

Investigate total protein level and salivary albumin in patients with oral squamous cell carcinoma

T. Nosratzahi¹, E. Alijani², E. Vosoughi Rahbari¹, M. Atabaki²

¹ Department of Oral Medicine, Oral and Dental Disease Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Department of Immunology, Clinical Immunology Research Center, Zahedan University of medical sciences, Zahedan, Iran

Corresponding Address: Ehsan Vosoughi Rahbari, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Azadegan blvd., Zahedan, Iran

Tel: +98-53-22441814, Email: vosoughi80@gmail.com

Received: 22 May 2017; Accepted: 4 Nov 2017

*Abstract

Background: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common oral cavity neoplasia. Therefore, recognition of OSCC markers are essential for early diagnosis. The analysis of changes in serum total protein and albumin in OSCC may be a way for controlling the mortality of patients.

Objective: The aim of this study was to investigate the total protein level and salivary albumin in patients with OSCC.

Methods: This case-control study was conducted in 2015-2017. Thirty patients with OSCC were selected based on clinical and pathological examinations as a case group that referring to oral diseases department of Zahedan School of Dentistry and 30 individuals healthy subjects were selected as a control group. Unstimulated saliva was collected from both groups. Total protein level and salivary albumin of the two groups were measured by ELISA. The independent T-test and Chi-square test were used to compare total protein level and salivary albumin between the two groups.

Findings: The results showed that salivary albumin level in the case group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Salivary total protein level in the case group was similar to the control group.

Conclusion: It seems that salivary albumin levels could be used as a biomarker for the detection of OSCC and further studies are recommended to determine the total protein as a biomarker in early detection of malignant lesions.

Keywords: Oral Squamous cell carcinoma, Albumin, Total proteins, Saliva

Citation: Nosratzahi T, Alijani E, Vosoughi Rahbari E, Atabaki M. Investigate total protein level and salivary albumin in patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. J Qazvin Univ Med Sci. 2018; 21 (5): 4-10.

بررسی سطح پروتئین تام و آلبومین بزاقی در بیماران مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان

دکتر طاهره نصرت زهی^۱، دکتر ابراهیم علیجانی^۲، دکتر احسان وثوقی رهبری^۱، مهدی اتابکی^۲

^۱ گروه بیماری‌های دهان فک و صورت مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
^۲ گروه ایمونولوژی بالینی مرکز تحقیقات ایمونولوژی بالینی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

آدرس نویسنده مسؤل: زاهدان، بلوار آزادگان، دانشکده دندان پزشکی، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، تلفن ۰۵۳-۲۲۴۴۱۸۱۴
تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۱؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۳

*چکیده

زمینه: سرطان سلول سنگفرشی دهان شایع‌ترین سرطان حفره دهان است، بنابراین شناخت نشان‌گرهای سرطان سلول سنگفرشی دهان جهت تشخیص زودهنگام ضروری است. ممکن است آنالیز تغییرات در سرم پروتئین تام و آلبومین در سرطان سلول سنگفرشی دهان راهی جهت کنترل مرگ و میر بیماران باشد.

هدف: در این مطالعه سطح پروتئین تام و آلبومین بزاقی در بیماران مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان بررسی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۹۳ تا ۹۵ انجام شد. ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان مراجعه‌کننده به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندان پزشکی زاهدان براساس معاینات بالینی و آسیب‌شناسی به‌عنوان گروه مورد و ۳۰ فرد سالم به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. بزاق غیرتحریکی هر دو گروه جمع‌آوری گردید. سطح پروتئین تام و آلبومین بزاقی دو گروه با آزمایش الایزا اندازه‌گیری و با آزمون تی غیروابسته و آزمون کای دو تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان آلبومین بزاق در گروه مورد به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$). میزان پروتئین تام بزاق در گروه مورد مشابه گروه شاهد بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد سطح آلبومین بزاق می‌تواند به‌عنوان یک نشان‌گر در شناسایی سرطان سلول سنگفرشی دهان استفاده شود و جهت تعیین پروتئین تام به‌عنوان یک نشان‌گر در شناسایی زودهنگام ضایعات بدخیم بررسی‌های بیشتر پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: سرطان دهان، آلبومین، پروتئین تام، بزاق

