مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۹، دوره ۲۲، صفحه ۴۴-۳۹

ارزش تشخیصی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۳ سرمی و بزاقی در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

ترگل قنبرنیا (DDS)[۱]، مریم سیدمجیدی (DDS,MS)[۲*]، مهسا مهریاری (DDS,MS)[۳]، علی بیژنی (MD,PhD)[۴]، مهدی پورامیر (PhD)[۵]، رامین فروغی (DDS,MS)[۶]

۱-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲-مرکز تحقیقات مواد دندانی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳-مرکز تحقیقات سلامت و بهداشت دهان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴-مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل ایران
۵-مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، ایران
۶-گروه جراحی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

دریافت: ۹۸/۳/۲۷، اصلاح: ۹۸/۷/۹، پذیرش: ۹۸/۷/۲۷

خلاصه

سابقه و هدف: ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) گروهی از آنزیم ها هستند که مسئول تجزیه ماتریکس خارج سلولی هستند. افزایش فعالیت نوع ۱۳ در تهاجم کارسینوم سلول سنگفرشی دهان نقش دارد. این مطالعه به منظور مقایسه میزان ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۳ در بزاق و سرم افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و افراد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی،۲۴ نمونه بزاق و ۲۴ نمونه سرم از بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی اولیه دهان پس از تایید هیستوپاتولوژیک و ۲۱ نمونه بزاق و ۲۱ نمونه سرم از افراد سالم با تاییدیه سلامت مخاطی و معاینه بالینی از نظر میزان MMP-13 بزاق و سرم با روش ELISA مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته ها: میزان MMP-13 در سرم (۷/۴۷±۲/۳۶) و بزاق (۸/۴۲±۲/۶۹) بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان نسبت به افراد سالم، به ترتیب (۵/۳۹±۱/۹۰) و (۶/۷۲±۲/۱۱) افزایش یافته بود (به ترتیب p= ۰/۰۰۲ و p= ۰/۰۲۵). میزان MMP-13 موجود در بزاق و سرم جهت تعیین وجود کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، دارای ارزش تشخیصی "خوب"، با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۸۸٪ و ۸۶٪ برای سرم، و ۸۸٪ و ۷۱٪ برای بزاق بود.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه میزان MMP-13 موجود در بزاق و سرم بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان نسبت به افراد سالم بالاتر بود و این بیومارکر در تشخیص کارسینوم سلول سنگفرشی دهان دارای ارزش تشخیصی خوب بود.

واژه های کلیدی: کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۳، بزاقی، سرم.

مقدمه

کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، بیشترین شیوع بدخیمی را در حفره دهان دارد بطوریکه بیش از ۹۰٪ نئوپلاسم های دهان را تشکیل می دهد. کارسینوم دهان یکی از شایعترین سرطان ها بوده و یکی از ۱۰ علت شایع مرگ در سراسر دنیا می‌باشد (۱). طبق آمار سال ۲۰۰۹، سرطان سومین عامل مرگ و میر در ایران است و سرطان حفره دهان در زنان ۱/۲۴٪ و در مردان۰/۹۶٪ از کل سرطان ها را تشکیل می دهد. به طور کلی، ایران شیوع بالایی از سرطان را نسبت به آمار جهانی دارا می‌باشد و این روند در حال افزایش است (۲). بقای ۵ ساله بیماران مبتلا، در مواقعی که بیماری در مراحل ابتدایی تشخیص داده شود، ۶۰٪ تا ۸۰٪ است و این میزان در مراحل پیشرفته تر بیماری، به ۲۰٪ کاهش می یابد (۳و۴). این در حالیست که بیش از ۵۰٪ بیماران مبتلا به سرطان دهان، در مراحل پیشرفته تر بیماری تشخیص داده می شوند که پروگنوز پایین درمانی و نرخ بقای پایین تری را به دنبال دارد (۳). احتمالا عدم وجود درد در مراحل اولیه بیماری، علت این مسئله است. ۷۲/۹٪ بیماران، درد را فقط در مراحل پیشرفته بیماری تجربه می کنند (۵). این مسایل اهمیت فراوان روش های تشخیصی برای تشخیص زودهنگام کارسینوم سلول سنگفرشی دهان را نشان می دهد (۳). اخیرا، نشانگرهای توموری به طور افزایش یافته ای مورد استفاده قرار گرفته و کمک زیادی به کشف کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در مراحل بسیار اولیه، حتی قبل از ظهور کوچکترین علائم کلینیکی در بیمار می کند. این مارکر ها، یکسری پروتئین ها و mRNA های خاص شناخته

