بیومارکرهای بزاقی در تشخیص بیماری‌های عصبی

● دکتر حبیب ضیغمی

استاد علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

zeighami@zums.ac.ir

● کیمیا شفیعی

کارشناسی ارشد میکروب شناسی موادغذایی، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

● فاطمه قاسمی منش

کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

❑ چکیده

بزاق به عنوان مایع زیستی در دسترس و غنی از ترکیبات بیوشیمیایی، مولکولی و پروتئینی عمل می‌کند که از طریق سدهای خونی-بزاقی و سیستم عصبی خودمختار به این محیط منتقل می‌شوند و آن را به «آینه بیولوژیکی» غیرتهاجمی برای پایش سیستم عصبی مرکزی و جایگزینی مایع مغزی-نخاعی (CSF) تبدیل می‌سازد. در این مقاله مروری، با جستجو در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar، Scopus و ScienceDirect، از ۸۹ مقاله سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵، تعداد ۷۷ مقاله بر اساس کلید واژه‌ها انتخاب شد و مطالعات نشان داد که پروتئین‌های عصبی اختصاصی مانند α-synuclein، β-amyloid، Tau، Huntingtin و MBP، متابولیت ها، سایتوکاین ها (IL-6 ، TNF-α)، انتقال دهنده‌های عصبی و RNAهای کوچک بزاقی، تغییرات پاتولوژیک تخریب عصبی، التهاب و استرس را در بیماری‌هایی چون پارکینسون، آلزایمر، سکته مغزی ایسکمیک، هانتینگتون، مولتیپل اسکلروزیس (MS) و اختلالات اضطراب/استرس به دقت منعکس می‌کنند. بیومارکرهایی نظیر الیگومرهای α synuclein در پارکینسون، Aβ42/p-Tau در آلزایمر، سایتوکاین‌های التهابی در سکته، MHTT/BDNF در هانتینگتون، IgA/FLC/sHLA-II در MS و کورتیزول -α/آمیلاز در اختلالات روانی، همبستگی معناداری با سطوح CSF یا شاخص‌های بالینی داشته و قابلیت تشخیص پیش بالینی، پایش پیشرفت و تمایز اختلالات را با دقت بالا AUC > ۰.۸۵ ارائه می‌دهند، در حالی که miRNAهای بزاقی پایداری و نقش تنظیمی در بقای نورونی را تضمین می‌کنند. بزاق شناسی با فناوری‌های Omics، نانو و AI، غربالگری گسترده، پایش درمان و تشخیص زود هنگام را ممکن ساخته و پایه روش‌های تشخیصی دقیق، کم هزینه و کاربردی در پزشکی شخصی سازی شده آینده را فراهم می‌آورد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

کلمات کلیدی: تشخیص آزمایشگاهی، نشانگر زیستی، بزاق، بیماری‌های عصبی

❑ مقدمه

بیماری‌های عصبی نظیر پارکینسون، آلزایمر، سکته مغزی ایسکمیک، هانتینگتون، مولتیپل اسکلروزیس (MS) و اختلالات اضطراب و استرس، چالش‌های عمده سلامت عمومی جهانی هستند (۱) که با تخریب پیشرونده نورون‌ها مانند Substantia nigra در پارکینسون، پلاک‌های βA/Tau در آلزایمر، انسداد عروقی در سکته، گسترش CAG در هانتینگتون، دمیلیناسیون در (MS و اختلالات حرکتی، شناختی، التهابی و عاطفی) استرس HPA محور در اضطراب همراه‌اند و بار بیماری سنگینی ایجاد می‌کنند (۲،۳)، تشخیص زود هنگام این بیماری‌ها حیاتی است، زیرا مداخله به موقع پیشرفت را کند، ناتوانی را کاهش و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد، اما روش‌های فعلی مانندDaTscan/PET/MRI در پارکینسون، CSF/PET در آلزایمر، CT/MRI در سکته، MRI در MS، مصاحبه بالینی در اضطراب اغلب تهاجمی، پرهزینه و وابسته به علائم پیشرفته بالینی باقی مانده‌اند (۴،۵)، بیومارکرهای بزاقی به عنوان جایگزین غیرتهاجمی، سریع و مقرون به صرفه ظاهر شده‌اند که با جمع آوری آسان بزاق، پروتئین‌ها(۶) ، Aβ42، MHTT، متابولیت ها ،کورتیزول (۷)، BDNF، سایتوکاین ها مانند IL-6 وTNF-α و microRNAها را اندازه‌گیری کرده و تغییرات بیوشیمیایی مغز را منعکس می‌سازند، با حساسیت و اختصاصیت بالا در تشخیص اولیه همه این بیماری‌ها (۸)، این بیومارکرها پتانسیل ادغام با نانوفناوری ها، بیوسنسورها و AI را برای غربالگری گسترده دارند و پارادایم تشخیصی را از تصویر برداری پیچیده به تست‌های خانگی سوق می‌دهند، مانند Syn-One Test در پارکینسون (۹)، یا نسبت TNF-α/IL-10 در سکته (۱۰)، مطالعات سیستماتیک اخیر سطوح تغییر یافته α-synuclein/DJ-1در پارکینسون (۱۱)، β-amyloid/tau/lactoferrin در آلزایمر (۱۲)، سایتوکاین‌های التهابی در سکته، Huntingtin/IL6 در هانتینگتون (۱۳)، IgA/FLC در (۱۴) MS و کورتیزولsAA /در اضطراب/استرس (۷) را به عنوان بیومارکرهای برجسته با دقت تشخیصی بیش از ۸۰ درصد تأیید کرده‌اند و افق جدیدی در مدیریت نورولوژیک می‌گشایند.