*مقدمه

تنظیم پروتئین و تقسیم سلولی ضعیف، تمایز و تهاجم بافتی و متاستاز می‌شود.^(۱)

علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در تشخیص و درمان OSCC، این گروه از سرطان‌ها سرعت مرگ و میر بالایی دارند. استفاده از ابزارهای تشخیصی جهت تشخیص زودهنگام OSCC به‌علت فقدان حساسیت کافی در مراحل اولیه مقرون به صرفه نیست، به‌علاوه اشکال نمونه‌برداری که به‌عنوان استاندارد طلایی در تشخیص OSCC استفاده می‌شود، عدم اطمینان از محل مناسب جهت نمونه‌برداری است.^(۲) در طی مدت ابتلا به سرطان در پلازما گروه‌های تیول آزاد که مهم‌ترین

سرطان سلول سنگفرشی دهان شایع‌ترین سرطان حفره دهان و یک مشکل جدی سلامت جهانی است، بنابراین شناخت نشان‌گرهای سرطان سلول سنگفرشی دهان (OSCC) جهت تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی بهتر و جلوگیری از عود مجدد ضروری و مناسب‌ترین راه جهت کنترل مرگ و میر بیماران است. تغییرات بدخیمی مخاط دهان به‌علت جهش ژن عامل در تنظیم رشد سلولی رخ می‌دهد که باعث افزایش تکثیر سلول‌ها، کراتینیزاسیون غیرطبیعی، گسترش غیرطبیعی اپی‌تلیال، افزایش تحرک سلولی و رگ‌زایی می‌شود. سرطان در اثر تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک رخ می‌دهد که باعث عدم

نشان گر رشد اپیدرمال، نشان گر رشد انسولین و متالو پروتئیناز) در گروه بیمار OSCC نسبت به گروه شاهد افزایش قابل توجهی داشت.^(۷) از آنجایی که تمرکز روی دو فوق می تواند ابزار مفیدی جهت تشخیص زودهنگام OSCC باشد، همچنین شناخت این نشان گرها در بزاق در مقایسه با دیگر ابزارهای تشخیصی، غیرتهاجمی تر و مقرون به صرفه تر می باشد، لذا در این مطالعه سطح پروتئین تام و آلبومین بزاقی در بیماران مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان بررسی گردید.

* مواد و روش ها:

این مطالعه موردی-شاهدی بر روی ۳۰ بیمار در دسترس مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهان که از لحاظ بالینی و آسیب شناسی تشخیص سرطان سنگفرشی دهان آن ها تأیید شده بود (گروه مورد) و ۳۰ فرد سالم (گروه شاهد) مراجعه کننده به بخش بیماری های دهان دانشکده دندان پزشکی زاهدان در سال ۹۳ الی ۹۵ انجام شد. گروه بیماران مبتلا به OSCC جدید و فاقد هرگونه ضایعه دهانی دیگری به جز OSCC بودند که توسط متخصص بیماری های دهان تشخیص و توسط آزمایشات آسیب شناسی تأیید شدند. افراد گروه شاهد فاقد هر نوع بیماری سیستمیک بودند. بیمارانی که داروی کورتیکواستروئید و یا هرگونه داروی سرکوب گر ایمنی را حداقل یک هفته قبل از نمونه برداری استفاده کرده بودند و همچنین افراد سیگاری، الکلی و بیمارانی که مبتلا به بیماری های کبدی، کلیوی، پیوند مغز استخوان، هپاتیت C، سندرم شوگر و بیماری پیوند علیه میزبان بودند از مطالعه خارج شدند.

همه بیماران فرم رضایت نامه آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی را قبل از ورود به مطالعه امضا کردند. دو گروه از لحاظ سن و جنس یکسان سازی شدند. معاینات داخل دهانی توسط متخصص بیماری های دهان زیر نور مناسب یونیت دندان پزشکی انجام و بیوپسی از ناحیه مورد نظر انجام گردید و جهت تأیید نهایی به بخش آسیب شناسی

