

Tükrüğün Sistemik Hastalıklardaki Tanısal Önemi

The Diagnostic Importance of Saliva for Systemic Diseases: Review

Dt. Betül İLHAN KAL,^a
Dr. Zuhâl TUĞSEL,^a
A. Mert ÖZGÖNÜL^b

^aOral Diağnoz ve Radyoloji ABD,
^bBiyokimya ABD, Ege Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, İZMİR

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dt. Betül İLHAN KAL
Ege Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Oral Diağnoz ve Radyoloji ABD,
İZMİR
ilhanbetul@yahoo.com

ÖZET Tükürük %99'u su, %1'i ise organik ve inorganik maddelerden meydana gelen karmaşık yapıya sahiptir. Birçok biyolojik sürece dâhil olan ve vücuttan tamamen girişimsel olmayan yollarla elde edilebilen tükürük örneklerinin kullanıldığı çalışmalarda proteomik veya genomik teknolojiler kullanılarak, biyolojik belirteçler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Tükürük kolay elde edilebilmesi bakımından seruma göre daha avantajlı tanısal bir sıvı olarak kabul edilmekte, geniş toplumlarda herhangi bir hastalık varlığının belirlenmesinde klinisyenlere hız kazandıracak ekonomik bir yöntem olarak değer bulmaktadır. Yaklaşık 20 yıldır diş çürüğü riskinin değerlendirilmesinde ve periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan tükürük, son yıllarda sistemik patolojilerin tanısında ve tedavi dozu değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlamıştır. Bu sistemik patolojiler arasında malign ve enfeksiyöz hastalıklar ve otoimmün düzensizlikler sayılabilir. Tükürükteki özgül antikorların varlığına dayanarak geliştirilen hızlı "Human Immundeficiency Virus (HIV)" testleri bu alanda oldukça önemli bir buluştur. Günümüzde kortizol, dehidroepiandrosteron (DHEA), testosteron, östradiol, östriol ve progesteron gibi hormonların sistemik düzeyleri tükürükten doğru bir şekilde saptanabilmektedir. Tükürük örnekleri Alzheimer hastalığı, romatoid artrit ve Sjögren sendromu gibi hastalıkların tanısında da başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Tükürükteki biyolojik belirteçlerin sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde artan bir şekilde kullanımı, tükürükte kanser belirteçleri ile ilgili çalışmaların gerçekleştirilmesini sağlamıştır. Son yıllarda sağlıklı bireylerle baş-bayun bölgesi kanser hastalarının tükürük örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, kanser hastalarında özgül proteinler için mRNA düzeylerinin arttığı belirlenmiştir, ayrıca p53 geninin kodon 63'ündeki mutasyonu, oral skuamöz hücreli karsinom için moleküler bir biyolojik belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu makalenin amacı tükürüğün genel yapısı ve günümüzde tanısal amaçlı kullanıldığı alanlar hakkında bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Tükürük bezleri; tükürük proteinleri

ABSTRACT Saliva is a complex fluid that consists of 99% water and 1% organic and inorganic substances. Proteomics and genomics technologies are used to develop biological markers in studies using saliva samples, which are involved in many biological processes and may be obtained by completely noninvasive methods. Saliva is accepted to be a more advantageous diagnostic fluid than serum since it can be collected easily and therefore it is suggested to be a rapid and cost effective method when determining the presence of systemic diseases in large populations. Saliva samples have been used for dental caries risk assessments and diagnosis of periodontal diseases for 20 years; recently these samples are used for the diagnosis of systemic diseases and therapeutic drug monitoring. Currently, the pathologies that may be diagnosed through saliva samples include malignant disorders, autoimmune and infectious diseases. The development of rapid human immunodeficiency virus (HIV) tests that are based on the presence of specific antibodies in saliva is a major development in this area. Today the systemic levels of steroids such as cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), testosterone, estradiol, estriol and progesterone can be accurately detected through saliva samples. Saliva is also used for the diagnosis of Alzheimer diseases, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. The increasing use of diagnostic markers in saliva for monitoring systemic diseases has led researchers to investigate saliva for the presence of cancer biomarkers. Recently, in a study where saliva samples from healthy subjects and subjects with head-neck cancer were compared, it was reported that an increase in mRNA level was observed for specific proteins in cancer patients. Additionally the codon 63 mutation in p53 gene is accepted as a diagnostic marker for oral squamous cell carcinoma. The aim of the present article was to provide some knowledge on the structure and diagnostic applications of saliva.