❑ بیومارکرهای بزاقی در تشخیص پارکینسون

بیماری پارکینسون، شایع‌ترین اختلال حرکتی نورودژنراتیو، با علائمی مانند لرزش استراحتی، سفتی عضلانی، برادی کینزی و اختلال تعادل شناخته می‌شود که ناشی از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در Substantia nigra است (۱۵،۱۶). روش‌های تشخیص فعلی عمدتاً بالینی هستند و شامل معاینه عصبی توسط متخصص مغز و اعصاب، بررسی تاریخچه پزشکی و تست‌های تصویر برداری مانند DaTscan (اسکن SPECT برای ارزیابی حمل‌کننده‌های دوپامین)، MRI برای رد سایر Pathologies، پت اسکن برای متابولیسم گلوکز و دوپامین و نوار مغز (EEG) برای ارزیابی امواج مغزی در مراحل اولیه می‌شوند (۱۷)؛ با این حال، این روش‌ها حساسیت پایینی در مراحل پیش بالینی دارند و اغلب تاخیری ۱۰-۵ ساله در تشخیص ایجاد می‌کنند (۱۸)، بیومارکرهای بزاقی به دو دسته اصلی پروتئین‌های تجمعی و آنزیم‌های اکسیداتیو تقسیم می‌شوند: نخست، الیگومرهای α-synuclein (o-α-syn)که پروتئین اصلی Lewy bodies هستند، در بزاق بیماران پارکینسون به طور قابل توجهی افزایش یافته و با ELISA یا RT-QuIC اندازه گیری می‌شوند، با AUC تشخیصی ۰.۹۳ و حساسیت ۸۷ درصد (۶،۱۹) ؛ این بیومارکر با رسوبات فسفریله α-syn p-S129 در پوست همبستگی دارد و نشان دهنده درگیری فیبرهای اتونوم غدد بزاقی است (۶). دوم، Heme oxygenase-1 (HO-1) به عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو، سطوح بالاتری در بزاق PD نشان می‌دهد و AUC= ۰.۸۵ برای تشخیص دارد، در حالی که متابولیت‌هایی مانند DJ-1 و نورآدرنالین نیز کاهش یافته‌اند (۲۰،۲۱)، امروزه، این بیومارکرها در مطالعات بالینی مانند Syn-One Test با دقت ۹۳ درصدی برای Synucleinopathies تأیید شده‌اند و نانو ابزارهای مبتنی بر

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

بزاق، مانند بیوسنسورهای الکتروشیمیایی، تشخیص خانگی را ممکن می‌سازند، که می‌تواند جایگزین DaTscan شود (۹)، در آینده، ترکیب o-α-syn با miRNA ها و پروتئومیکس بزاق، تشخیص پیش بالینی را با حساسیت نزدیک به ۱۰۰ درصد فراهم خواهد کرد و غربالگری جمعیتی را تسهیل می‌نماید، که پیشرفتی انقلابی در مدیریت PD است (۴،۲۲).