رباینده رادیکال های آزاد هستند، روی نشان گرهای مانند پروتئین تام سرم، آلبومین و محصولات اکسیداسیون پروتئین ها که در نتیجه تخریب غیرقابل جبران پروتئین ها ایجاد می شوند قرار می گیرند. از این رو نشان گرها می توانند ابزارهای مفیدی جهت تشخیص زودهنگام OSCC باشند. همچنین این پارامترها در مقایسه با دیگر ابزارهای تشخیصی غیرتهاجمی، قابل اعتماد و مقرون به صرفه می باشند.^(۳)

در مطالعه ای که توسط نیار و همکارانش (۲۰۱۳) بر روی بیماران مبتلا به OSCC و بیماران با ضایعات پیش بدخیم (اریتروپلاکیا، لیکن پلان اروزو و فیروز تحت مخاطی) انجام شد؛ سطح پروتئین تام سرم و محصولات اکسیداسیون پروتئین در دو گروه بسیار متغیر گزارش شد. بنابراین، نتایج از لحاظ آماری غیرقابل توجه بود.^(۳) جسی و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که هموپکسین و بتا گلیکوپروتئین تنها در نمونه های مبتلا به OSCC وجود دارد و سایر پروتئین ها از جمله؛ ترانسفرین، زنجیره های فیبرینوژن، آنتی تریپسین در بزاق OSCC افزایش قابل توجهی داشت.^(۴) نیار و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه دیگری نشان دادند که میانگین سطح پروتئین تام سرم در گروه اریتروپلاکیا (ضایعه پیش سرطانی در مخاط دهان) بیش تر از افراد سالم است اما میانگین سطح آلبومین سرم در گروه شاهد بیش تر از بیمار بود.^(۵)

سان جی و همکاران (۲۰۰۸) در بررسی بین بیماران OSCC (در سه درجه تمایز ضعیف، متوسط و شدید) و افراد سالم بیان کردند سطح اسید سیالیک آزاد در بیماران با تمایز زیاد افزایش قابل توجهی داشت اما میان سطح اسید سیالیک باند شده، پروتئین تام و قند تام در درجه تمایز زیاد و متوسط تفاوت آماری وجود نداشت. همچنین در این مطالعه هیچ ارتباطی بین پارامترهای بیوشیمیایی با افزایش آن ها در بیماران OSCC یافت نشد.^(۶)

شپیتزر و همکارانش (۲۰۰۷) نشان دادند که به جز آمیلاز و پتاسیم، غلظت سایر پارامترها (سدیم، کلسیم، فسفات، منیزیم، پروتئین تام، آلبومین، لاکتات دهیدروژناز،

پروتئین تام دارای توزیع نرمال بودند. با توجه به این که داده‌های مربوط به سطح بزاقی آلبومین و پروتئین تام در دو گروه از توزیع نرمال برخوردار بودند از آزمون تی غیروابسته در دو گروه استفاده شد.

نتایج بررسی نشان داد که میزان آلبومین بزاق در گروه مورد به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه شاهد می‌باشد ($P < 0/05$). همچنین میزان پروتئین تام بزاق در گروه مورد با میزان $185/56 \pm 97/1$ مشابه با گروه شاهد با میزان $199/39 \pm 90/17$ میلی‌گرم / میلی‌لیتر است (جدول شماره ۱).

جدول ۱- مقایسه آلبومین بزاق و پروتئین تام بزاق در دو گروه مورد و شاهد

سطح معنی‌داری	مورد	شاهد	گروه
	انحراف معیار \pm میانگین (میلی‌گرم / میلی‌لیتر)		
0/015	$132/18 \pm 52/08$	$114/62 \pm 49/55$	آلبومین بزاق
0/747	$185/56 \pm 97/1$	$199/39 \pm 90/17$	پروتئین تام بزاق

* بحث و نتیجه‌گیری:

در مطالعه حاضر میزان آلبومین بزاق در گروه مورد به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه شاهد بود و میزان پروتئین تام بزاق در گروه مورد و شاهد مشابه بود. بزاق یک مایع بیولوژیک کامل مشتمل بر آنزیم‌ها، هورمون‌ها، ترکیبات ضدباکتریایی، الکترولیت‌ها و اجزای انتقال یافته از خون است. لذا از لحاظ عملی تقریباً با سرم برابری می‌کند. به‌دست آوردن نمونه بزاق جهت مطالعات در مقایسه با نمونه خون روش کم‌تهاجمی‌تری بوده و می‌تواند برای بیماران هم‌آسان‌تر باشد.^(۹)

