب، افسردگی بیشتری داشتند. Korszun و همکاران (۲۱) ۷۲ بیمار مبتلا به درد مزمن صورتی را مورد بررسی قرار دادند. ۲۸٪ از بیماران افسردگی شدید داشتند، و ۲۵٪ آنان افسردگی خفیف را داشتند. که مطابق با نتیجه مطالعه حاضر بود که در آن تمام افرادی که به عنوان گروه بیمار وارد مطالعه شدند درجاتی از اضطراب و افسردگی را نشان دادند.

به طور خلاصه، در مطالعه حاضر غلظت اپیورفین بزاق در مبتلایان AFP بیشتر بود اما از آنجایی که تعداد افراد مورد مطالعه کافی نبود، نتایج معنی‌دار نشد و نیاز به انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتری جهت بررسی دقیق‌تر وجود دارد. مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر، عدم بررسی طولانی مدت تأثیر درمان بر غلظت اپیورفین، شدت علائم بیماری و افسردگی و اضطراب است. همچنین، سطح سرمی اپیورفین نیز در مطالعه حاضر بررسی نشده است.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، بررسی بلند مدت میزان غلظت اپیورفین سرمی و بزاقی هم زمان با بررسی شدت علائم بیماری و افسردگی و اضطراب مورد سنجش قرار گیرد. با توجه به اینکه در زمان تحقیق شدت افسردگی و اضطراب بیماران به حد صفر نرسید، بهتر است زمان تحقیق افزوده شود که درمان کافی افسردگی و اضطراب به انجام برسد. علاوه بر آن درصد عود علائم بیماری نیز بررسی شود. به این منظور با مشاوره روانپزشکی تا حد امکان مشکل زمینه‌ای روحی بر طرف گردد. توصیه می‌شود که در مطالعات آتی، پیگیری طولانی مدت بیماران بعد از اتمام دوره درمانی انجام شده و در کنار آن، گروهی از بیماران که به افسردگی و یا اضطراب دچار نیستند نیز وارد مطالعه شوند تا تفاوت میزان غلظت اپیورفین در افراد فاقد افسردگی یا اضطراب نیز مشخص شود.

با این حال، به دلیل غیر تهاجمی بودن و عدم وجود عوارض جانبی در نمونه گیری از بزاق به نظر می‌رسد که می‌توان از این روش به صورت ایمن برای بیماران در بررسی روند پاسخ به درمان استفاده کرد.

## تشکر و قدردانی

پایان نامه دکترای عمومی دندانپزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۶۱۴۲۸ انجام شد.

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برای حمایت مالی از این مطالعه سپاسگزار هستند. این مطالعه در قالب

## References

- 1- Interventions for Atypical Facial Pain: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Apr 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362285/>
- 2- Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, et al. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. *Pain*. 2003;106(1-2):43-8.
- 3- Olesen J, Bes A, Kunkel R. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- 4- Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia*. 2011;31(15):1542-8.
- 5- Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R. Atypical Facial Pain: a Comprehensive, Evidence-Based Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(2):8.
- 6- Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30(1):52-60.
- 7- Agostoni E, Frigerio R, Santoro P. Atypical facial pain: clinical considerations and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2:s71-4.
- 8- Rahimpour S, Lad SP. Surgical Options for Atypical Facial Pain Syndromes. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(3):365-70.
- 9- Boucher Y, Braud A, Dufour E, Agbo-Godeau S, Baaroun V, Descroix V, et al. Opiorphin levels in fluids of burning mouth syndrome patients: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2157-64.
- 10- Salarić I, Sabalić M, Alajbeg I. Opiorphin in burning mouth syndrome patients: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2363-70.
- 11- Javelot H, Messaoudi M, Garnier S, Rougeot C. Human opiorphin is a naturally occurring antidepressant acting selectively on enkephalin-dependent delta-opioid pathways. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(3):355-62.
- 12- Ozdogan MS, Gungormus M, Ince Yusufoglu S, Ertem SY, Sonmez C, Orhan M. Salivary opiorphin in dental pain: A potential biomarker for dental disease. *Arch Oral Biol*. 2019;99:15-21.
- 13- Khansari Nejad N, Ramakrishna P, Kar A, Sujatha S. Quantitative analysis and expression of salivary opiorphin in painful oral soft-tissue conditions: A descriptive study. *J Global Oral Health*. 2020;3(2):123-7.
- 14- Krahel A, Paszynska E, Otulakowska-Skrzynska J. Salivary Biomarkers (Opiorphin, Cortisol, Amylase, and IgA) Related to Age, Sex, and Stress Perception in a Prospective Cohort of Healthy Schoolchildren. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:3639441.
- 15- Lang E, Naraghi R, Tanrikulu L, Hastreiter P, Fahlbusch R, Neundörfer B, Tröscher-Weber R. Neurovascular relationship at the trigeminal root entry zone in persistent idiopathic facial pain: findings from MRI 3D visualisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1506-9.
- 16- Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A. Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(8):466-71.
- 17- Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzylamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(6):683-6.
- 18- Martindale. *The Complete Drug Reference*. 32<sup>nd</sup> Ed. Pharmaceutical press; 1999.
- 19- Aggarwal VR, Macfarlane GJ, Farragher TM, McBeth J. Risk factors for onset of chronic oro-facial pain-results of the North Cheshire oro-facial pain prospective population study. *Pain*. 2010;149(2):354-9.
- 20- Sikora M, Verzak Z, Matijevic M, Vcev A, Siber S, Music L, et al. Anxiety and Depression Scores in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Psychiatr Danub*. 2018; 30(4):466-70.
- 21- Korszun A, Hinderstein B, Wong M. Comorbidity of depression with chronic facial pain and temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82(5):496-500.