▣ این مقاله حاصل پایان نامه ترگل قنبرنیا دانشجوی دندانپزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۷۴۵۷۱۸ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر مریم سیدمجیدی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات مواد دندانی. تلفن: ۳۲۲۹۱۴۰۸ -۰۱۱
E-mail: ms_majidi79@yahoo.com

شده در بزاق و سرم هستند، که تغییر میزان آنها از اندازه نرمال، می تواند نشانگر ابتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC) در فرد باشد (۶و۳). مطالعات بسیاری نشان داده که پروفایل پروتئینی بزاق و سرم بیماران کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با افراد سالم متفاوت است چرا که محصولات پروتئینی بزاق تحت تاثیر عوامل داخلی و خارجی بدن تغییر می کند (۳). ماتریکس متالوپروتئیناز ها (MMPs) گروهی از آنزیم ها هستند که مسئول تجزیه ماتریکس خارج سلولی بوده و نقش اساسی در پدیده هایی از جمله پرولیفراسیون، تمایز، آپوپتوز، آنژیوژنز، مورفوژنز، و ترمیم بافت های بدن دارند. غشای پایه که اپی تلیوم را از بافت مزانشیمی جدا می کند، اولین سد در مقابل گسترش تومور است. تجزیه غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی نیازمند فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز ها است (۷).

بیان ژن ماتریکس متالوپروتئیناز و فعالیت آن در بافت نرمال بدن معمولا کم می باشد، اما در مواقعی مانند تغییرات پاتولوژیک که منجر به تخریب بافتی، بیماری های التهابی، رشد تومور، و متاستاز است، فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز بسیار زیاد می شود (۸). تاکنون ۲۵ عضو خانواده ماتریکس متالوپروتئیناز ها کشف شده و هرکدام از آنها مسئول تجزیه گروه خاصی از کلاژن ها هستند. به طور مثال، MMP13 مسئول جداسازی و تجزیه کلاژن نوع ۱ تا ۴ می باشد. گفته شده این ماتریکس متالوپروتئیناز، بیومارکر قابل اعتمادی جهت تشخیص کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، حتی پیش از بروز علائم بالینی می باشد (۹و۷). برخی از مطالعات اخیر، اندازه‌گیری میزان MMP13 را فاکتور قابل اعتمادتری در مقایسه با سایر MMPها به منظور تشخیص و تعیین پروگنوز OSCC یافتند(۱۱و۱۰و۸).

MMP 13 در کراتینوسیت های اپیدرمال نرمال یافت نمی شود، درحالی که به عنوان یک پروتئیناز موثر در کراتینوسیت های اپیدرمال تغییر یافته در بدخیمی هایی مانند کارسینوم سلول سنگفرشی بیان می گردد (۱۲). MMP13، کلاژن، غشای پایه و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی را به صورت کنترل نشده ای تجزیه می کند که می تواند به تومورژنزیس مربوط شود. با توجه به این موارد و طبق مطالعات اخیر، افزایش میزان MMP13 ممکن است بتواند به عنوان یک مارکر مهم برای تعیین تغییر سلول های اپی تلیوم به سوی بدخیمی و یک فاکتور پروگنوستیک مهم محسوب شود (۱۲و۲).