بزاق مایعی است که شامل بیش از ۱۰۰۰ پروتئین، microRNA، mRNA و متابولیست‌هاست که طیف وسیعی از اعمال بیولوژیک را انجام می‌دهند. بافت‌های سرطانی غیرطبیعی دهان همراه با ترشح نامنظم مولکول‌ها در بزاق می‌باشد که از آن به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی در تشخیص و درمان بیماری‌های دهان

ارجاع داده شد. به‌منظور جمع‌آوری نمونه بزاق در گروه مورد و شاهد از روش تف کردن غیرتحریکی استفاده و نمونه‌ها بین ساعت ۹ تا ۱۲ صبح جمع‌آوری گردید. سپس از افراد خواسته شد قبل از ریختن آب دهانشان در لوله‌های مخصوص دهانشان را شسته و ۵ دقیقه بعد از شستشو به‌صورت قائم بنشینند و داخل فالکون ۵ میلی‌لیتر آب دهانشان را بریزند. نمونه‌ها بلافاصله بعد از جمع‌آوری به آزمایشگاه فرستاده و با سرعت ۲۶۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. سپس مهارکننده پروتئیناز شامل INL آپروتینین (Aprotinin) (۱۰ میلی‌گرم / میلی‌لیتر) و ۱۰ NL فنیل متیل سولفونیل فلوراید (۱۰ میلی‌گرم / میلی‌لیتر) و ۳ NL سدیم ارتودانات (400000 M, Na2) به هر میلی‌لیتر محلول شناور شده اضافه گردید تا از عدم تنظیم پروتئین جلوگیری شود. همه نمونه‌ها در ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. پروتئین تام و آلبومین بزاقی طبق دستور کارخانه با روش الایزا با حساسیت ۹۵ درصد (ساخت کشور آلمان (Betagene Co, Bender Med) دانسیته اپتیکال در طول موج ۴۵۰ نانومتر برای هر نمونه ثبت گردید. برای بررسی طبیعی بودن یا نبودن داده‌های هر متغیر از آزمون غیرپارامتری کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. تحلیل اطلاعات ثبت شده به همراه نتایج از آزمایش الایزای پروتئین تام و آلبومین بزاقی با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۲۲ و آزمون تی غیروابسته انجام شد.

* یافته‌ها:

آزمون کای دو نشان داد که جنسیت دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/512$). مقایسه میانگین سن افراد مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون تی غیروابسته نشان داد که سن دو گروه نیز با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/813$).

بر مبنای نتایج آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، متغیرهای سن افراد مورد مطالعه و سطح بزاقی آلبومین و

با افزایش تعداد نمونه‌ها، نتایج قابل اعتمادتری در دسترس قرار می‌گیرد.

در مطالعه حاضر میزان پروتئین تام بزاق در گروه مورد و شاهد مشابه بود. در مطالعه سان‌جی و همکاران (۲۰۰۸) پروتئین تام بزاق در مبتلایان به OSCC با شدت‌های متوسط و زیاد تفاوت معنی‌داری با افراد گروه شاهد نداشت که همسو با مطالعه حاضر است. نیار و همکارانش (۲۰۱۲) میانگین سطح پروتئین تام سرم در گروه اریتروپلاکیا را به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از افراد شاهد گزارش کردند. علت این مسأله می‌تواند به شدت و درجات تمایز بیماری و زمان ابتلا به بیماری مربوط باشد.^(۶۵) مت‌کود و همکارانش در سال ۲۰۱۴ به بررسی سطح سرمی و بزاقی آلبومین به‌عنوان ابزاری برای تشخیص ضایعات پیش بدخیم و بدخیم پرداختند. نتایج مشابه مطالعه حاضر نشان داد که میزان آلبومین بزاق در ضایعات پیش بدخیم و بدخیم در مقایسه با گروه شاهد بالاتر است. اندازه‌گیری این نشان‌گر بزاقی می‌تواند برای تشخیص زودهنگام ضایعات پیش بدخیم و بدخیم کمک‌کننده باشد.^(۱۶)