Key Words: Salivary glands; salivary proteins

Tükrük oral kaviteyi dolduran karmaşık yapılı biyolojik bir sıvıdır. İçeriğinin yaklaşık %99'u su, %1'i ise organik ve inorganik maddelerden meydana gelir.^{1,2} Büyük oranda tükrük bezlerinden gelen salgılardan oluşan tükrüğün, su, elektrolitler, glukoz ve en önemlileri amilaz, lipaz, müsin, lizozom ve salgısal IgA olan proteinler olmak üzere 65 farklı madde içerdiği saptanmıştır.^{3,4}

Tükrük salgısının %93'ü ana tükrük bezleri olarak tanımlanan mandibulaya komşu, simetrik yerleşimli 3 bezden gelmektedir. Bu bezler parotis, submandibuler ve sublingual bezlerdir. Tükrüğün %3'ünü salgılayan minör tükrük bezleri yanak mukozası, bukkal ve sublingual mukozada dağınık yerleşimli olarak bulunurlar.^{1,5-7} Minör tükrük bezlerinin hemen tamamı mukoz salgı yapmaktadırlar. Tamamen seröz bir bez olan parotis bezi, yaklaşık 14-28 gram ağırlığındadır, massater kası üzerinde yer alır ve mandibulanın iç sınırına ve posteriora doğru uzanır. Salgısı yüksek oranda amilaz içeren bu bez ağız içine maksiller 2. molar diş hizasında Stenon kanalı ile açılır. Mukoz ve seröz karma bir bez olan submandibuler bezin ağırlığı 10-15 gramdır. Ağız tabanında yer almakta ve mandibula orta hatta doğru uzanmaktadır. Bu bez ağız boşluğuna mandibuler kesicilerin lingual tarafından Wharton kanalı ile açılmaktadır. Tamamen mukoz salgı meydana getiren sublingual bez ise, en küçük ana tükrük bezidir (2 g) ve submandibuler bezin anteriorunda yer alır. Bu bezin geniş bir açılma kanalı yoktur, ağız tabanındaki küçük kanalcıklar ile oral kaviteye salgısını bırakır.^{1,7,8} Tükrük bezleri asinar hücreler ve kanal hücrelerinden meydana gelmektedirler. Asinar bölge salgının büyük kısmının meydana getirildiği ve protein sentezinin gerçekleştiği kısımdır.^{9,10} Parotis bezine ait asinar hücreler alfa-amilazın büyük bir kısmını sentezlemekle birlikte, submandibuler bezden daha az kalsiyum üretmektedirler. Müsinler esas olarak submandibuler ve sublingual bezlerde, prolinden ve histidinden zengin proteinler ise parotis ve submandibuler bezlerde üretilmektedir.¹¹