اطمینان یافتن از افزایش میزان MMP13 در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان به نقش این پروتئیناز در پاتوژنز اشاره خواهد داشت و با انجام مطالعات گسترده با حجم نمونه بالا در این راستا شاید بتوان MMP13 بزاق یا سرم را به عنوان یک مارکر قابل اعتماد برای تشخیص زود هنگام و همچنین تعیین پروگنوز، رفتار و در نهایت جهت درمان تومور مورد استفاده قرار داد. هدف از این مطالعه، اندازه گیری و مقایسه میزان MMP13 در بزاق و سرم افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با افراد سالم می باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی پس از تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.REC.1397.009، ۲۴ نمونه بزاق و ۲۴ نمونه سرم از بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با تاییدیه پاتولوژی که قبلا درمانی برای کارسینوم خود دریافت نکرده اند تهیه شد. همچنین ۲۱ نمونه بزاق و ۲۱ نمونه سرم از افراد سالم نیز با تاییدیه سلامت مخاطی و معاینه بالینی که از نظر سنی و جنسی با گروه بیمار همسان سازی شدند، انتخاب گردید. کلیه افراد دو گروه، فاقد بیماری سیستمیک بودند، در زمان مطالعه دارویی مصرف نمی کردند، و بیماری پریودنتال فعال و پوسیدگی شدید دندانی نداشتند و ضایعه ای در نقاط دیگری در دهان آنها مشاهده نشد. جهت تهیه نمونه سرم از هر فرد بصورت ناشتا، ۰/۵ سی سی خون وریدی توسط سرنگ استریل یکبار مصرف تهیه شد. حداکثر ظرف یک ساعت، نمونه ها پس از طی مراحل انعقادی و دکوله کردن لخته خون، در سانتریفوژ با سرعت ۳ هزار دور در دقیقه برای ۵ دقیقه قرار گرفتند. طی این مرحله، سرم از لخته جدا می شود. سپس در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد منجمد و نگهداری شدند. جهت تهیه نمونه بزاق غیر تحریکی، روش "spitting" استفاده شد. بدین منظور، از بیماران خواسته شد که ۹۰ دقیقه قبل از نمونه گیری، از خوردن و آشامیدن و مسواک زدن پرهیز کنند. نمونه ها بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح جمع آوری شدند. بیمار در حالت نشسته و راحت، در حالیکه کمی به جلو خم شده، بزاق را در مدت ۱۰ دقیقه، و هر ۲-۱ دقیقه در لوله آزمایش استریل تخلیه کرد. پس از کد گذاری و بستن لوله با پارافیلم، در سانتریفوژ به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه قرار گرفت.

جهت ارزیابی سایتوکاین های بزاق، از کیت (enzyme linked immune sorbent assay) ELISA Eastbiopharm، به طریق تکنیک Biotin double antibody sandwich استفاده شد. در این روش، MMP13 به چاهک ها که از قبل توسط "MMP13 monoclonal antibody" پوشانده شده بودند، اضافه شد. سپس incubate نموده، و به منظور ایجاد پیوند با"Streptaridine-HRP"، به چاهک ها، Anti-MMP13 antibody (برچسب زده شده بعنوان بیوتین) اضافه شد. آنزیم هایی که پیوند تشکیل ندادند را طی پروسه wash out جداسازی شد. سپس به چاهک ها Chromogen A&B و محلول "Stop" اضافه شد.

تغییر رنگ ایجاد شده در چاهک ها با توجه به چاهک خالی (بعنوان کنترل و رفرنس صفر) خوانده شد. تغییر رنگ ایجاد شده، میزان MMP13 هر نمونه را نشان داد. ابتدا واکنش دهنده ها، نمونه ها و محلول استاندارد (standard solution) آماده شدند. سپس Antibody دوم (برچسب زده شده بعنوان بیوتین)، و محلول الیزا به نمونه آماده شده و محلول استاندارد اضافه شده، در ۳۷ درجه سانتی گراد، ۶۰ دقیقه زمان برای واکنش داده شد. ۵ بار پلیت ها شستشو شده (مرحله wash)، Chromogen A&B اضافه شد، برای ۱۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی گراد incubate شد تا تغییر رنگ بدست آید. سپس محلول stop اضافه شده و میزان "OD" ۱۰ دقیقه بعد خوانده شد. در پایان اطلاعات حاصله وارد نرم افزار SPSS شده و توسط تست های آماری Chi-Square و T test و ضریب همبستگی پیرسون در سطح معنی داری $p<۰/۰۵$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