❑ بیومارکرهای بزاقی در تشخیص آلزایمر

بیماری آلزایمر، شایع‌ترین علت دمانس، با تجمع پلاک‌های Beta-amyloid (βA) و گره‌های Neurofibrillary tau همراه است که منجر به اختلال حافظه، گیجی و از دست دادن عملکرد شناختی می‌شود (۲۳)، تشخیص فعلی بر پایه معاینه شناختی (مانند MMSE)، MRI volumetric برای آتروفی هیپوکامپ، پت اسکن برای βA و Tau و آنالیز مایع مغزی-نخاعی (CSF) برای Aβ42/p-tau با حساسیت ۸۵ درصدی استوار است (۲۴)، اما این روش‌ها تهاجمی، گران و محدود به مراحل متوسط هستند (۲۵،۲۶)، بیومارکرهای بزاقی به سه گروه Aβ و Tau، پروتئین‌های التهابی و متابولیت ها دسته بندی می‌شوند: اول، beta-amyloid42 (Aβ42)وphosphorylated tau (p-tau) در بزاق AD به طور معنا داری افزایش یافته (meta-analysis نشان دهنده افزایش Aβ42 با(27) p<0.01)، با AUC= ۰.۸۹ برای Aβ42 و Lactoferrin (کاهش یافته با AUC =۰.۸۷)، که تغییرات مغزی را منعکس می‌کنند (۲۸)، دوم،(t-tau) Total tau و Lactoferrin کاهش می‌یابند، در حالی که Acetylcholinesterase activity مختل است، که نشان دهنده Neuroinflammation است (۲۹)، سوم، miRNA ها مانند miR-206 و متابولیت‌های اکسیداتیو نیز تغییر یافته‌اند. امروزه، این بیومارکرها با تست‌های خانگی بی سیم دقت ۹۰ درصدی ارائه می‌دهند و جایگزین CSF می‌شوند (۳۰،۳۱)، در آینده، بیوسنسورهای بزاقی تشخیص پیش بالینی را با ادغام AI ممکن ساخته و درمان‌های پیشگیرانه را تسریع خواهند کرد (۳۲).

❑ بیومارکرهای بزاقی در تشخیص سکته مغزی ایسکمیک

سکته مغزی ایسکمیک، ناشی از انسداد عروقی و هیپوکسی، با علائمی مانند همی پارزی، اختلال گفتار و از دست دادن هوشیاری ظاهر می‌شود و علت اصلی ناتوانی عصبی است (۳۳)، روش‌های تشخیص فعلی شامل CT scan فوری برای تمایز ایسکمیک از هموراژیک، MRI perfusion (ASL, DSC) برای Penumbra، CT/MR Angiography، EKG برای آریتمی و آزمایش خون برای فاکتورهای انعقادی هستند، با بازه درمانی ۴.۵ ساعته محدود (۳۴،۳۵)، بیومارکرهای بزاقی عمدتاً سایتوکاین های التهابی و ضدالتهابی هستند: TNF-α و IL-6 در بزاق Non-stimulated (NWS) و Stimulated (SWS) به طور قابل توجهی افزایش یافته (p<0.01)، با AUC بالا(TNF-α:۰.۹۲) ، در حالی که IL-10کاهش می‌یابد و نسبت TNF-α/IL-10 یا IL-6/IL-10تمایز دهنده عالی است (حساسیت ۹۰ درصد، اختصاصیت ۸۸ درصد). این تغییرات التهاب حاد پس از ایسکمی را نشان می‌دهند و با عملکرد بیمار همبستگی دارند. امروزه، این بیومارکرها مکمل CT عمل کرده و پیش‌بینی Prognosis را بهبود می‌بخشند (۳۶،۳۷). در آینده، با RT-PCR و بیوسنسورها، تشخیص فوری در اورژانس را فراهم کرده و Thrombolysis را بهینه خواهند کرد (۳۸).

❑ بیومارکرهای بزاقی در تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروزیس

مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری خودایمنی مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با التهاب، دمیلینه شدن، آسیب آکسونی و نورودژنراسیون مشخص می‌شود و پیامد آن اختلالات حرکتی، حسی، بینایی و شناختی است (۳۹). پاسخ ایمنی عمدتاً توسط سلول‌های T از زیرگروه‌های Th1و Th17 هدایت می‌شود و با فعال سازی سلول‌های B، ماکروفاژها و میکروگلیا، از طریق تولید سایتوکاین‌ها و گونه‌های فعال اکسیژن، آسیب بافتی را تشدید می‌کند (۴۰،۴۱). سیر بالینی بیماری اغلب به صورت عود کننده–فروکش‌کننده آغاز شده و در بخشی از بیماران به مرحله پیشرونده ثانویه می‌رسد، در حالی که در نوع پیشرونده اولیه، پیشرفت ناتوانی از ابتدا و بدون عود رخ

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

می‌دهد (۴۲). شیوع MS وابسته به جغرافیا و جنس است، با نسبت زنان به مردان حدود ۳ به ۱، میانگین سن تشخیص حدود ۳۲ سال و نقش برجسته عوامل محیطی مانند کمبود ویتامین D، سیگار، چاقی و عفونت EBV در کنار زمینه ژنتیکی چند عاملی (۴۳).

با وجود پیشرفت درمان‌های تعدیل کننده بیماری، تشخیص زودهنگام و انتخاب درمان مناسب همچنان چالش برانگیز است و تأخیر در شروع درمان با پیامدهای ناتوان کننده غیر قابل برگشت همراه است (۴۴،۴۵). در این زمینه، بزاق به عنوان یک بیوفلوئید غیرتهاجمی، کم هزینه و پایدار، ظرفیت قابل توجهی برای شناسایی بیومارکرهای مرتبط با MS دارد و کاهش جریان بزاق در بیماران نیز می‌تواند بازتاب تغییرات پاتوفیزیولوژیک باشد (۱۴،۴۶).

