

مطالعه‌ی مقایسه‌ی میزان عفونت قارچ کاندیدا آلبیکنس در کارسینوم سلول‌های سنگفرشی مخاط دهان، ضایعات دیسپلاستیک دهانی و مخاط نرمال

پریا امام‌وردی‌زاده^۱، شیرین فتاحی^۲، طناز پورلک^۳، شقایق قدیمی^۴، میرضیاء ولی‌الله‌زاده^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عفونت کاندیدا آلبیکنس، به عنوان یکی از فاکتورهای اتیولوژیک بروز لکوپلاکیا و کارسینوم سنگفرشی مخاط دهان شناخته می‌شود. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی شیوع عفونت کاندیدا آلبیکنس در مخاط دهانی دارای لکوپلاکیا، کارسینوم سنگفرشی مخاط دهان در مقایسه با مخاط سالم نرمال بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی گذشته‌نگر بر روی ۶۰ نمونه‌ی مخاط دهانی (۱۲ نمونه مربوط به لکوپلاکیا، ۱۸ نمونه SCC و ۳۰ نمونه مربوط به مخاط سالم نرمال) انجام گرفت. تشخیص تمامی موارد فوق بر اساس بررسی میکروسکوپی صورت گرفته بود. برای شناسایی مخمرهای کاندیدا از رنگ‌آمیزی PAS با میکروسکوپ نوری و بزرگ‌نمایی ۴۰۰ استفاده شد. نتایج با استفاده از آزمون Fisher's exact test با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: فراوانی نسبی موارد مثبت عفونت کاندیدا آلبیکنس در نمونه‌های مخاط سالم، لکوپلاکیا و SCC به ترتیب ۲۶/۶۷، ۲۵ و ۲۷/۷۸ درصد بود. بررسی‌های آماری نشان داده بود که تفاوت معنی‌داری از این حیث بین سه گروه مشاهده نشد ($P = ۰/۹۸$). همچنین سن و جنسیت بیماران در تشخیص مخمرهای کاندیدا در نمونه‌های میکروسکوپی نقش معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه میزان هایفای کاندیدا در ضایعات سرطانی اسکواموس سل کارسینوما و پیش‌سرطانی لکوپلاکیا و مخاط سالم، تفاوت معنی‌داری باهم نداشتند.

واژگان کلیدی: کارسینوم سلول‌های سنگفرشی مخاط دهان؛ لکوپلاکای دهان؛ کاندیدا آلبیکنس

ارجاع: امام‌وردی‌زاده پریا، فتاحی شیرین، پورلک طناز، قدیمی شقایق، ولی‌الله‌زاده میرضیاء. مطالعه‌ی مقایسه‌ی میزان عفونت قارچ کاندیدا آلبیکنس در کارسینوم سلول‌های سنگفرشی مخاط دهان، ضایعات دیسپلاستیک دهانی و مخاط نرمال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۵۵): ۴۱۲-۴۱۶.

است که در این نما، هایف‌های پاتوژن روی اپیتلیوم سنگفرشی مخاط دهان به شکل دستجاتی تحت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی قابل شناسایی هستند (۱). ارتباط بین عفونت قارچی کاندیدا و ضایعات دیسپلاستیک و نئوپلاستیک حفره‌ی دهان اولیه بار توسط McCullough و همکاران مورد بررسی قرار گرفت (۲).