میانگین سنی بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان ۱۲/۱±۶۱/۲ سال بود. ۱۴ نمونه (۵۸/۳٪) مربوط به زنان و ۱۰ نمونه (۴۱/۶٪) مربوط به مردان بود. گروه افراد سالم نیز شامل ۱۲ زن (۵۷/۱٪) و ۹ مرد (۴۲/۸٪) با میانگین سنی ۱۴/۷±۶۵/۲ سال بودند. اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه از لحاظ سنی و

جنسی دیده نشد، به ترتیب (p=۰/۹۳۶) و (p=۰/۳۳۰). میزان MMP13 موجود در نمونه بزاق و سرم این افراد توسط تست الیزا (ELISA) تعیین شد که تفاوت بین دو گروه از لحاظ میزان MMP-13 در بزاق و سرم معنی دار بوده است (p<۰/۰۵) (جدول ۱). میزان MMP-13 موجود در بزاق و سرم هر دو گروه سالم و بیمار دارای ارتباطی معنی دار (p<۰/۰۰۱) بود و طبق محاسبات ضریب همبستگی پیرسون، r=۰/۹۰۵ اندازه‌گیری شد که نشانگر ارتباط مستقیم بصورت خطی است (نمودار ۱).

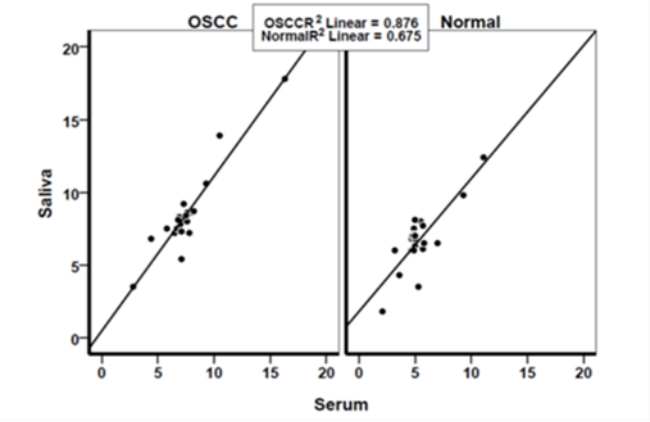
از منحنی ROC برای تعیین ارزش تشخیصی تست استفاده شد و سطح زیر منحنی با فاصله اطمینان ۹۵٪ ارائه گردید. نقطه برش (cut off point) برای MMP-13 بزاق و سرم به تفکیک بر اساس منحنی ROC محاسبه شد و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و نسبت های درست نمایی مثبت و منفی با فاصله اخباری ۹۵٪ گزارش گردید. با توجه به نمودار ۲، سطح زیر منحنی برای سرم ۰/۹–۰/۶۸، و برای بزاق ۰/۹–۰/۶۲ اندازه گیری شد که نشانگر ارزش تشخیصی "خوب" MMP-13 جهت تعیین وجود کارسینوم سلول سنگفرشی دهان می باشد (جدول ۲) و حساسیت و ویژگی به ترتیب ٪۸۸ و ٪۸۶ برای سرم، و ٪۸۸ و ٪۷۱ برای بزاق تعیین شد (نمودار ۲).