پروتئین پایه میلین (MBP)، اگر چه بیومارکری غیراختصاصی است، در بزاق و سرم بیماران MS تغییر می‌یابد و کاهش MBP در بزاق تحریک شده با سرم همبستگی متوسطی نشان می‌دهد؛ به طوری‌که بزاق تحریک شده به عنوان نمونه‌ای غیرتهاجمی برای پایش بیماری در مقایسه با CSF و MRI مطرح شده است، هرچند نتایج مطالعات درباره جهت تغییرات MBP یکسان نیست و تحت تأثیر عوامل بالینی و دهانی قرار دارد (۴۷،۴۸). تغییرات ایمونوگلوبولین A بزاقی نیز گزارش شده است؛ به‌گونه‌ای که افزایش یا تغییر الگوی IgA در بزاق و اشک می‌تواند بازتاب پاسخ ایمنی مخاطی در MS باشد و کاهش خفیف IgA بزاقی با افزایش حساسیت به عفونت و احتمال عود مرتبط دانسته شده است (۴،۴۹).

زنجیره‌های سبک آزاد ایمونوگلوبولین (FLC) بزاقی به ویژه در RRMS با فعالیت بیماری همبستگی دارند؛ سطح آن‌ها در دوره عود افزایش یافته، با ضایعات فعال MRI همسو است و پس از درمان‌های ضد التهابی کاهش می‌یابد، بدون آن‌که با بار ضایعات یا شدت ناتوانی ارتباط مستقیم داشته باشد، که آن را به شاخصی حساس برای التهاب فعال لحظه‌ای تبدیل می‌کند (۵۰،۵۱). همچنین افزایش sHLA-II بزاقی با فعالیت بیماری و سطح آن در CSF همبستگی دارد و می‌تواند پاسخ به درمان با اینترفرون β را بازتاب دهد، در حالی که sHLA-I نقش محدودتری نشان می‌دهد (۵۲).

نشانگرهای استرس اکسیداتیو بزاقی نیز در بیماران MS دچار تغییر می‌شوند؛ هرچند ماهیتی غیراختصاصی دارند، اما با سنجش هم زمان چند شاخص می‌توان ارزش پایشی آن‌ها را افزایش داد و این یافته‌ها با داده‌های پلاسما و CSF همخوانی دارند (۵۳،۵۴). تغییرات پروتئوم و پپتیدوم بزاق، به ویژه در سیستاتین ها و همچنین کاهش نیتریک اکساید بزاقی در بیماران مبتلا به زروستومیا، بیانگر ارتباط میان التهاب، عوامل روانی و اختلالات دهانی در MS است (۵۵،۵۶). در مجموع، اگرچه هیچ بیومارکر بزاقی منفردی قدرت تشخیصی کامل ندارد، شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که ترکیب چند نشانگر بزاقی می‌تواند زمینه‌ساز تشخیص زود هنگام، پایش پاسخ به درمان و توسعه رویکردهای شخصی سازی‌شده در مدیریت MS باشد (۵۷).

❑ بیومارکرهای بزاقی در تشخیص اختلالات روان پزشکی

افسردگی و اضطراب از مهم‌ترین اختلالات روان پزشکی با بار بیماری بالا در سطح جهانی هستند که با افزایش ناتوانی، کاهش کیفیت زندگی و افزایش خطر مرگ زودرس همراه‌اند (۵۸). شیوع افسردگی در بزرگسالان حدود ۵٪ گزارش شده و این اختلال اغلب با اضطراب هم زمان است، به طوری که هم پوشانی بالینی در نیمی تا دوسوم بیماران مشاهده می‌شود و همین موضوع اثربخشی درمان را کاهش می‌دهد (۵۹). با وجود کاربرد گسترده دارو درمانی و روان درمانی، درصد قابل‌توجهی از بیماران پاسخ کافی نمی‌دهند و تشخیص همچنان متکی بر ارزیابی‌های ذهنی و مصاحبه‌های بالینی است که می‌تواند تحت تأثیر سوگیری قرار گیرد (۵۹،۶۰). در این زمینه، بیومارکرهای بزاقی به دلیل غیر تهاجمی بودن و بازتاب تغییرات عینی فیزیولوژیک، به عنوان ابزارهای نوید بخش برای تشخیص و پایش استرس، اضطراب و افسردگی مطرح شده‌اند (۶۱). شواهد بیشترین اعتبار را برای کورتیزول بزاقی و آلفا آمیلاز بزاقی نشان می‌دهند که به ترتیب فعالیت محور HPA و سیستم سمپاتیک را منعکس می‌کنند و در پاسخ به استرس و افسردگی تغییرات معنا دار و قابل