نتایج یک مطالعه‌ی دیگر توسط Chung و همکاران، عفونت قارچ کاندیدا را به عنوان یکی از شایع‌ترین عفونت‌های فرصت‌طلب حفره‌ی دهان معرفی کرد و عنوان کرد که این عفونت قارچی به عنوان یکی از عوامل مستعدکننده‌ی بدخیمی‌های سر و گردن عمل می‌کند

مقدمه

مخمرهای کاندیدا آلبیکنس، به عنوان یکی از اصلی‌ترین فلور میکروبی حفره‌ی دهان شناخته می‌شوند که در ۲۰ تا ۵۰ درصد جامعه قابل شناسایی هستند. این مخمر در شرایط استرس محیطی مانند ضعف سیستم ایمنی به صورت پاتولوژیک به شکل هایف در می‌آید (۱). همچنین این مخمر در حفره‌ی دهان بیشتر از ۵۰ درصد سالمندان به شکل یک فلور غالب دیده می‌شود که در شرایط نرمال، علائم بالینی قابل توجهی برجای نمی‌گذارد و برای تشخیص مخمرهای قارچی نیاز به بیوپسی بافتی و مشاهده‌ی مخمرهای کاندیدا زیر میکروسکوپ نوری

- ۱- گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۲- دانشیار، گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۳- گروه آموزشی جراحی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۴- گروه آموزشی اندودانتیکس، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۵- دندانپزشک، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: شقایق قدیمی: گروه آموزشی اندودانتیکس، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Email: ghadimi.shaghayegh4356@gmail.com

تمامی بلوک‌های موجود با معیارهای ورود وارد مطالعه گردیدند (۶۰ نمونه شامل ۱۲ لکوپلاکیا، ۱۸ SCC و ۳۰ مخاط سالم).

استفاده از بلوک‌های پارافینی از هر نمونه ۱ مقطع به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه شد و جهت بررسی هایفای قارچ با روش periodic PAS (acid Schiff 4040) رنگ‌آمیزی گردید. آنگاه در هر نمونه توسط میکروسکوپ نوری (ساخت ژاپن، OLYMPUS) وجود یا عدم وجود هایفای کاندیدا توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت. سپس در آخر نمونه‌های بصورت وجود (۱) یا عدم وجود (۰) عفونت گزارش شدند (۱۱).

به منظور مقایسه‌ی میزان شیوع قارچ کلنید بین دو گروه از آزمون Chi-square استفاده شد. همچنین جهت کنترل متغیرهای مخدوشگر بین دو گروه از مدل‌بندی رگرسیون لجستیک و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ درصد به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بلوک‌های پارافینی ۶۰ بیمار شامل ۴۲ (۷۰ درصد) مرد و ۱۸ (۳۰ درصد) زن با میانگین سنی $1/31 \pm 53/37$ سال مورد بررسی قرار گرفت. تفاوتی در توزیع جنسی بیماران سه گروه مشاهده نشد (۰/۸۵ = P) اما میانگین سنی در بیماران دارای SCC بیشتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0/001$).

جدول ۱. مقایسه‌ی فراوانی نمونه‌های کاندیدا مثبت در سه ضایعه

P	وجود عفونت (بله) وجود عفونت (خیر)		گروه
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
	۲۲ (۷۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	سالم (n = ۳۰)
۰/۹۸	۹ (۷۵)	۳ (۲۵)	لکوپلاکیا (n = ۱۲)
	۱۳ (۷۲/۲)	۵ (۲۷/۸)	SCC (n = ۱۸)

مقایسه‌ی فراوانی نسبی بلوک‌های کاندیدا مثبت در سه گروه در جدول ۱ و شکل ۱ به تصویر کشیده شده است. بر اساس جدول ۱، شیوع عفونت قارچ کاندیدا آلبیکنس در گروه سالم، لکوپلاکیا و گروه SCC به ترتیب برابر با ۲۶/۷، ۲۵ و ۲۷/۷۸ درصد بود بر اساس آزمون Chi-square اختلاف آماری معنی‌داری بین شیوع عفونت قارچ کاندیدا آلبیکنس در گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ($P = 0/98$).