جدول ۱: مقایسه میزان MMP-13 موجود در سرم و بزاق بین گروه مبتلایان به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و گروه افرادسالم (ng/ml)

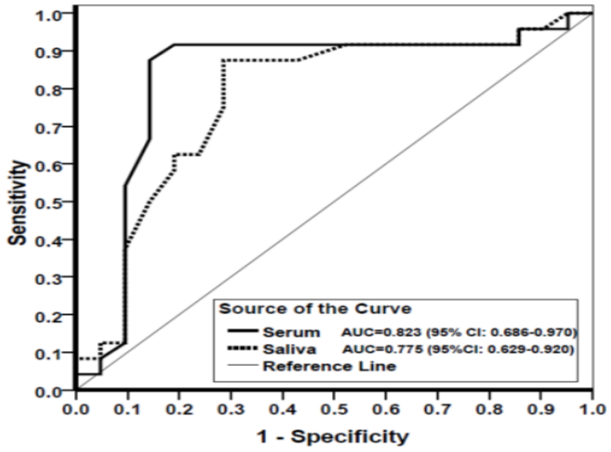
میزان MMP-13	کارسینوم سلول سنگفرشی دهان Mean±SD	سالم Mean±SD	P-value
سرم	۷/۴۷±۲/۳۶	۵/۳۹±۱/۹۰	۰/۰۰۲
بزاق	۸/۴۲±۲/۶۹	۶/۷۲±۲/۱۱	۰/۰۲۵

جدول ۲: میزان حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و نسبت های درست نمایی مثبت و منفی با فاصله اخباری ۹۵٪ در مورد MMP-13 بزاقی و سرمی افراد دارای کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

	سرم≤ ۶ با فاصله اطمینان ۹۵٪	بزاق≤ ۷/۲ با فاصله اطمینان ۹۵٪
حساسیت	٪۸۸ (٪۷۴–٪۱۰۰)	٪۸۸ (٪۷۴–٪۱۰۰)
ویژگی	٪۸۶ (٪۷۱–٪۱۰۰)	٪۷۱ (٪۵۲–٪۹۱)
ارزش اخباری مثبت	٪۸۸ (٪۷۴–٪۱۰۰)	٪۷۸ (٪۶۲–٪۹۳)
ارزش اخباری منفی	٪۸۶ (٪۷۱–٪۱۰۰)	٪۸۳ (٪۶۶–٪۱۰۰)
نسبت درست نمایی مثبت (LR^+)	۶/۱۳ (۲/۱۳–۱۷/۶۵)	۳/۰۶ (۱/۵۳–۶/۱۲)
نسبت درست نمایی منفی (LR^-)	۰/۱۵ (۰/۰۵–۰/۴۳)	۰/۱۷ (۰/۰۶–۰/۵۲)



نمودار ۱: رابطه میزان MMP-13 در بزاق و سرم افراد سالم و افراد دارای کارسینوم سلول سنگفرشی دهان



نمودار ۲ : منحنی راک جهت تعیین ارزش تشخیصی MMP-13 در بزاق و سرم افراد دارای کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان بروز MMP-13 هم در بزاق و هم در سرم افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC) نسبت به افراد سالم بسیار بالاست و این در توافق با برخی مطالعات (۱۳–۱۱) می باشد. در مطالعه حاضر، در ۹۰٪ نمونه های بزاق و سرم بیماران کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، افزایش میزان MMP-13 نسبت به میزان میانگین آن در گروه کنترل مشاهده شد. بروز بالای MMP-13 در نمونه های کارسینوم های سلول سنگفرشی دهان (OSCC)، نمایانگر نقش مهم این ماتریکس متالوپروتئیناز در تشخیص بروز این بیماری است. مطالعه Agha-Hosseini و همکاران نشان داد که ارتباط ضعیفی از نظر آماری میان میزان MMP-13 موجود در بزاق "غیر تحریکی" و سرم بیماران OSCC وجود دارد؛ این در حالیست که گفته شده بین این میزان در نمونه بزاق "تحریکی" و سرم هیچگونه ارتباطی وجود ندارد (۱۲). نتایج مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی داری را بین میزان MMP-13 موجود در بزاق "غیر تحریکی" و سرم افراد مبتلا به OSCC نشان داده است. در مطالعه حاضر، افزایش میانگین میزان MMP-13 هم در نمونه بزاق و هم سرم افراد بیمار در مقایسه با میانگین

گروه کنترل مشهود است. این درحالیست که میانگین افزایش این میزان در سرم بیشتر از میانگین افزایش آن در بزاق است. این موضوع نشان می دهد که سرم می تواند معیار معتبرتری جهت اندازه گیری افزایش MMP-13 در بیماران مبتلا به OSCC باشد.