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

تکرار دارند (۷،۶۲). سطح کورتیزول بزاقی در افسردگی شدید افزایش می‌یابد و اگر چه به تنهایی برای تشخیص کافی نیست، اما در ارزیابی مزمن بودن بیماری و پاسخ به درمان ارزشمند است (۶۳). آلفا آمیلاز بزاقی به عنوان شاخصی سریع الاستجابه، با شدت استرس ادراک شده و اضطراب همبستگی دارد و کاهش آن پس از مداخلات کاهش استرس گزارش شده است (۶۴). سایر بیومارکرها از جمله sIgA، ملاتونین، اکسیتوسین، لیزوزیم و FGF-2 نیز تغییرات وابسته به استرس و افسردگی را نشان می‌دهند، هر چند شواهد درباره برخی از آن‌ها مانند FGF-2 برای کاربرد تشخیصی ایستا محدود است و بیشتر نقش آن‌ها در پایش پاسخ به استرس یا درمان مطرح می‌شود (۶۷-۶۵). در مجموع، استفاده ترکیبی از چند بیومارکر بزاقی می‌تواند دقت تشخیص، پایش درمان و شناسایی افراد در معرض خطر اختلالات مرتبط با استرس را به طور معناداری بهبود بخشد و مسیر توسعه ابزارهای تشخیصی غیرتهاجمی و شخصی‌سازی شده را هموار کند (۶۸).

❑ بیومارکرهای بزاقی در تشخیص بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون یک اختلال نورودژنراتیو اتوزومال غالب است که در اثر گسترش پاتولوژیک تکرارهای CAG در اگزون ۱ ژن HTT ایجاد می‌شود و با علائم حرکتی، شناختی و روان پزشکی همراه است (۶۹). علاوه بر درگیری سیستم عصبی مرکزی، شواهد فزاینده‌ای از تأثیر بیماری بر بافت های محیطی از جمله قلب، عضلات، دستگاه گوارش و سیستم متابولیک وجود دارد که به بروز علائمی نظیر کاهش وزن مستقل از دریافت کالری، اختلالات جنسی و ناهماهنگی ریتم شبانه روزی منجر می‌شود (۷۰). شیوع هانگتینتون در اروپا و آمریکای شمالی حدود ۸ تا ۹ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده و اگر چه شروع بیماری اغلب در بزرگسالی است، فرم نوجوانی آن با فنوتیپ های متفاوت حرکتی نیز مشاهده می‌شود (۷۱). مطالعات تصویر برداری نشان داده‌اند که تغییرات عملکردی در نواحی استریاتال می‌تواند سال‌ها پیش از بروز علائم بالینی قابل شناسایی باشد (۷۲).

از آنجا که دسترسی مستقیم به بافت مغز محدود است، بررسی بیومارکرهای محیطی اهمیت ویژه‌ای یافته است. بزاق به عنوان یک بیوفلوئید غیرتهاجمی، امکان ارزیابی مولکول‌های مرتبط با پاتوژنز HD را فراهم می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که سطح Huntingtin جهش یافته (mHTT) در بزاق و پلاسما بین افراد سالم، پیش نشان دار و بیماران HD تفاوت معنادار دارد، در حالی که Huntingtin تام (tHTT) چنین الگویی نشان نمی‌دهد، که بیانگر تنظیم متفاوت پردازش HTT در بیوفلوئیدهاست (۱۳،۷۳). همچنین کاهش اسید اوریک بزاقی و پلاسمایی، به ویژه با الگوهای وابسته به جنس، با شدت و پیشرفت بیماری همبستگی دارد و بزاق را به عنوان منبعی مناسب برای پایش این شاخص آنتی اکسیدانی مطرح می‌کند (۷۴).

BDNF، که نقش کلیدی در بقا و عملکرد نورونی دارد، در HD کاهش می‌یابد و در حالی که تغییرات پلاسمایی آن محدود است، کاهش معنا دار BDNF بزاقی در افراد پیش نشانه گزارش شده است؛ یافته‌ای که از ارزش بزاق برای تشخیص زود هنگام و پیش آگهی، به ویژه در ارتباط با علائم روان پزشکی، حمایت می‌کند (۷۵). در حوزه التهاب، افزایش IL-6 در بزاق بیماران HD نه تنها از سطح پلاسمایی بالاتر است، بلکه همبستگی قوی‌تری با شاخص‌های بالینی شامل شدت علائم حرکتی، عملکرد روزمره و حافظه کاری نشان می‌دهد، در حالی که این ارتباط در پلاسما مشاهده نمی‌شود. افزایش همزمان سایر نشانگرهای التهابی بزاقی، در کنار تغییرات کورتیزول، HTT، BDNF و اسید اوریک، بر نقش بزاق به عنوان یک منبع غیرتهاجمی و حساس برای پایش شدت و پیشرفت بیماری هانتینگتون تاکید می‌کند، هر چند هیچ یک از این بیومارکرها به تنهایی اختصاصی HD نیستند (۷۶،۷۷).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

References:

1- Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2017;9(7):a028035.

