

Original Article

The Evaluation of the Level of C3 and C4 Complements in Unstimulated Saliva of Patients with Oral Lichen Planus

Bitā Rohani¹ , Mohammad-Hossein Mirzaii-Dizgah^{2*} , Iraj Mirzaii-Dizgah³ 

¹Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

²Student Research Committee, School of Dentistry, AJA University of Medical Sciences; Tehran, Iran.

³Department of Physiology, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding Author: Mohammad-Hossein Mirzaii-Dizgah; Student Research Committee, School of Dentistry, AJA University of Medical Sciences; Tehran, Iran.

Email: m.mashein@yahoo.com

Received: 30 Apr, 2020
Accepted: 2 Jun, 2020

Abstract

Background and Objectives: Deficiency in the complement system can lead to some autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus. The purpose of this study was to investigate the levels of C3 and C4 complements in unstimulated saliva of individuals with oral lichen planus (OLP) and healthy subjects.

Methods: In this case-control study, 31 healthy individuals and 31 patients with OLP entered the study. The values of C3 and C4, were measured using immunoturbidimetric method, and statistical analysis of data was carried out by t- and ROC tests.

Results: The mean concentrations of C3 and C4 in unstimulated saliva in patients with OLP, were significantly lower than the control group. The C4 cut-off point was obtained to distinguish patients from healthy individuals, 0.78 mg/dL with a sensitivity of 76 and a specificity of 55.

Conclusion: The levels of C3 and C4 complement proteins were low in OLP. Therefore, it seems that these complements are involved in the pathogenesis of OLP and may be considered as potential biological markers for the diagnosis of OLP.

Keywords: Complement C3; Complement C4; Lichen planus, Oral; Saliva.

DOI: 10.29252/qums.14.3.19

بررسی میزان پروتئین‌های C3 و C4 کمپلمان در بزاق غیرتحریکی بیماران مبتلابه لیکن پلان دهانی

بی‌تا روحانی^۱، محمدحسین میرزایی دیزگاه^{۲*}، ایرج میرزایی دیزگاه^۳

چکیده

زمینه و هدف: نقص در سیستم کمپلمان باعث بروز برخی از بیماری‌های خودایمنی مثل سیستمیک لوپوس اریتماتوز می‌شود. هدف این مطالعه بررسی میزان پروتئین‌های C3 و C4 کمپلمان در بزاق غیرتحریکی افراد مبتلابه لیکن پلان دهانی و افراد سالم است.

روش بررسی: در مطالعه‌ی مورد شاهدهی ۳۱ فرد سالم و ۳۱ بیمار مبتلابه لیکن پلان دهانی وارد مطالعه شدند. مقدار C3 و C4 با استفاده از روش ایمونوتوربیدیمتری اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t و ROC انجام شد.

یافته‌ها: میانگین غلظت C3 و C4 در بزاق غیرتحریکی بیماران مبتلابه لیکن پلان دهانی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. نقطه‌ی برش C4 برای تشخیص بیماران از افراد سالم ۰/۷۸ میلی‌گرم در دسی لیتر با حساسیت ۷۶ و اختصاصیت ۵۵ به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: میزان پروتئین‌های C3 و C4 کمپلمان در لیکن پلان دهانی کم بود؛ بنابراین، به نظر می‌رسد پروتئین‌های کمپلمانی فوق در پاتوژنز لیکن پلان دهانی دخیل باشند و شاید بتوان به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص لیکن پلان دهانی در نظر گرفت.

کلیدواژه‌ها: کمپلمان C3؛ کمپلمان C4؛ لیکن پلان دهانی؛ بزاق.

^۱گروه بیماری‌های دهان فک و صورت، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

^۳گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

محمدحسین میرزایی دیزگاه؛
کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

m.mashein@yahoo.com

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۰۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۱۳

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Rohani B, Mirzaii-Dizgah MH, Mirzaii-Dizgah I. The Evaluation of the Level of C3 and C4 Complements in Unstimulated Saliva of Patients with Oral Lichen Planus. Qom Univ Med Sci J 2020;14(3):19-25. [Full Text in Persian]