Ağız ortamındaki tükrük içinde, dişeti oluşu sıvısı, mukozal eksuda, bronşiyal ve nazal salgılar, bakteriler, virüsler, mantarlar, artık epitel hücrele-

ri ve gıda artıkları bulunmaktadır. Tükrük bezlerden çıktığında sterildir ancak ağız içinde bu özelliğini yitirir.¹ Otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen tükrük salgısının günlük miktarı 500 ve 700 mL arasındadır. Dinlenme anında bu miktar 0.25 ve 0.35 ml/dk. arasında olmakla birlikte, duysal, elektriksel ve mekanik uyarılarla 1.5 ml/dk. ya çıkabilir.¹² Tükrüğün temel işlevleri oral mukozanın lubrikasyonu, çiğnemenin kolaylaştırılması, gıda artıklarının ve bakterilerin mekanik olarak yıkanması, gıdaların çözülmesi, yutma ve sindirimin kolaylaştırılması, oral kavite pH'nın düzenlenmesi ve antimikrobiyal etki olarak özetlenebilir.^{2,13,14} Son yıllarda yapılan çalışmalarda içerdiği epidermal büyüme faktörleri ile oral mukozaya onarımına, proteinler ve peptidler aracılığıyla ise de oral kavitede hemostaza katkıda bulunduğu bildirilmiştir.¹⁵

Tükrüğün normal bileşenleri arasında bulunmayan bazı maddeler hücre içi ve hücre dışı yollar aracılığıyla bu biyolojik sıvıya ulaşabilmektedir. En sık kullanılan hücre içi yollar pasif difüzyon ve aktif taşınmadır. Sıkı hücre bağlantıları arasından ultrafiltrasyon ise, bilinen en iyi hücre dışı mekanizmadır. Bazı moleküller serumdan tükrüğe kapiller bariyerler, interstitial boşluklar, asinar ve kanal hücrelerinin zarları aracılığıyla geçmekte ve buradan salgı tübüllerine ulaşmaktadırlar.^{16,17} Serum bileşenleri de tükrüğe dişeti oluşu sıvısı aracılığıyla ulaşabilmektedir ve bazı tükrük proteinlerinin kaynağının dolaşan serum olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Tükrüğün bir sistemik hastalığın tanısında kullanımını fikri ilk kez 1901 yılında Michaels tarafından ortaya atılmıştır.¹⁸ Bu düşünce, tükrüğün bazı tedavisel, hormonal, immünolojik ve toksik moleküllerin doku düzeylerini yansıtabileceği gerçeğine dayanmaktadır.¹⁹⁻²¹ Ayrıca tükrüğün örnekleme ve saklama kolaylığı, pıhtılaşmaması ve hasta konforu, klinik olarak serumdan daha avantajlı bir tanısal araç olarak görülmesini sağlamıştır.^{1,2,8,22,23} Birçok biyolojik sürece dâhil olan ve vücuttan tamamen girişimsel olmayan yollarla elde edilebilen tükrük örneklerinin kullanıldığı çalışmalarda, proteomik veya genomik teknolojiler kullanılarak, biyolojik belirteçler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Proteomik kelime anlamıyla bir organizmayı meydana getiren tüm proteinlerin çalışılması anlamına gelmektedir. Bu alan sadece proteinlerin kendilerini değil, aynı zamanda organizma ile ilişkilerini, geçirdikleri değişiklikleri ve bu değişikliklerin organizmadaki etkilerini de kapsamaktadır.^{15,23} İnsan vücudunda yaklaşık 400.000 protein bulunması ve bu maddelerin vücudun farklı kısımlarında ve yaşamın farklı evrelerinde oluşabilmesi nedeniyle, protein bilimi oldukça karmaşık ve güç bir süreçtir. Günümüzde tükürükte toplam 80 adet protein tanımlanmıştır.¹⁵ Proteinlerin varlığının saptanması tek başına yeterli olmamakta, aynı zamanda görevlerinin ve hangi hastalıklarla ilişkili olduklarının da saptanabilmesi gerekmektedir. Günümüzde tükürükte varlığı gösterilmiş proteinlerin çoğunun görevleri tam olarak bilinmemektedir ancak, gelişen teknolojiyle birlikte yakın bir gelecekte tükürük içeriğiyle ilgili daha fazla bilgiye sahip olunacağına inanılmaktadır.²⁴