Schiegnitz و همکاران بیان کردند که MMP-13 یک کلاژناز قوی است که به ندرت در بافت های نرمال وجود دارد، اما زمانیکه به turn over بالای ماتریکس خارج سلولی نیاز است (از جمله هنگام تهاجم موضعی یا گسترش توده‌های متاستاز یافته)، میزان این آنزیم در بافت بالا میرود. بررسی ها نشان داد که MMP-13 مستقیما توسط بافت سرطانی ترشح می شود، اما به طور غیرمستقیم به آنژیوژنز این بافت کمک می کند. مطالعه این گروه روی نمونه سرم ۸۱ بیمار OSCC و مقایسه میزان MMP-13 موجود در این نمونه ها با افراد سالم نشان داد که میزان MMP-13 در بیماران OSCC در مقایسه با میزان آن در افراد نرمال یا حتی ضایعات افزایش داشته است. اما این میزان از نظر آماری معنی دار نبوده است (۱۳).

مطالعه Choudhry و همکاران افزایش قابل توجه MMP13 را سرم بیماران OSCC نسبت به افراد سالم نشان داد. اما بیان کردند که تنها MMP12 می تواند برای OSCC یک تومور مارکر محسوب شود، چرا که سایر MMP ها از جمله MMP-13 دارای ارزش تشخیصی "متوسط" برای تعیین وجود OSCC هستند (۱۴). این در حالی است که Nosratizehi و همکاران MMP-13 را به عنوان یک تومور مارکر جهت تشخیص OSCC معرفی نمودند. این گروه با اندازه گیری میزان MMP-13 موجود در بزاق بیماران OSCC و مقایسه آن با افراد سالم بیان کردند که این میزان در گروه بیماران بطور قابل توجهی بیشتر از افراد سالم است. آنها بیان کردند که MMP-13 می تواند به عنوان یک تومور مارکر جهت تشخیص OSCC و همچنین تعیین پروگنوز و میزان مهاجم بودن تومور، مخصوصاً در مراحل بالاتر بیماری استفاده شود (۱۱). مطالعه Vincent-Chong و همکاران نشان دادند ارتباط قوی میان افزایش میزان پروتئین MMP-13 و وجود متاستاز به غدد لنفاوی، پیشرفت بیماری و سایز بزرگتر تومور وجود دارد (۱۵). در این مطالعه مشخص شد که MMP-13 می‌تواند بیومارکری جهت تعیین کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در بزاق و سرم با ارزش تشخیصی خوب باشد. از سوی دیگر، مطالعه Agha-Hosseini و همکاران، تفاوت معنی داری بین سرم و بزاق بیماران OSCC در stage 1,2 و stage 3,4 را نشان نداد (۱۲). همچنین مطالعه Schiegnitz و همکاران نیز ارتباط معنی داری را بین میزان MMP-13 و شدت متاستاز، عود، یا پروگنوز نشان نداد (۱۳). بطور کلی، هر دو مطالعه Agha-Hosseini و Schiegnitz نشان دادند که میزان MMP-13، مارکر مناسبی جهت تعیین درجه بیماری یا پروگنوز نمی‌باشد؛ در حالیکه Vincent-Chong و همکاران تاکید داشتند میزان MMP-13، تعیین کننده مستقل و بسیار قوی جهت تعیین پروگنوز بیماری است. در مطالعه Vincent-Chong و همکاران، ۹۵/۵٪ نمونه بافت بیماران OSCC، افزایش بروز ژن MMP-13 را نشان دادند. همچنین تفاوت میزان پروتئین MMP-13 در اپی تلیوم نرمال و OSCC، از نظر آماری معنی دار بوده است (۱۵).