مقدمه

لیکن پلان دهانی (OLP) نوعی بیماری مزمن و التهابی مخاطی است (۱). شیوع آن حدود ۰/۱ تا ۴ درصد در افراد بزرگسال است (۲). انواع مختلفی از OLP وجود دارد که بعد از رتیکولر، نوع اروزیو آن رایج‌ترین فرم است (۳). در بروز لیکن پلان دهانی علاوه بر زمینه‌ی ژنتیکی، عوامل محیطی نیز دخالت دارد. اگرچه علت آن ناشناخته است، اختلالات سیستم ایمنی سلولی نقشی اساسی در شروع و تداوم OLP دارد (۴). پروتئین‌های سیستم کمپلمان جزء پروتئین‌های سیستم ایمنی خون هستند که در التهاب و سیستم دفاعی میزبان دخیل‌اند. این پروتئین‌ها نقش مهمی در فعال‌سازی ماست سل‌ها و ماکروفاژها دارند. سیستم کمپلمان از ۹ پروتئین اصلی تشکیل شده که مهم‌ترین آن C3 است که فراوان‌ترین پروتئین کمپلمان در پلازما محسوب می‌شود (۵). این پروتئین نقش مهمی در اپسونیزاسیون دارد. C4 یکی دیگر از اجزای این سیستم است که می‌تواند همراه با C3 فعال شود و در نتیجه با تشکیل منافذ روی غشای سلول هدف، باعث لیز آن شود (۶).

مطالعات نشان داده‌اند نقص در سیستم کمپلمان به بیماری‌های مختلف خودایمنی منجر می‌شود؛ برای مثال، بین کمبود C4 و بیماری سیستمیک لوپوس اریتماتوز ارتباط معنی‌داری وجود دارد. همچنین C3 در غشای پایه‌ی بافت پوششی لیکن پلان درگیر می‌شود (۷). بیشتر مطالعات نشان داده‌اند سطح C3 و C4 در سرم بیماران مبتلابه OLP پایین‌تر از حد معمول است (۸-۱۰). اغلب تظاهرات بالینی OLP مشابه انواع دیگر بیماری‌های وزیکولوبول است؛ بنابراین، بیوپسی ضایعه برای تشخیص قطعی لازم است (۱۱). اخیراً مشخص شده است رسوب C3 با الگوهای گرانولی و خطی یکی از رایج‌ترین تظاهرات در بیوپسی OLP است؛ بنابراین، ممکن است از C3 و C4 برای تشخیص OLP استفاده شود (۱۲).

بزاق همانند دیگر مایعات بدن مثل سرم، می‌تواند برای تشخیص و ارزیابی پیشرفت بیماری استفاده شود. بزاق نوعی مایع بیولوژیک است که به راحتی، بدون تهاجم و بدون ایجاد استرس در دسترس است و می‌تواند بدون ایجاد مزاحمت برای بیمار جمع شود (۱۳-۱۶). می‌توان از بزاق برای تشخیص سریع طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها استفاده کرد (۱۷-۱۹)؛ بنابراین، بررسی بزاق

موردتوجه محققان بوده است و می‌تواند در تشخیص یا ارزیابی پیشرفت بیماری کمک کند (۲۰،۲۱). هدف از این مطالعه مقایسه‌ی سطح پروتئین‌های C3 و C4 کمپلمان در بزاق غیرتحریکی بین بیماران OLP و افراد سالم است.

روش بررسی

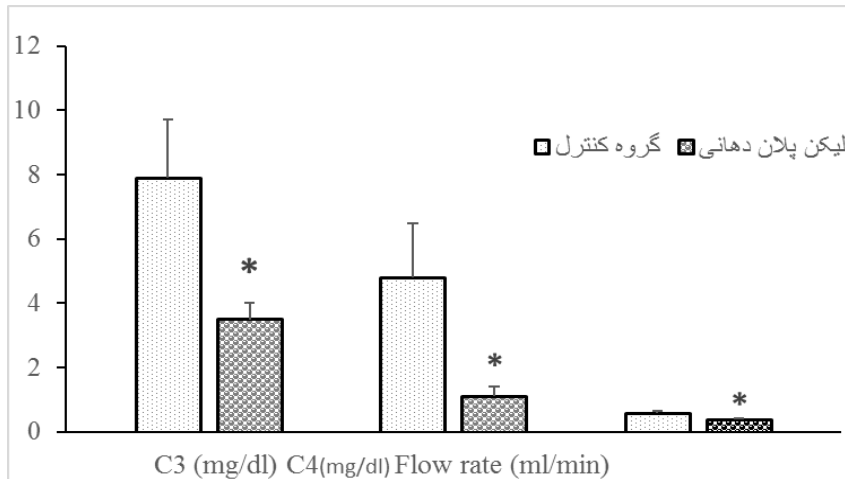
در این مطالعه ۳۱ فرد مبتلابه OLP نوع اروزیو (سن: $10/5 \pm 46/8$ سال؛ ۱۱ مرد و ۲۰ زن) و ۳۱ فرد سالم (سن $7/54 \pm 45/3$ ؛ ۸ مرد و ۲۳ زن) مراجعه‌کننده به بخش بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده‌ی دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۹۸ بررسی شدند. همه بیماران رضایت‌نامه‌ی آگاهانه کتبی را پر کردند و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آجا پروتکل مطالعه را تصویب کرد (IR.AJAUMS.REC.1398.254). این پژوهش مطابق با اصول بیان‌شده در اعلامیه‌ی هلسینکی انجام شد. تشخیص OLP اروزیو بر اساس معاینه‌ی بالینی و بافت‌شناسی مطابق با معیارهای تشخیصی سازمان بهداشت جهانی برای OLP انجام شد (۲۲). تمام بیماران علامت‌دار بودند و درجاتی درد داشتند. بیوپسی در تمام موارد OLP انجام شد. در هر دو گروه مورد و شاهد معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: واکنش‌های لیکنوئیدی به داروها، بارداری، شیردهی و هر بیماری موضعی یا سیستمیکی مانند دیابت، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری کلیوی.