■ TÜKRÜĞÜN ÇÜRÜK VE PERİODONTAL HASTALIKLARIN TANISINDAKİ ROLÜ

Oral sağlık üzerine yapılan araştırmalarda son 20 yıldır periodontal hastalıklar ve çürük riskinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere tükürükte tanısal biyolojik belirteçler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda çoğunlukla interleukin-1 (IL-1) genetik yatkınlık analizi ve çürük riski değerlendirmesinde oral patojenlerin boyanması konuları üzerinde durulmuştur.²⁵⁻²⁸ Tükürüğün çürük tanısındaki rolü S. Mutans, Lactobacillus ve yüzeylede demineralizasyonu başlatarak çürüğe zemin hazırlayan laktik asit varlıklarının gösterilebilmesi nedeniyle oldukça önemlidir. Tükürükte Candidal organizmaların varlığının saptanması gibi, oral kavitenin diğer enfeksiyöz hastalıklarına da bu yolla tanı konulabilmektedir. Bu yolla aynı zamanda periodontal patojenik bakterilerin varlığı da gösterilmiştir. Bu durum sadece özgül olarak en patojenik periodontal mikrofloranın belirlenmesi açısından değil, aynı zamanda bu bakterilerin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, erken doğum ve düşük doğum ağırlığında risk artırıcı rolleri olmasından dolayı da çok önemlidir.²⁹

Tükürüğün periodontal hastalıkların tanısında kullanımıyla ilgili saptanan belirteçler arasında bazı enzimler, immünglobulinler, epitel keratinleri, hormonlar ve bakteri/bakteri yan ürünleri sayılabilir.³⁰ Kronik periodontitis hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalıklı bireylerin tükürüğünde alkalen fosfataz, esteraz ve beta glukuronidaz gibi enzimlerde ve aminopeptidazlarda daha yüksek bir aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir.²⁷ Başka bir çalışmada, tükürük örneklerinde pozitif IL-1 genotipi varlığı gösterilmiş bireylerin periodontal patojenler ile kolonize olma risklerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁶ Subgingival plak içindeki organizmalara karşı cevap olarak gelişen aşırı IL-1a ve IL-1b varlığının, dişeti oluşu sıvısında gingival inflamasyonu artırarak periodontal hastalığın ilerlemesine yol açtığı düşünülmektedir.^{26,27,31,32}

Diyabet ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi belirleme amaçlı gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları, tükürük bezlerinin diyabet hastalığının hedef organları arasında olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada diyabet hastalarında dişeti ve kanama skorlarının daha yüksek olduğu ve gingival ödemde artış gerçekleştiği, bu nedenle de bu bireylerde periodontitis görülme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.³³⁻³⁷ Diyabet hastalarında toplam oksidatif stresin ve glukoz metabolizmasının son ürünlerinin artmasının, periodontal değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.³⁷ Diyabet hastalarında kollajen üretimindeki düzensizlik ve artmış metalloproteinaz düzeyi ile periodontitis varlığı arasında bir bağ kurulmaya çalışılan araştırmalarda, periodontitis gelişmiş diyabet hastalarının dişeti oluşu sıvısında, nötrofil kaynaklı metalloproteinaz düzeyinde artış gerçekleştiği gözlenmiştir.^{37,38} Diyabette yetersiz metabolik kontrol nedeniyle doku katabolizmasının arttığı ve bu durumun periodontitis riskini arttırdığı düşünülmektedir. Periodontal yıkımın oral sıvılarda metalloproteinaz düzeyindeki artış ile yansıtılması nedeniyle, gelecekte bu maddeleri hedef alan özgül bir immünoassay geliştirilmesinin diyabet hastalarında periodontitisin değerlendirilmesinde faydalı olacağına inanılmaktadır.^{37,38}