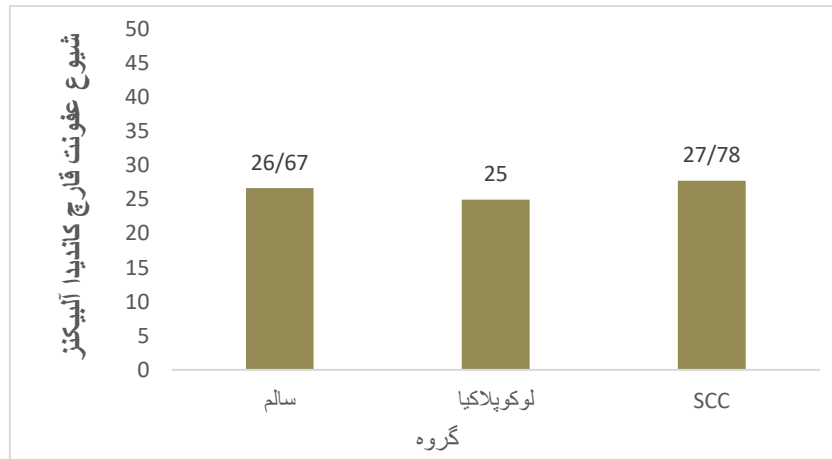
همچنین جهت بررسی نقش سن و جنسیت از الگوی رگرسیون لجستیک استفاده شد. بر اساس نتایج رگرسیون لجستیک، شانس بروز عفونت قارچ کاندیدا آلبیکنس در گروه لکوپلاکیا با کنترل جنسیت و سن بیماران ۰/۰۸۱ برابر گروه سالم بود اما این مقدار از نظر آماری

(۳). همچنین نتایج یک مطالعه‌ی دیگر نشان داده بود که عفونت مخمر کاندیدا با ایجاد شرایط التهابی و ایجاد گونه‌های حد واسط کارسینوژن به دنبال التهاب نقش مهمی در بروز بدخیمی‌های دهانی و همچنین متاستاز آن‌ها ایفا می‌کند (۴). در برخی مطالعات دیگر نیز عفونت قارچی کلنید با عنوان یک عامل اتیولوژیک بدخیمی‌های دهان، سر و گردن شناخته شده و بعد از دارودرمانی با رژیم ضد قارچی، شاهد پسرفت خود به خود ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم نیز بوده‌ایم (۵-۷).