تمام شرکت‌کنندگان رژیم غذایی معمول داشتند و قبل از پذیرش تحت هیچ‌گونه درمانی نبودند. نمونه‌های بزاقی در معاینه‌ی اولیه جمع‌آوری شد. نمونه‌های بزاق بین ساعت ۱۰ تا ۱۲ صبح گرفته شد. برای جمع‌آوری نمونه‌های بزاق غیرتحریکی، از شرکت‌کنندگان خواسته شد ۹۰ دقیقه قبل از نمونه‌گیری از خوردن و آشامیدن خودداری کنند. ابتدا از بیماران خواسته شد بزاق خود را بلع کنند، سر خود را به جلو خم کنند و سپس با چشم باز و با حداقل حرکت سر و بدن، بزاق خود را داخل لوله‌ی فالکون درجه‌بندی‌شده بریزند. نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع رویی بزاق در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد در فریزر ذخیره شد. برای محاسبه‌ی میزان جریان بزاق، حجم بزاق بر مدت جمع‌آوری بزاق تقسیم شد.

یافته‌ها

در این مطالعه‌ی مورد شاهدهی ۳۱ بیمار مبتلابه لیکن پلان دهانی نوع اروزیو به‌عنوان گروه مورد و ۳۱ فرد سالم به‌عنوان شاهد بررسی شدند. از نظر سن و جنس بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. نواحی درگیر در بیماران OLP، مخاط بوکال و وستیبول (۱۸ نفر)، زبان (۷ نفر) و لثه (۶ نفر) بود. غلظت C3 بزاق غیرتحریکی در OLP از گروه کنترل کمتر بود ($P=0/024$)؛ نمودار ۱). همچنین غلظت C4 در OLP نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($P=0/004$)؛ نمودار ۱). میزان جریان بزاق نیز در OLP نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($P=0/003$)؛ نمودار ۱).

نمودار ۱. مقایسه‌ی میانگین میزان C3 و C4 بزاق غیرتحریکی و میزان جریان بزاق بیماران مبتلابه لیکن پلان دهانی با افراد سالم



نمای خاص رسوب C3 در غشای پایه ویژگی برجسته‌ای در تشخیص OLP است (۱۲). مطالعات قبلی با قاطعیت دلایلی بر دخالت ایمنی ذاتی در ارتباط با پاتوژنز بیماری لیکن پلان دهانی ارائه نداده‌اند (۲۳). گزارش‌ها در این زمینه ضدونقیض است (۲۴)؛ بنابراین، ما در این مطالعه سطح C3 و C4 بزاق غیرتحریکی را در افراد مبتلابه OLP و افراد سالم بررسی کردیم و دریافتیم مقدار آن‌ها در بیماران OLP در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است که با نتایج برخی مطالعات همخوانی دارد (۲۳). هرچند در مطالعه‌ی دیگری، سطح C3 بزاق غیرتحریکی در گروه OLP بیشتر از افراد سالم بوده است (۲۵). نشان داده شده است که C3 و C4 در غشای پایه و اجسام کلوئیدی پوست بیماران مبتلابه OLP وجود دارد (۲۶).