2- Costanzo M, Galosi E, De Bartolo MI, Gallo G, Leodori G, Belvisi D, et al. Evaluating the Diagnostic Potential of Combined Salivary and Skin Biomarkers in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(9).

3- Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019;18(5):459-80.

4- Schepici G, Silvestro S, Trubiani O, Bramanti P, Mazzon E. Salivary biomarkers: future approaches for early diagnosis of neurodegenerative diseases. Brain Sciences. 2020;10(4):245.

5- Jiao L-L, Dong H-L, Liu M-M, Wu P-L, Cao Y, Zhang Y, et al. The potential roles of salivary biomarkers in neurodegenerative diseases. Neurobiology of Disease. 2024;193:106442.

6- Vivacqua G, Suppa A, Mancinelli R, Belvisi D, Fabbrini A, Costanzo M, et al. Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. Parkinsonism & related disorders. 2019;63:143-8.

7- Tammayan M, Jantaratnotai N, Pachimsawat P. Differential responses of salivary cortisol, amylase, and chromogranin A to academic stress. PLoS One. 2021;16(8):e0256172.

8- Maciejczyk M, Mil KM, Gerreth P, Hojan K, Zalewska A, Gerreth K. Salivary cytokine profile in patients with ischemic stroke. Scientific Reports. 2021;11(1):17185.

9- Gibbons CH, Levine T, Adler C, Bellaire B, Wang N, Stohl J, et al. Skin biopsy detection of phosphorylated α-synuclein in patients with synucleinopathies. Jama. 2024;331(15):1298-306.

10- Broocks G, Meyer L. New Advances in Diagnostic Radiology for Ischemic Stroke. J Clin Med. 2023;12(19).

11- Ikram H. The Promise of Nanosensors in the Early Detection of Parkinson's Disease Biomarkers. EC Neurology. 2025;17:01-16.

12- Bermejo-Pareja F, Del Ser T, Valentí M, de la Fuente M, Bartolome F, Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. Alzheimer's & Dementia. 2020;16(8):1196-204.

13- Corey-Bloom J, Haque AS, Park S, Nathan AS, Baker RW, Thomas EA. Salivary levels of total huntingtin are elevated in Huntington's disease patients. Scientific Reports. 2018;8(1):7371.

14- Fehlhofer J, Ries J, Nickel FT, Rothhammer V, Schwab S, Kesting M, et al. Expression of inflammatory mediators in biofilm samples and clinical association in multiple sclerosis patients in remission—a pilot study. Life. 2024;14(3):367.

15- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. Jama. 2020;323(6):548-60.

16- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nature reviews Disease primers. 2017;3(1):1-21.

17- Garmendia JV, De Sanctis CV, Das V, Annadurai N, Hajduch M, De Sanctis JB. Inflammation, autoimmunity and neurodegenerative diseases, therapeutics and beyond. Current Neuropharmacology. 2024;22(6):1080-109.

18- Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. Nature Reviews Neurology. 2016;12(11):622-34.

19- Manne S, Kondru N, Jin H, Anantharam V, Huang X, Kanthasamy A, et al. α-Synuclein real-time quaking-induced conversion in the submandibular glands of Parkinson's disease patients. Movement Disorders. 2020;35(2):268-78.

20- Song W, Kothari V, Velly AM, Cressatti M, Liberman A, Gornitsky M, et al. Evaluation of salivary heme oxygenase-1 as a potential biomarker of early Parkinson's disease. Movement Disorders. 2018;33(4):583-91.

21- Masters JM, Noyce AJ, Warner TT, Giovannoni G, Proctor GB. Elevated salivary protein in Parkinson's disease and salivary DJ-1 as a potential marker of disease severity. Parkinsonism & Related Disorders. 2015;21(10):1251-5.

22- Chen Y, Zheng J, Su L, Chen F, Zhu R, Chen X, et al. Increased salivary microRNAs that regulate DJ-1 gene expression as potential markers for Parkinson's disease. Frontiers in aging neuroscience. 2020;12:210.

23- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. Nature reviews Disease primers. 2021;7(1):33.

24- Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid-β PET and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. Alzheimer's & dementia. 2018;14(11):1470-81.

25- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2021;397(10284):1577-90.

26- Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia. 2018;14(4):535-62.

27- Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. Acta neuropathologica. 2021;141(5):709-24.

28- Sabbagh MN, Shi J, Lee M, Arnold L, Al-Hasan Y, Heim J, et al. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: Preliminary findings. BMC neurology. 2018;18(1):155.

29- Carro E, Bartolomé F, Bermejo-Pareja F, Villarejo-Galende A, Molina JA, Ortiz P, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2017;8:131-8.

30- Manna I, De Benedittis S, Quattrone A, Maisano D, Iaccino E, Quattrone A. Exosomal miRNAs as potential diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. Pharmaceuticals. 2020;13(9):243.