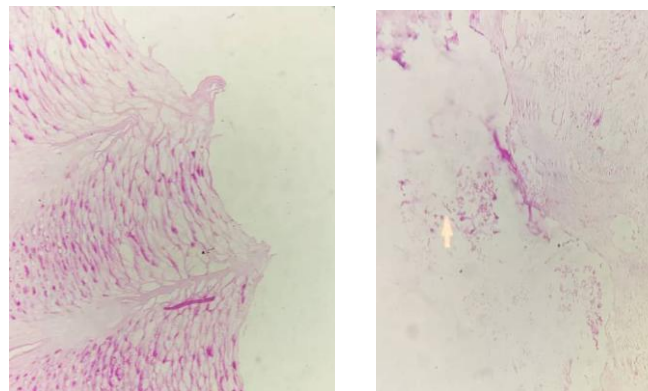
با توجه به این که گزینه‌های درمانی SCC بسیار محدود بوده و همچنین درمان‌های جراحی با خطر عود و ناتوانی طولانی‌مدت بیمار همراه هستند. نقش پیشگیری در این بین، بیش از پیش روشن‌تر می‌شود لذا برای پیشگیری از بروز ضایعات SCC، تشخیص و حذف عوامل اتیولوژیک و مستعدکننده می‌تواند نقش مهمی داشته باشد. با توجه به این که عفونت‌های قارچی کاندیدا آلبیکنس می‌تواند به عنوان یک عامل مستعدکننده‌ی قوی در بدخیمی‌های سر و گردن شناخته شود و از طرفی با توجه به این که مطالعات انجام شده در این زمینه بسیار محدود می‌باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی فراوانی موارد شناسایی شده‌ی مخمر کاندیدا آلبیکنس در ضایعات دیسپلاستیک لکوپلاکیا و ضایعه‌ی بدخیم SCC در مقایسه با مخاط سالم نرمال بود.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر با کد اخلاق (IR.TBZMED.REC.1400.49)، بر روی بلوک‌های پارافینی مربوط به بیماران مراجعه‌کننده به بخش آسیب‌شناسی دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی تبریز با تشخیص قطعی اسکواموس سل کارسینوما (۱۸ مورد) و لکوپلاکیا (۱۲ مورد) که بین سال‌های ۱۳۹۰-۱۴۰۰ طی درمان‌های جراحی مانند جراحی افزایش طول تاج نمونه‌گیری شده‌اند. نمونه‌های بافتی افراد سالم نیز به عنوان گروه شاهد، شامل ۳۰ مورد، در مطالعه وارد شدند تا امکان مقایسه‌ی میزان عفونت کاندیدا با سایر گروه‌های مورد بررسی و ارزیابی ارتباط بین متغیرها فراهم شود (۸). در این گروه نیز پس از اخذ رضایت‌نامه، بافت نرم سالم مجاور دندان عقل نهفته یا نیمه نهفته برای بررسی وجود کاندیدا رنگ‌آمیزی شد. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی برابر با ۳۰ نفر در هر گروه محاسبه شد (۹). معیارهای ورود به مطالعه شامل بودن اطلاعات بالینی بیمار در پرونده و تشخیص قطعی ضایعه، ضخامت کافی اپیتلیوم و عدم وجود بیماری زمینه‌ای همزمان در بیمار بود، بیماران سیگاری و الکلی، بیماران دارای دنچر و بیماران مصرف‌کننده‌ی کورتون از این مطالعه حذف شدند (۸، ۱۰). با توجه به ماهیت گذشته‌نگر مطالعه، نمونه‌گیری به صورت در دسترس انجام شد و



شکل ۱. مقایسه‌ی فراوانی نمونه‌های کاندیدا مثبت در سه ضایعه



شکل ۲: ضایعات لوکوپلاکیایی (A) فاقد کاندیدا آلبیکنس و (B) دارای کاندیدا آلبیکنس (فلش سفید رنگ)

کلندیدا آلبیکنس به عنوان یک عفونت قارچی فرصت طلب به عنوان یکی از عوامل مستعد کننده‌ی بدخیمی‌ها و سرطان‌های اپیتلیالی شناخته شده اما به نظر می‌رسد که این رابطه در مورد سرطان‌های دهان و مری پر رنگ‌تر باشد و نقش اتیولوژیک عفونت‌های کاندیدایی در بروز سرطان دهان و مری بیشتر از نقش سیگار و الکل باشد.

Sanketh و همکاران در مطالعه‌ی خود تفاوتی در فراوانی سویه‌های کاندیدا در گریدهای مختلف SCC پیدا نکردند که همسو با یافته‌های ما بود (۱۲).

اما از طرفی در مطالعه‌ی Jahanshahi و همکاران، فراوانی هایف‌های کلندیدا آلبیکنس در نمونه‌های دارای SCC و مخاط نرمال به ترتیب ۷۵ و ۳۳ درصد گزارش شدند (۱۳).

همچنین شاه ولی و همکاران در مطالعه‌ی خود گزارش کردند که فراوانی بلوک‌های کلندیدا مثبت در ضایعات SCC و لوکوپلاکیا و مخاط نرمال به ترتیب ۹۰، ۶۰ و ۵۰ درصد بوده و تفاوت بین گروه‌ها معنی دار بود (۱۴). علت احتمالی تناقض نتایج مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در روش‌های رنگ‌آمیزی (PAS در مقابل فلورسنت)، معیارهای تشخیص هایف، تفاوت در جمعیت‌های مورد

معنی دار نبود ($P = ۰/۰۰۰۱ - ۳۶/۸۲$ ، $OR = ۰/۰۸۱$ ، $CI: ۹۵\%$) ($P = ۰/۰۰۰۱ - ۴۱/۸۰$)، $OR = ۰/۰۸۸$ ، $CI: ۹۵\%$)، نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد، اثر سن و جنسیت بر بروز عفونت قارچ کاندیدا آلبیکنس از نظر آماری معنی دار نبود. نمای هیستوپاتولوژیک ضایعات در شکل ۲ به تصویر کشیده شده است.