مطالعه Marcos و همکاران نیز نشان داد که وجود میزان بالای MMP-13 در سرم بیماران کارسینوم سلول سنگفرشی، با احتمال وجود متاستاز به غدد لنفاوی وابسته است. آنها حساسیت MMP-13 را به عنوان تومور مارکر، ۷۶٪ و ویژگی آن را ۱۰۰٪ تعیین کردند (۱۶). مطالعه Marcos و همکاران، میزان MMP-13 موجود در سرم جهت تعیین وجود OSCC را دارای حساسیت کمتر از مطالعه حاضر، اما دارای ویژگی ۱۰۰٪ تعیین کردند (۱۶). مطالعه Mishev و همکاران نیز بیان کردند که MMP-13 دارای ارزش تشخیصی "خوب" جهت تعیین بیماری OSCC می‌باشد، در حالیکه سایر MMP ها، ازجمله MMP-9 و MMP-2 این ویژگی را ندارند (۷). در مطالعه حاضر، اندازه گیری های سطح زیر منحنی با فاصله اطمینان ۹۵٪ نشان داد که میزان MMP-13 موجود در بزاق و سرم دارای ارزش تشخیصی "خوب" جهت تعیین وجود OSCC می باشد. همچنین حساسیت و ویژگی این تست، به ترتیب ۸۸٪ و ۸۶٪ برای سرم، و ۸۸٪ و ۷۱٪ برای بزاق اندازه‌گیری شده است.

با توجه به تفاوت معنی دار میزان MMP-13 موجود در بزاق و سرم افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی در مقایسه با افراد سالم، به نظر می رسد که این آنزیم می تواند معیار تشخیصی کمک کننده ای برای تعیین وجود این بیماری محسوب شود. با توجه به نقطه برش (cut off point) اندازه گیری شده در این مطالعه، این تست دارای ارزش تشخیصی "خوب" می باشد، و حساسیت و ویژگی به ترتیب ۸۸٪ و ۸۶٪ برای سرم، و ۸۸٪ و ۷۱٪ برای بزاق تعیین شد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و کلیه همکارانی که در انجام این پروژه ما را یاری کرده اند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

Diagnostic Value of Serum and Saliva Matrix Metalloproteinase13 (MMP13) in Oral Squamous Cell Carcinoma

T. Ghanbarnia (DDS)[1], M. Seyedmajidi (DDS,MS)[•2], M. Mehryary (DDS,MS)[3], A. Bijani (MD)[4], M. Pouramir (PhD)[5], R. Foroughi (DDS,MS)[6]

1.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
2. Dental Materials Research Center,Health Research Institue, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
3.Oral Health Research Center, Health Research Institue, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
4. Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institue, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
5.Cellular & Molecular Biology Research Center, Health Research Institue, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
6.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 39-44
Received: Jun 17th 2019, Revised: Oct 1st 2019, Accepted: Oct 19th 2019.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of enzymes responsible for extracellular matrix breakdown. Increased activity of type 13 is involved in invasion of oral squamous cell carcinoma. This study was performed to compare the level of matrix metalloproteinase13 (MMP13) in saliva and serum of patients with oral squamous cell carcinoma and healthy controls.

METHODS: In this experimental in vitro study, 24 saliva and 24 serum samples were collected from patients with primary oral squamous cell carcinoma after histopathologic confirmation, whereas 21 saliva samples and 21 serum samples were collected from healthy subjects with mucosal health confirmation. Clinical examination was done for MMP-13 levels in saliva and serum, and the results were compared by ELISA.

FINDINGS: MMP-13 levels in serum (7.47±2.36) and saliva (8.42±2.69) of patients with oral squamous cell carcinoma compared to healthy subjects increased respectively by 5.39±1.90 and 6.72±2.11 (P= 0.002 and P= 0.025, respectively). The levels of MMP13 in saliva and serum to determine the existence of oral squamous cell carcinoma has a "good" diagnostic value, with sensitivity and specificity of 88% and 86% respectively for serum, and 88% and 71% respectively for saliva.

CONCLUSION: According to the results of this study, the levels of MMP13 in saliva and serum of patients with oral squamous cell carcinoma was higher than in healthy individuals and this biomarker had good diagnostic value in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma.