غلظت C3 و C4 با استفاده از روش ایمونوتوریدیمتری و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (پارس آزمون، کرج، ایران) اندازه‌گیری شد. ارزیابی تفاوت بین گروه‌ها با آزمون تی مستقل انجام شد. تجزیه و تحلیل ویژگی عامل گیرنده (ROC) برای تعیین نقطه‌ی برش C3 و C4 برای تشخیص OLP از افراد سالم استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. $P<0/05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

نتایج تجزیه و تحلیل ROC نشان داد کاهش بزاق غیرتحریکی C4، اما نه C3، می‌تواند برای تشخیص بیماران OLP از کنترل استفاده شود. نقطه‌ی برش (Cutoff) C4 بزاق غیرتحریکی ۰/۷۸ میلی‌گرم در دسی لیتر با حساسیت ۷۶ درصد و اختصاصیت ۵۵ درصد با سطح زیر منحنی ۰/۷۶۴ و سطح معنی‌داری ۰/۰۰۲ برای تفکیک بیماران از افراد کنترل به‌دست آمد. نقطه‌ی برش کمپلمان C4 معنی‌دار نبود ($P=0/139$)؛ بنابراین، نمی‌تواند برای تشخیص بیماران از افراد سالم استفاده شود.

بحث

سیستم کمپلمان بخش مهمی از سیستم ایمنی است که در ازبین بردن پاتوژن‌ها به آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های فاگوسیت کمک می‌کند. C3 فراوان‌ترین پروتئین کمپلمان در پلاسماست (۵).

در این مطالعه مخاط باکال متداول‌ترین محل درگیری در بیماران مبتلابه لیکن پلان دهانی بود که مطابق با نتایج مطالعات قبلی است (۳۰). میزان جریان بزاق در بیماران OLP نسبت به افراد سالم کمتر بود که مطابق با نتایج دیگر مطالعات است (۳۱،۳۲). این نشان می‌دهد که بیماران OLP ممکن است احساس خشکی دهان داشته باشند.

نتیجه‌گیری

سطح پروتئین‌های C3 و C4 کمپلمان در OLP کاهش می‌یابد؛ بنابراین، ممکن است در پاتوژنز OLP دخیل باشند و می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای نوع اروزو OLP در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه‌ی دکترای عمومی دندان‌پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی ارتش گرفته شده است. بدین‌وسیله از دانشگاه علوم پزشکی ارتش به‌دلیل حمایت‌های مالی تقدیر و تشکر می‌شود.

همچنین C3 و C4 در اجسام کلونیدی یا اطراف آن در بیماران مبتلابه لیکن پلان مصرف می‌شود (۲۷)؛ بنابراین، به نظر می‌رسد غلظت کمتر C3 و C4 در بزاق بیماران در این مطالعه با افزایش مصرف C3 و C4 قابل توجیه باشد (۲۸).

پروتئین‌های C3 و C4 موجود در بزاق می‌توانند از خون منشأ بگیرند یا به‌صورت موضعی سنتز شوند. محل تولید موضعی پروتئین‌های کمپلمان در حفره‌ی دهان ناشناخته است. سلول‌های اپیتلیال در غدد بزاقی به‌عنوان محل بالقوه‌ی بیوسنتز این پروتئین‌ها مطرح هستند (۲۹).

در مطالعه‌ی حاضر ما از تحلیل ROC برای ارزیابی اهمیت تشخیصی میزان C3 و C4 بزاق غیرتحریکی در تشخیص بیماران OLP و داوطلبان سالم استفاده کردیم و نتایج نشان داد بیان کم آن‌ها به‌ویژه C4 می‌تواند به‌عنوان روش تشخیصی استفاده شود. فرض بر این است که C3 و C4 ممکن است در پاتوژنز OLP دخیل باشند. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد C3 و C4 بزاقی ممکن است نشانگر مفیدی برای تشخیص OLP باشد.

References:

- Mittal N, Shankari GM, Palaskar S. Role of angiogenesis in the pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16(1):45-8. PMID: 22438642
- Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X, et al. Global prevalence and incidence estimates of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; In Press. PMID: 31895418
- Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38(4):370-7. PMID: 10922170
- Rodríguez-Núñez I, Blanco-Carrión A, García AG, Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(2):180-8. PMID: 11174595
- Janssen BJ, Huizinga EG, Raaijmakers HC, Roos A, Daha MR, Nilsson-Ekdahl K, et al. Structures of complement component C3 provide insights into the function and evolution of immunity. *Nature* 2005;437(7058):505-11. PMID: 16177781
- Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer. *J Clin Invest* 2017;127(3):780-9. PMID: 28248200
- Abbas AK, Lichtman AH, Philai S. Cellular and molecular immunology. New York: Elsevier Saunders; 2007. Link