TÜKRÜĞÜN SİSTEMİK TANISAL UYGULAMALARI

Yapılan çalışmalarda tükürük içeriğindeki ve profilindeki değişikliklerinin birçok patolojik durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Asetilkolin düzeyindeki azalmanın Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde kolinerjik nöronlardaki dejenerasyonu yansıttığı bilinmektedir. Günümüzde bu hastalığın tedavisinde asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe eden ajanlar kullanılmaktadır. Bu terapiye olumlu yanıt veren hastaların tükürük örneklerinde asetilkolinesteraz düzeyini değerlendiren bir çalışmada, tükürükteki asetilkolinesteraz düzeyinin santral kolinerjik aktivitede Alzheimer'e bağlı değişikliklerin belirlenmesinde ve tedavi etkinliğini değerlendirilmesinde faydalı bir belirteç olabileceği saptanmıştır.³⁹

Romatoid artrit ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda parotisten elde edilen tükürük örneklerinde doku kallikrein düzeyinde artma belirlenmiştir.⁴⁰⁻⁴² Romatoid artrit hastalarında tükürükteki çözünebilir insan lökosit antijeni düzeyinin, otoimmün hastalığın inflamatuvar safhasını yansıması bakımından önemli olduğu saptanmıştır.⁴³ Sjögren sendromunda CD4 lenfositlerden meydana gelen inflamatuvar bir infiltrat ile birlikte dinlenme ve uyarılma halindeki tükürük akış hızında azalma gözlenmektedir. Bu hastaların tükürük örneklerinde sodyum, klorür, IgA, IgG, laktoferrin, albumin, a2 mikroglobulin, sistatin C-S, prostaglandin E2, tromboksan B2 ve IL-6 gibi inflamasyon mediatörlerinin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastaların tükürüklerinde aynı zamanda IgA, IgG ve IgM otoantikoları da saptanabilmektedir.⁴⁴

Epitelyum hücrelerindeki elektrolit taşınmasındaki değişiklikler, salgı bezleri ve epitelyumdan visköz sıvı salgılanması ile karakterize herediter bir hastalık olan kistik fibroziste de, submaksiller tükürük içeriğinde sodyum, klorür, kalsiyum, fosfat, yağ ve protein düzeyleri artmaktadır. Bu hastaların tükürüklerinde aynı zamanda, sağlıklı bireylere göre daha düşük biyolojik aktiviteye sahip epidermal bir büyüme faktörü ve artmış prostaglandin E2 düzeyleri bulunmaktadır.⁴⁵ Çölyak hastalığının tanı-

sında tükürük ve serum örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tükürükten IgA ve antiigliadin antikor tanısının yüksek spesifite ve düşük sensitivite gösterdiği bildirilmiştir.⁴⁶

ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

Tükürükte bazı enfeksiyöz, bakteriyel ve viral hastalıklara ait özgül antikor varlığı da belirlenmiştir. İmmünglobulinler oral kaviteye primer olarak tükürük bezlerinden salgı veya kan kapillerlerinden dışıti oluşu sıvısına transüstasyon yolu ile girmektedirler. Tükürükteki en baskın immünglobulin olan IgA'nın büyük bir kısmı parotis ve submandibuler bez hücrelerinden kaynaklanmaktadır.⁴⁷ Bu durumun tersine tükürükteki IgG ve IgM'nin büyük bir kısmı serumdan, dışıti oluşu sıvısı ve mukozal transüstasyon yolu ile gelmektedir.⁴⁸ Yapılan çalışmalar, mukozal transüstasyondaki özgül antikorların varlığına dayanarak konulan HIV enfeksiyon tanısının, bu virüsün serum etkinliği ile uyumlu olduğunu göstermiştir.^{49,50} Bu durum özellikle HIV hastalarının %24-27'sinin taşıyıcı olduklarını bilmedikleri ABD'de önem kazanmaktadır. Geliştirilen ilk hızlı HIV testi olan OraQuick, ABD'de sağlık merkezlerine dağıtılmakta ve tükürük örnekleme ile bu hastalara tanı konulabilmektedir.⁵⁰ Günümüzde tükürük örnekleme ile HIV-1 ve HIV-2 tanısında kullanılması amacıyla kullanılan diğer bir cihaz ise OraSure'dur. Bu cihazlar tükürük toplayıcı bir aygıtın mandibuler sulkusta 2-5 dk. boyunca tutulmasının ardından, mukozal transüstasyonda IgG aranması prensibine dayanmaktadır. Elde edilen örnek ELISA yöntemi ile çalışılmakta, pozitif örneklerde Western blotlama testi ile doğrulama yapılmaktadır.⁵¹ Tükürükte özgül IgM antikorları varlığı ile hepatit A virüsü ve hepatit B virüsü de saptanabilmektedir.^{52,53} Yapılan bir çalışmada OraSure cihazı kullanılarak Hepatit C virüsünün de %100 başarı oranıyla saptandığı bildirilmiştir.⁵⁴ Tükürük aynı zamanda kızamık, kabakulak ve rubella virüslerine ait bağışıklık veya enfeksiyon belirlenmesinde de kullanılmaktadır.⁵⁵⁻⁵⁷ Günümüzde *Borrelia burgdorferi*, *Shigella* veya *Tenia Solium* gibi diğer enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı gelişen antikorlar da tükürük örneklerinden izole edilebilmektedir.⁵⁸

STEROİD HORMONLAR

Steroid hormonlar tükrüğe, esas olarak tükrük bezi epitelinin pasif difüzyon ile geçmektedirler. Tükrük oluşumu sırasında tükrük bezinden geçen kan içindeki serbest steroid hormonları ayrılarak çeşitli zar yapılarından geçmektedirler.⁵⁹ Günümüzde kortizol, DHEA, testosteron, östradiol, östriol ve progesteron gibi hormonların düzeyleri tükrükten doğru bir şekilde saptanabilmektedir.⁶⁰⁻⁶⁵ Tükrükteki kortizol düzeyinin serum serbest kortizol düzeyi ile örtüştüğü ve tükrük kortizol değerinin Cushing sendromu tanısında serum ve üriner kortizol ile eşdeğer olduğu bildirilmiştir.⁶⁰ Tükrükten testosteron ve DHEA düzeyinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda bu hormonlara ait değerlerin serum değerlerinden sırasıyla %1.5 ve %7.5 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Hapishanedeki erkek ve kadın mahkûmlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada tükrükteki testosteron düzeyi ve şiddete eğilim arasında anlamlı bir ilişki varlığı gösterilmiştir.⁶⁷ Tükrükteki östradiol düzeyinin bir menstrual siklus boyunca serum değeri ile aynı eğilimi izlediği, tükrük östriol değerindeki azalmanın ise hamile bayanlarda düşük doğum ağırlığının göstergesi olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir.^{63,64} Tükrük progesteron düzeyinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda bu verinin yumurtalık işlevi ile ilgili bilgi verdiği ve kısırlık tanı ve tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır.⁶⁵

TEDAVİ DOZU BELİRLENMESİ

Tükrük örneklenmesinin ağrısız ve girişimsel olmayan bir yöntem olması, bazı ilaçların tedavi dozu belirlenmesinde klinik olarak güvenilir bir yöntem haline gelmesini sağlamıştır. Bu durum özellikle sistemik bir hastalık nedeniyle tedavi görmekte olan çocuk hastaların doz değerlendirmelerinde önem kazanmıştır.⁶⁸ Bir ilacın tükrükte saptanabilmesi moleküler ağırlığına, yağda çözünübilirliğine, iyonizasyon derecesine, protein bağlama özelliğine ve tükrük pH'ına bağlıdır. İlaçlar tükrüğe pasif difüzyon aracılığıyla girmektedir. Molekülleri küçük, yağda çözünen, iyonize olmayan, protein bağlamayan ve pH'ı tükrüğe yakın olan ilaçlar daha kolaylıkla tükrük salgısına geç-