فرهاد ملاحاهی و همکاران در سال ۲۰۱۶ به مقایسه میزان پروتئین تام بزاقی در افراد مصرف‌کننده و غیرمصرف‌کنندگان پان پرداختند که نتایج به‌شرح ذیل بود. در افراد مصرف‌کننده پان میزان پروتئین تام (0.77 ± 0.81 میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) و در غیرمصرف‌کنندگان (0.17 ± 0.42 میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) و براساس میزان مصرف (0.64 ± 0.67 میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) ۱ پاکت، (0.75 ± 0.78 میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) ۲ پاکت، (1.28 ± 1.26 میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) ۳ پاکت بود و این اختلاف بین مصرف‌کنندگان و غیرمصرف‌کنندگان از لحاظ آماری و برحسب میزان مصرف معنی‌دار است.^(۱۷)

ویتور و همکارانش در سال ۲۰۱۶ و کوپین در سال ۲۰۱۷ در مقالات سیستماتیک اظهار داشتند که آلبومین بزاقی یک نشان‌گر مفید در تشخیص SCC می‌باشد.^(۱۸ و ۱۹) مطالعات کمی وجود دارد که ارزیابی آلبومین سرم را

استفاده می‌شود.^(۸) بزاق به‌عنوان یکی از مایعات ترشحاتی بدن، منعکس‌کننده سلامتی انسان بوده و ارزش تشخیصی بالقوه‌ای در مطالعات غربال‌گری سلامت و رده‌بندی خطر دارد و می‌تواند به‌صورت غیرتهاجمی جمع‌آوری گردد. از طرفی یافتن نشان‌گرهای بیولوژیکی که بتواند اطلاعات تشخیصی مناسبی در مورد پتانسیل تهاجم ضایعات پیش بدخیم و بدخیم دهانی فراهم نماید از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از این ضایعات مهم دهانی OSCC است. از آنجا که تنها نماهای بالینی یا میکروسکوپی تعیین‌کننده پیشرفت و تبدیل یک ضایعه پیش بدخیم به بدخیمی نمی‌باشد، یافتن و شناسایی نشان‌گرهای مولکولی که می‌توانند معرف چنین ویژگی باشند ضروری به‌نظر می‌رسد.

مطالعات زیادی در ارتباط با مارکرهای تنش اکسیداتیو بر روی بزاق مرتبط با بیماری‌های دهانی موضعی انجام شده است.^(۱۰-۱۲) در مطالعه حاضر میزان آلبومین بزاقی در گروه بیمار به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه سالم بود. در مطالعات جسی و همکاران (۲۰۱۳) میزان پروتئین‌های بزاقی مبتلایان به OSCC به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از افراد سالم بود ولی نیار و همکاران (۲۰۱۲) سطح آلبومین سرم در گروه شاهد را نسبت به گروه اریتروپلاکیا بیش‌تر گزارش کردند.^(۵ و ۴) یکی از دلایل مهم مغایرت نتایج در بررسی آلبومین، سن افراد مورد بررسی است. با افزایش سن عواملی از جمله؛ بیماری‌های مزمن، اختلالات عملکردی ارگان‌ها به‌ویژه کبد (محل ساخته شدن آلبومین)، افزایش فشارخون، ضعف سیستم ایمنی و مصرف داروها از جمله ضددردها با فرد همراه می‌شوند که در کاهش سطح آلبومین اثرگذار می‌باشند. نسبت پروتئین واکنشی به آلبومین به‌عنوان یک پارامتر مستقل در سرطان دهان می‌باشد.^(۱۳-۱۵) لذا تا زمانی که این مطالعات در گروه‌های سنی متنوع و به تعداد زیاد انجام نشوند نمی‌توان رابطه روشن و باثباتی را بین OSCC و آلبومین مطرح کرد. از دیگر دلایل اختلاف نتایج، محدود بودن حجم نمونه‌های مورد بررسی است که

Electrophoresis 2013; 34(17): 2495-502. doi: 10.1002/elps.201300107.

5. Nayyar AS, Khan M, Vijayalashmi KR, Suman B, Gayitri HC, Anitha M. Serum total protein, albumin and advanced oxidation protein products (AOPP) - implications in oral squamous cell carcinoma. *Malays J Pathol* 2012; 34(1): 47-52.