8. Sun A, Wu YC, Liang LC, Kwan HW. Serum immunoglobulins, complements and circulating immune complexes in oral lichen planus. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1986;19(1):46-51. PMID: 3816355
9. Luo L, Shu M, Li S, Cai Y. Expression of soluble programmed death-1, soluble programmed death ligand 1 proteins and immune status in patients with oral lichen planus. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2015;50(10):585-9. PMID: 26757624
10. Huang Y, Zhou S, Cai Y. Expression of interleukin-12 and interleukin-27 proteins and immune status in serum of patients with oral lichen planus. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2016;34(2):140-4. PMID: 27337921
11. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of oral and maxillofacial pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(3):332-54. PMID: 27401683
12. Buajeeb W, Okuma N, Thanakun S, Laothumthut T. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *J Clin Diagn Res* 2015;9(8):ZC34-7. PMID: 26436043
13. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mirjalili N. Relationship of stimulated whole saliva cortisol level with the severity of a feeling of dry mouth in menopausal women. *Gerodontology* 2012;29(1):43-7. PMID: 20636476
14. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mirjalili N. Relationship of unstimulated saliva cortisol level with severity of oral dryness feeling in menopausal women. *Aust Dent J* 2011;56(2):171-4. PMID: 21623809
15. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moosavi MS. Relationship of lumbar spine bone mineral density and oral dryness feeling in menopause. *Menopause* 2011;18(6):625-8. PMID: 21358351
16. Agha-Hosseini F, Mohebbian M, Sarookani MR, Harirchi I, Mirzaii-Dizgah I. Comparative evaluation of EGF in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Acta Med Iran* 2015;53(8):471-5. PMID: 26545991
17. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Dis* 2013;19(2):180-4. PMID: 22834943
18. Mominzadeh M, Mirzaii-Dizgah I, Mirzaii-Dizgah MR, Mirzaii-Dizgah MH. Stimulated saliva aminotransaminase alteration after experiencing acute hypoxia training. *Air Med J* 2014;33(4):157-60. PMID: 25049186
19. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics-current views and directions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017;242(5):459-72. PMID: 27903834
20. Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc* 2002;68(3):170-4. PMID: 11911813
21. Mirzaii-Dizgah MH, Mirzaii-Dizgah MR, Mirzaii-Dizgah I. Serum and saliva total tau protein as a marker for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2020;135:109476. PMID: 31733529
22. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32(9):507-12. PMID: 12969224
23. Popovska M, Minovska A, Radojkova-Nikolovska V, Muratovska I, Kapuševska B, Aleksova P, et al. Salivary humoral changes in oral lichen planus in bullous lichen planus. *Acta Stomatol Naissi* 2015;31(72):1493-503. Link
24. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(7):E310-4. PMID: 19300362
25. Talungchit S, Buajeeb W, Lerdtripop C, Surarit R, Chairatvit K, Roytrakul S, et al. Putative salivary protein biomarkers for the diagnosis of oral lichen planus: a case-control study. *BMC Oral Health* 2018;18(1):42. PMID: 29534707

26. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Dermatol* 2015;60(3):222-9. PMID: 26120146
27. de la Faille-Kuyper EH, de la Faille HB. An immunofluorescence study of lichen planus. *Br J Dermatol* 1974;90(4):365-71. PMID: 4596065
28. Romi F, Kristoffersen EK, Aarli JA, Gilhus NE. The role of complement in myasthenia gravis: serological evidence of complement consumption in vivo. *J Neuroimmunol* 2005;158(1-2):191-4. PMID: 15589053
29. Andoh A, Fujiyama Y, Kimura T, Uchihara H, Sakumoto H, Okabe H, et al. Molecular characterization of complement components (C3, C4, and factor B) in human saliva. *J Clin Immunol* 1997;17(5):404-7. PMID: 9327340
30. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus-differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc* 2018;117(9):756-65. PMID: 29472048
31. Agha-Hosseini F, Imanpour M, Mirzaii-Dizgah I, Moosavi MS. Mucin 5B in saliva and serum of patients with oral lichen planus. *Sci Rep* 2017;7(1):12060. PMID: 28935947
32. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mohebbian M, Sarookani MR. Vascular endothelial growth factor in serum and saliva of oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma patients. *J Kerman Univ Med Sci* 2018;25(1):27-33. Link