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد که تفاوتی در فراوانی مخمرهای کاندیدا آلبیکنس شناسایی شده در ضایعات لوکوپلاکیا و SCC در مقایسه با مخاط نرمال مشاهده نشد. لذا فرضیه‌ی صفر مطالعه رد شد. لازم به ذکر است که اگرچه میانگین سنی در گروه SCC به طور معنی داری بیشتر از دو گروه دیگر بود ($P < ۰/۰۰۱$)، اما نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد که سن تأثیر معنی داری بر بروز عفونت کاندیدا ندارد ($P > ۰/۰۰۵$)، بنابراین تفاوت سنی بین گروه‌ها نمی‌تواند توضیح‌دهنده‌ی شباهت شیوع کاندیدا بین گروه‌ها باشد.

در مطالعه‌ی Hafed و همکاران نیز فراوانی هایف‌های کاندیدای شناسایی شده در بیماران دارای SCC نسبت به بیماران سالم، بیشتر بوده و بیان ژن Alcohol Dehydrogenase 1 هم که مسئول تبدیل الکل به استالدهید سرطان‌زا است در بلوک‌های SCC بیشتر بود (۱۶).

نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی ما میزان هایفای کاندیدا در ضایعه‌های سرطانی اسکواموس سل کارسینوما و پیش‌سرطانی لوکوپلاکیا و مخاط سالم تفاوت معنی‌داری باهم نداشتند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترای عمومی رشته‌ی دندانپزشکی با کد ۶۶۶۵۷ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده است.

مطالعه، و مهم‌تر از همه، تفاوت در حذف بیماران سیگاری، الکلی و دارای دنچر باشد که در مطالعه‌ی حاضر اعمال شد.

McCullough و همکاران نشان دادند که ضایعات لوکوپلاکیای دارای مخمر کاندیدا نسبت به ضایعاتی که این مخمر در آن‌ها شناسایی نشد تمایل بیشتری نسبت به تبدیل شدن به دیسپلازی و بدخیمی را نشان می‌دهند. همچنین در افرادی با ضایعات دهانی نسبت به افراد سالم، میزان عفونت کاندیدا بیشتر است. هرچند این مطالعه بیان کرد که نمی‌توان با اطمینان کامل گفت که آیا واقعا عفونت کاندیدا باعث می‌شود که ضایعات به سمت بدخیم بودن بروند (۲).

Krogh در مطالعه‌ی خود نشان داد که بعضی از سویه‌های قارچ کاندیدا آلبیکنس ضایعات پلاک لایک قادر به تولید (N- nitrosobenzylmethylamine) NBMA یک پروتئین ذاتا کارسینوژنیک هستند (۱۵).