6. Sanjay PR, Hallikeri K, Shivashankara AR. Evaluation of salivary sialic acid, total protein, and total sugar in oral cancer: a preliminary report. *Indian J Dent Res* 2008; 19(4): 288-91.

7. Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Nagler RM. A comprehensive salivary analysis for oral cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(9): 613-7.

8. Chen YT, Chen HW, Wu CF, Chu LJ, Chiang WF, Wu CC, et al. Development of a multiplexed Liquid Chromatography Multiple-Reaction - Monitoring Mass Spectrometry (LC-MRM/MS) method for evaluation of salivary proteins as oral cancer biomarkers. *Mol Cell Proteomics*. 2017; 16(5): 799-811. doi: 10.1074/mcp.M116.064758.

9. Kumar D, Pandey RK, Agrawal D, Agrawal D. An estimation and evaluation of total antioxidant capacity of saliva in children with severe early childhood caries. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21(6): 459-64. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01154.x.

10. Buduneli N, Kardeşler L, İşşık H, Willis CS III, Hawkins SI, Kinane DF, Scott DA. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol* 2006; 33(3): 159-64.

11. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral*

گزارش می‌دهند و تنها یک مطالعه است که گزارش آلبومین بزاق را در لکوپلاکیا دهان و سلول‌های سرطانی سنگفرشی دهانی (OSCC) گزارش می‌کند.^(۱۶) با توجه به محدود بودن مطالعات مشابه به‌ویژه در طیف‌های سنی مختلف و به‌منظور دستیابی به اطلاعات جامع‌تر در خصوص رابطه آلبومین و پروتئین تام با OSCC پیشنهاد می‌شود که این دسته تحقیقات در گروه‌های سنی متفاوت و در حجم نمونه‌های بیش‌تر به انجام برسد.

*سپاس‌گزاری:

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با شماره ثبت ۷۵۲۹ و مصوبه شورای پژوهشی و اخلاقی دانشکده دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به‌دلیل حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تقدیر و قدردانی می‌گردد.

*مراجع:

- Hoffman RR, Yurgel LS, Campos MM. Endothelins and their receptors as biological markers for oral cancer. *Oral Oncol* 2010; 46(9): 644-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.06.015.
- Hoffman RR, Yurgel LS, Campos MM. Evaluation of salivary endothelin-1 levels in oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia. *Regul Pept* 2011; 166(1-3): 55-8. doi: 10.1016/j.regpep.2010.08.006.
- Nayyar AS. Serum advanced oxidation protein products in oral squamous cell carcinoma: possible markers of diagnostic significance. *Middle East J Cancer* 2013; 4(3): 101-8.
- Jessie K, Jeyapalan JJ, Ong KC, Abdul Rahim ZH, Zain RM, Wong KT, Hashim OH. Aberrant proteins in the saliva of patients with oral squamous cell carcinoma.

- Investig 2008; 12(4): 345-52. doi: 10.1007/s00784-008-0202-z.
12. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer* 2007; 109(1): 54-9.
13. Kshirsagar AV, Craig RG, Beck JD, Moss K, Offenbacher S, Kotanko P, et al. Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(2): 239-44.
14. Iwasaki M, Yoshihara A, Hirotomi T, Ogawa H, Hanada N, Miyazaki H. Longitudinal study on the relationship between serum albumin and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35(4): 291-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01215.x.
15. Park HC, Kim MY, Kim CH. C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016; 42(5): 243-50.
16. Metgud R, Patel S. Serum and salivary levels of albumin as diagnostic tools for oral pre-malignancy and oral malignancy. *Biotech Histochem* 2014; 89(1): 8-13. doi: 10.3109/10520295.2013.793394.
17. Farhad Mollashahi L, Honarmand M, Nakhaee A, Mollashahi G. Salivary Sialic acid levels in smokeless tobacco users. *Int J High Risk Behav Addict* 2016; 5(2): e27969. doi: 10.5812/ijhrba.27969.
18. Stuani VT, Rubira CM, Sant'Ana AC, Santos PS. Salivary biomarkers as tools for oral squamous cell carcinoma diagnosis: a systematic review. *Head Neck* 2017; 39(4): 797-811. doi: 10.1002/hed.24650.
19. Qin R, Sukhov A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol* 2017; 35(5): 477-83. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.005.