31- Javonillo DI, Tran KM, Phan J, Hingco E, Kramár EA, da Cunha C, et al. Systematic phenotyping and characterization of the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. Frontiers in Neuroscience. 2022;15:785276.

32- Yadav S, Bukke SPN, Prajapati S, Singh AP, Chettupalli AK, Nicholas B. Nanobiosensors in neurodegenerative disease diagnosis: A promising pathway for early detection. Digital Health. 2025;11:20552076251342457.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

33- Saini NR, Gurvendra AL. Stroke-related risk factors: A review. Asian Pacific J Heal Sci. 2022;9(3):102-7.

34- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344-e418.

35- Hacke W. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2007;358:1327.

36- Wu M-H, Huang C-C, Chio C-C, Tsai K-J, Chang C-P, Lin N-K, et al. Inhibition of Peripheral TNF-α and Downregulation of Microglial Activation by Alpha-Lipoic Acid and Etanercept Protect Rat Brain Against Ischemic Stroke. Molecular Neurobiology. 2016;53(7):4961-71.

37- Maciejczyk M, Bielas M, Zalewska A, Gerreth K. Salivary biomarkers of oxidative stress and inflammation in stroke patients: From basic research to clinical practice. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021;2021(1):5545330.

38- Zheng X, Zhang F, Wang K, Zhang W, Li Y, Sun Y, et al. Smart biosensors and intelligent devices for salivary biomarker detection. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2021;140:116281.

39- Montague T, Drummond J, Ng K, Parratt J. Advancements in multiple sclerosis. Internal Medicine Journal. 2025.

40- Garton T, Gadani SP, Gill AJ, Calabresi PA. Neurodegeneration and demyelination in multiple sclerosis. Neuron. 2024;112(19):3231-51.

41- Arcas VC, Fratila AM, Moga DFC, Roman-Filip I, Arcas A-MC, Roman-Filip C, et al. A Literature Review and Meta-Analysis on the Potential Use of miR-150 as a Novel Biomarker in the Detection and Progression of Multiple Sclerosis. Journal of Personalized Medicine. 2024;14(8):815.

42- Sempik I, Dziadkowiak E, Moreira H, Zimny A, Pokryszko-Dragan A. Primary progressive multiple sclerosis—a key to understanding and managing disease progression. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(16):8751.

43- Lorenzut S, Negro ID, Pauletto G, Verriello L, Spadea L, Salati C, et al. Exploring the pathophysiology, diagnosis, and treatment options of multiple sclerosis. Journal of Integrative Neuroscience. 2025;24(1):1-14.

44- Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian M, Almalik Y, Al Khaburi J, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2024;83:105435.

45- Barnett M, Thompson A, Hartung H-P, Selmaj K, Cree B. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. Journal of Neurology. 2024;271(1).

46- Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. Experimental Biology and Medicine. 2016;241(8):783-99.

47- Mirzaii-Dizgah MH, Mirzaii-Dizgah MR, Mirzaii-Dizgah I. Serum and saliva myelin basic protein as multiple sclerosis biomarker. Basic and Clinical Neuroscience. 2021;12(3):309.

48- Arcas VC, Tig IA, Moga DFC, Vlad AL, Roman-Filip C, Fratila AM. A systematic literature review on inflammatory markers in the saliva of patients with multiple sclerosis: a cause or a consequence of periodontal diseases. Medicina. 2024;60(6):859.

49- Pietz K, Haas J, Wurster U. Protein composition, igg, and iga analysis in the saliva of patients with multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993;694(1):305-7.

50- Kaplan B, Golderman S, Ganelin-Cohen E, Miniovitch A, Korf E, Ben-Zvi I, et al. Immunoglobulin free light chains in saliva: A potential marker for disease activity in multiple sclerosis. Clinical & Experimental Immunology. 2018;192(1):7-17.

51- Lotan I, Ganelin-Cohen E, Tartakovsky E, Khasminsky V, Hellmann MA, Steiner I, et al. Saliva immunoglobulin free light chain analysis for monitoring disease activity and response to treatment in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020;44:102339.

52- Saeediborujeni MJ, Schaeffner E, Golkar S, Salehi M, Rashidi B. The Survey of Saliva Compositional Alterations is a Non-invasive Method in Determining of Multiple Sclerosis Progression in Children. Iranian Journal of Child Neurology. 2018;12(1):109.

53- Kapel-Reguła A, Duś-Ilnicka I, Radwan-Oczko M. Relevance of saliva analyses in terms of etiological factors, biomarkers, and indicators of disease course in patients with multiple sclerosis—a review. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(23):12559.

54- Karlík M, Valkovič P, Hančinová V, Krížová L, Tóthová Ľ, Celec P. Markers of oxidative stress in plasma and saliva in patients with multiple sclerosis. Clinical biochemistry. 2015;48(1-2):24-8.

55- Manconi B, Liori B, Cabras T, Vincenzoni F, Iavarone F, Lorefice L, et al. Top-down proteomic profiling of human saliva in multiple sclerosis patients. Journal of Proteomics. 2018;187:212-22.