References

- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. London, UK: Elsevier Health Sciences; 2016.
- McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 2002; 38(4): 391-3.
- Chung LM, Liang JA, Lin CL, Sun LM, Kao CH. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget* 2017; 8(38): 63562-73.
- Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, et al. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(2): 181-93.
- Roy SK, Astekar M, Sapra G, Chitlangia RK, Raj N. Evaluation of candidal species among individuals with oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019; 23(2): 302.
- Rodriguez-Archilla A, Alcaide-Salamanca MJ. Candida species detection in potentially malignant and malignant disorders of the oral mucosa: A meta-analysis. *J Dent Res Rev* 2018; 5(2): 35-41.
- Sahay A. Occurrence of Candida albicans in oral leukoplakia; A clinical & histological evaluation. *Indian J Dent Educ* 2012; 5(3): 137-45
- Dilhari A, Weerasekera MM, Siriwardhana A, Maheshika O, Gunasekara C, Karunathilaka S, et al. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontologica Scandinavica* 2016; 74(7): 565-9.
- Mäkinen A, Nawaz A, Mäkitie A, Meurman JH, Role of non-albicans Candida and Candida albicans in oral squamous cell cancer patients. *J Oral Maxillofac Sur* 2018; 76(12): 2564-71 .
- Wu L, Feng J, Shi L, Shen X, Liu W, Zhou Z. Candidal infection in oral leukoplakia: a clinicopathologic study of 369 patients from eastern china. *Ann Diagn Pathol* 2013; 17(1): 37-40.
- Gallè F, Colella G, Di Onofrio V, Rossiello R, Angelillo IF, Liguori G. Candida spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. *New Microbiol* 2013; 36(3): 283-8.
- Sanketh DS, Patil S, Rao RS. Estimating the frequency of candida in oral squamous cell carcinoma using Calcofluor whit fluorescent stain. *J Investig Clin Dent* 2015 ;7(3): 304-7.
- Jahanshahi G, Shirani S. Detection of Candida albicans in oral squamous cell carcinoma by fluorescence staining technique. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015; 12(2): 115-20.
- Shahvali F, Aminzadeh A, Razavi SM. A comparative study on presence of candida albicans in oral squamous cell carcinoma, oral dysplastic lesions and normal oral mucosa [in Persian]. *J Isfahan Dent Sch* 2021; 17(1): 49-55.
- Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. *Acta Odontol Scand* 1990; 48(1): 85-8.
- Hafed L, Farag H, El-Rouby D, Shaker O, Shabaan HA. Candida albicans alcohol dehydrogenase 1 gene in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Pol J Pathol* 2019; 70(3): 210-16.

A Comparative Study of the Level of *Candida Albicans* Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Dysplastic Lesions, and Normal Mucosa

Parya Emamverdizadeh¹, Shirin Fattahi², Tannaz Poulak³, Shaghayegh Ghadimi⁴,
Mir Ziya Valiallahzadeh⁵

Original Article

Abstract

Background: *Candida albicans* infection is known as one of the etiological factors of leukoplakia and squamous cell carcinoma of the oral mucosa. The aim of this study was to compare the prevalence of *Candida albicans* infection in oral mucosa with leukoplakia, squamous cell carcinoma of the oral mucosa compared to normal healthy mucosa.

Methods: This retrospective study was performed on 60 oral mucosa samples (12 samples related to leukoplakia, 18 samples related to SCC and 30 samples related to normal healthy mucosa). The diagnosis of all the above cases was based on microscopic examination. To identify *Candida* yeasts, PAS staining was used with a light microscope and magnification of 400. The results were analyzed using Fisher's exact test with a significance level of 0.05.

Findings: The relative frequency of positive cases of *Candida albicans* infection in leukoplakia, SCC and normal healthy mucosa samples was reported as 26.67, 25, and 27.76%, respectively. Statistical analyses showed that there was no significant difference in these respects between the three groups ($P = 0.98$). Also, the age and gender of the patients did not play a significant role in the detection of *Candida* yeasts in microscopic samples ($P > 0.05$).

Conclusion: In this study, the amount of *Candida* hyphae in cancerous lesions of squamous cell carcinoma and precancerous lesions of leukoplakia and healthy mucosa did not differ significantly.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, Oral leukoplakia, *Candida albicans*

Citation: Emamverdizadeh P, Fattahi Sh, Poulak T, Ghadimi Sh, Valiallahzadeh MZ. A Comparative Study of the Level of *Candida Albicans* Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Dysplastic Lesions, and Normal Mucosa J Isfahan Med Sch 2026; 44(855): 412-16.

1- Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5- Dentist, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Shaghayegh Ghadimi, Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran; Email: ghadimi.shaghayegh4356@gmail.com