mektedirler.⁶⁸ Günümüzde sistemik düzeyleri tükrük örneklerinden değerlendirilebilen ilaçlar arasında amfetaminler, barbituratlar, benzodiazepinler, kokain, fenisilidin ve liserjik asit dietilamid, teofilin, antikonvülsanlar, digoksin, kodein ve gentamisin bulunmaktadır.⁶⁸⁻⁷¹ Alkolün de molekül özelliklerinden dolayı kolaylıkla tükrüğe geçtiği ve serum alkol düzeyinin belirlenmesinde tükrük örneklerinin kullanılabileceği bildirilmiştir.⁷² Marihuananın esas psiko-aktif bileşeni olan bir madde de tükrükten 2-10 saat içinde belirlenebilmektedir. Günümüzde sigara bırakma programlarında, tükrük örnekleri nikotinin esas bileşeni olan kotinin düzeyinin belirlenmesinde başarıyla kullanılmaktadır.⁷²

KANSER

Tükrükteki biyolojik belirteçlerin sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde artan bir şekilde kullanımı, tükrükte kanser belirteçleri ile ilgili çalışmaların gerçekleştirilmesini sağlamıştır. Son yıllarda sağlıklı bireylerle baş-boyun bölgesi kanser hastalarının tükrük örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, kanser hastalarında özgül proteinler için mRNA düzeylerinin arttığı belirlenmiştir.^{73,74} RNA mikroerrey kullanımının ardından, aday genlerde kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu uygulanmış 2 farklı çalışmada, IL-8, IL-1 β , çift yönlü özgünlüğe sahip fosfatase I (dual-specificity phosphatase), spermin/spermidin N1-asetiltransferaz, ornitin dekarboksilaz I, S100 kalsiyum bağlayan protein P ve H3 histon aile 3A'ya ait mRNA düzeylerinin arttığı ve bu belirteçlerin kombinasyonunun oral skuamöz hücreli karsinom hastalarını kontrol grubundan ayırmada yüksek sensitivite ve spesifite içerdikleri bildirilmiştir.⁷³⁻⁷⁵

Tükrükteki tümör-baskılayıcı protein p53 düzeyinin de malignansi ve olumsuz prognozla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.⁷⁶⁻⁷⁸ p53 düzeyi yüksek olan tümörler, bu proteine karşı IgG ve IgA antikorlarının oluşumu ile sonuçlanan bir immün reaksiyon başlatılmaktadır.⁷⁶⁻⁷⁸ Baş-boyun bölgesi kanser hastalarının tükrüklerinde, p53 geni DNA dizisindeki mutasyonların belirlenebileceği, ilk kez Boyle ve

ark. tarafından önerilmiştir.⁷⁹ Daha sonra, Liao ve ark. tükürükten elde edilen DNA'ya polimeraz zincir reaksiyonu ve ardından DNA dizi analizi uygulamışlar ve p53 geninin kodon 63'ündeki mutasyonu, oral skuamöz hücreli karsinom için moleküler bir biyolojik belirteç olarak belirlemişlerdir.⁸⁰ Kanser hastalarında p53 düzeyinin mortalite oranı ile direkt ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma olmakla birlikte aksi sonuçlar da bildirilmiştir.^{76,81,82} Ülkemizde yapılan bir çalışmada p53 artışının yaşam süresini olumsuz olarak etkileyebileceği ancak, sadece patolojik değil, fizyolojik faktörlerin de p53 mekanizmasını etkilemesi nedeniyle, bu belirteçlerin değerlendirilmesinin güç olduğu bildirilmiştir.⁸³