56- Khabazian A, Koopaie M, Khabazian T, Manifar S, Kolahdooz S, Tafakhori A. Evaluation of salivary nitric oxide levels and anxiety in multiple sclerosis patients, with and without Xerostomia: correlation with clinical variables. BMC Oral Health. 2025;25(1):507.

57- Naseri N, Ahmadi N, Harirchian MH, Asadi A, Ghafari V, Rostami M. The Importance of Proteomics in Saliva and Tears as Potential Non-invasive Methods for Identifying Biomarkers in the Prognosis and Diagnosis of Multiple Sclerosis Patients. 2024.

58- de Sousa RD, Zagalo DM, Costa T, de Almeida JMC, Canhão H, Rodrigues A. Exploring depression in adults over a decade: a review of longitudinal studies. BMC psychiatry. 2025;25(1):378.

59- Asad A, Kirk M, Zhu S, Dong X, Gao M. Effects of prebiotics and probiotics on symptoms of depression and anxiety in clinically diagnosed samples: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Reviews. 2025;83(7):e1504-e20.

60- Jang S, Kim I-Y, Choi S-W, Lee A, Lee J-Y, Shin H, et al. Exploratory clinical trial of a depression diagnostic software that integrates stress biomarkers and composite psychometrics. Psychiatry investigation. 2024;21(3):230.

61- Chojnowska S, Ptaszyńska-Sarosiek I, Kępka A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. Journal of clinical medicine. 2021;10(3):517.

62- Seizer L, Stasielowicz L, Löchner J. Timing matters: A meta-analysis on the dynamic effect of stress on salivary immunoglobulin. Brain, Behavior, and Immunity. 2024;119:734-40.

63- Khan QU. Relationship of Salivary Cortisol level with severe depression and family history. Cureus. 2020;12(11).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]

64- Budala DG, Luchian I, Virvescu DI, Tudorici T, Constantin V, Surlari Z, et al. Salivary Biomarkers as a Predictive Factor in Anxiety, Depression, and Stress. Current Issues in Molecular Biology. 2025;47(7):488.

65- Wang Y-L, Du Y, Chen L, Liu Q-S, Cheng Y. Fibroblast Growth Factor 2 Levels in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-analysis. Journal of Molecular Neuroscience. 2023;73(2):95-103.

66- Bryant EM, Richardson R, Graham BM. The association between salivary FGF2 and physiological and psychological components of the human stress response. Chronic Stress. 2022;6:24705470221114787.

67- Castro-Quintas A, Palma-Gudiel H, San Martin-Gonzalez N, Caso JR, Leza JC, Fananas L. Salivary secretory immunoglobulin A as a potential biomarker of psychosocial stress response during the first stages of life: A systematic review. Frontiers in Neuroendocrinology. 2023;71:101083.

68- Dagli N, Haque M, Kumar S. A bibliometric analysis of clinical trials on salivary biomarkers for mental health (2003-2024). Cureus. 2024;16(7).

69- Saade J, Mestre TA. Huntington's disease: latest frontiers in therapeutics. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2024;24(8):255-64.

70- Mehanna R, Jankovic J. Systemic symptoms in Huntington's disease: a comprehensive review. Movement Disorders Clinical Practice. 2024;11(5):453-64.

71- Rodríguez-Santana I, Mestre T, Squitieri F, Willock R, Arnesen A, Clarke A, et al. Economic Burden of Huntington's Disease in Europe and the USA: Results from the Huntington's Disease Burden of Illness Study (HDBOI). 2022.

72- Papanna B, Lazzari C, Rabottini M. Huntington's disease prevalence in Asia: a systematic review and meta-analysis. Rivista di psichiatria. 2024;59(1):4-12.

73- Farah R, Haraty H, Salame Z, Fares Y, Ojcius DM, Sadier NS. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. Biomedical journal. 2018;41(2):63-87.

74- Corey-Bloom J, Haque A, Aboufadel S, Snell C, Fischer RS, Granger SW, et al. Uric acid as a potential peripheral biomarker for disease features in Huntington's patients. Frontiers in neuroscience. 2020;14:73.

75- Gutierrez A, Corey-Bloom J, Thomas EA, Desplats P. Evaluation of biochemical and epigenetic measures of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in Huntington's disease patients. Frontiers in molecular neuroscience. 2020;12:335.

76- Martí-Martínez S, Valor LM. A glimpse of molecular biomarkers in Huntington's disease. International journal of molecular sciences. 2022;23(10):5411.

77- Corey-Bloom J, Fischer RS, Kim A, Snell C, Parkin GM, Granger DA, et al. Levels of interleukin-6 in saliva, but not plasma, correlate with clinical metrics in Huntington's disease patients and healthy control subjects. International journal of molecular sciences. 2020;21(17):6363.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08]