KEY WORDS: *Oral squamous cell carcinoma, Matrix metalloproteinase 13, Saliva, Serum*.

Please cite this article as follows:

Ghanbarnia T, Seyedmajidi M, Mehryary M, Bijani A, Pouramir M, Foroughi R. Diagnostic Value of Serum and Saliva Matrix , Metalloproteinase13 (MMP13) in Oral Squamous Cell Carcinoma. J Babol Univ Med Sci. 2020;22: 39-44.

•Corresonding Author: M. Seyedmajidi (DDS,MS)
Address: Dental Materials Research Centre, Health Research Institue, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
Tel: +98 11 32291408
E-mail: ms_majidi79@yahoo.com

References

1. Epstein J, Elad S. Oral and Oropharyngeal Cancer. In: Glick M, Editor. Burket`s oral medicine, 12nd ed. USA: People's Medical Publishing House; 2015.p. 173-200.
2. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol. 2009;20(3):556-63.
3. Yakob M, Fuentes L, Wang MB, Abemayor E, Wong DTW. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma–current state and recent advances. Curr Oral Health Rep. 2014;1(2):133-41.
4. Pérez-Ortuño R, Martínez-Sánchez JM, Fu M, Ballbè M, Quirós N, Fernandez E, et al. Assessment of tobacco specific nitrosamines (TSNAs) in oral fluid as biomarkers of cancer risk: A population-based study. Environ Res. 2016;151:635-41.
5. Oliveira MLC, Wagner VP, Sant'ana Filho M, Carrard VC, Hugo FN, Martins MD. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. Braz Oral Res. 2015;29(1):1-8.
6. Saxena S, Sankhla B, Sundaragiri KS, Bhargava A. A Review of Salivary Biomarker: A Tool for Early Oral Cancer Diagnosis. Adv Biomed Res. 2017;6:90.
7. Mishev G, Deliverska E, Hlushchuk R, Velinov N, Aebersold D, Weinstein F, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase in oral squamous cell carcinoma. Biotechnol Biotechnol Equip. 2014;28(6):1138-49.
8. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. Oral Dis. 2004;10(6):311-8.
9. Pires FR, Ramos AB, Olivera JB, Tavares AS, Luz PS, Santos TC. Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single Oral Pathology service during an 8-year period. J Appl Oral Sci. 2013;21(5):460-7.
10. Lukkaa H. Salivary gland cancer in Finland: incidence, histological distribution, outcome and prognostic factors [Medical Thesis]. Finland: Turun Yliopisto University of Turku; 2010.p. 1-84. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/097b/acbd8efd81d7217b4818890295aecc84641f.pdf?_ga=2.213593238.302755169.1577610750-835818110.1575699396
11. Nosratzehi T, Alijani E, Moodi M. Salivary MMP-1, MMP-2, MMP-3, and MMP-13 levels in patients with oral lichen planus and squamous cell carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(7):1947-51.
12. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I. Serum and saliva collagenase-3 (MMP-13) in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. Med J Islam Repub Iran. 2015;29:218.
13. Schiegnitz E, Kämmerer PW, Schön H, Gülle Ch, Berres M, Sagheb K, et al. The matrix metalloproteinase and insulin-like growth factor system in oral cancer – a prospective clinical study. Onco Targets Ther. 2017;10:5099-5105.
14. Choudhry N, Sarmad S,Waheed NA, Gondal A.J. Estimation of serum matrix metalloproteinases among patients of oral squamous cell carcinoma. Pak J Med Sci. 2019;35(1):252-6.
15. Vincent-Chong VK, Salahshourfar I, Karen-Ng LP, Siow MY, Kallarakkal TG, Ramanathan A, et al. Overexpression of MMP13 is associated with clinical outcome and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. Sci World J. 2014;2014:897523.
16. Marcos CA, Martinez DA, de Los Toyos JR, Domínguez Iglesias F, Hermsen M, Guervós MA, et al. The usefulness of new serum tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryng Head Neck. 2009;140(3):375-80.