Tükürük aynı zamanda meme kanseri proto-onkogen marker c-erbB-2 taşıması bakımından da ilgi çekmiştir. Bu biyolojik belirteç malign meme kanserlerinde sıklıkla yüksek değerlere ulaşmakta ve düzeyinin değerlendirilmesi ile tedavi etkinliği kontrol edilebilmektedir. Serumda c-erbB-2'ye ait dolaşan bir reseptör bulunmakta ve meme kanseri hastalarında metastazla da ilişkili olarak düzeyi art-

maktadır.^{84,85} Tükürük bezi kanalı malignansileri üzerine yapılan çalışmalarda, c-erbB-2 artışının prognostik bir faktör olduğu ortaya konmakla birlikte, miyoepitelyal farklılaşma gözlenen düşük derece tükürük bezi neoplazilerinin oluşumunda c-erbB-2'nin rolü olmadığı da gösterilmiştir.^{86,87}

SONUÇ

Tükürüğün tanısal bir araç olarak kullanılmasında teknolojik gelişmelerle bağlantılı daha ileri tanısal biyolojik belirteçlerin geliştirilmesi, hekimlerin klinik değerlendirme sırasında ve tedavi sonuçlarının belirlenmesinde hızlı ve güvenilir karar vermelerini sağlayacaktır. Tükürüğün tanısal bir araç olarak yaygın kullanım alanı bulması önündeki en büyük engel yüksek sensitivite, spesifite, otomasyon, düşük maliyet ve hız gerektiren teknik donanım gerekliliğidir. Tanısal teknolojilerin ilerlemesi ve bu engellerin ortadan kalkmasıyla, daha geniş kitlelere ulaşabilecek olan bu ürünler, klinisyenlere sayısız sistemik patolojinin değerlendirilmesinde kolaylık ve zaman kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

- Llena-Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E449-55.
- Forde MD, Koka S, Eckert SE, Carr AB, Wong DT. Systemic assessments utilizing saliva: part 1 general considerations and current assessments. *Int J Prosthodont* 2006;19:43-52.
- Mandel ID. Salivary diagnosis: more than a lick and a promise. *J Am Dent Assoc* 1993;124:85-7.
- Samaranayake L. Saliva as a diagnostic fluid. *Int Dent J* 2007;57:295-9.
- Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis* 2002;8:69-76.
- Pereira LJ, Duarte Gaviao MB, Van Der Bilt A. Influence of oral characteristics and food products on masticatory function. *Acta Odontol Scand* 2006;64:193-201.
- Lukacs JR, Largaespada LL. Explaining sex differences in dental caries prevalence: saliva, hormones, and "life-history" etiologies. *Am J Hum Biol* 2006;18:540-55.
- Boyce HW, Bakheet MR. Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:89-97.
- Castle D. Cell biology of salivary protein secretion. In: Dobrosielski-Vergona K, ed. *Biology of the Salivary Glands*. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1993.p. 81-104.
- Turner RJ, Paulais M, Manganel M, Lee SI, Moran A, Melvin JE. Ion and water transport mechanisms in salivary glands. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4:385-91.
- Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13:197-212.
- Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-53.
- Tenovuo J. Antimicrobial function of human saliva--how important is it for oral health? *Acta Odontol Scand* 1998;56:250-6.
- Lenander-Lumikari M, Loimaranta V. Saliva and dental caries. *Adv Dent Res* 2000;14:40-7.
- Hu S, Xie Y, Ramachandran P, Ogorzalek Loo RR, Li Y, Loo JA, et al. Large-scale identification of proteins in human salivary proteome by liquid chromatography/mass spectrometry and two-dimensional gel electrophoresis-mass spectrometry. *Proteomics* 2005;5:1714-28.
- Knauf H, Lubcke R, Kreutz W, Sachs G. Interrelationships of ion transport in rat submaxillary duct epithelium. *Am J Physiol* 1982;242:F132-9.
- Bardow A, Madsen J, Nauntofte B. The bicarbonate concentration in human saliva does not exceed the plasma level under normal physiological conditions. *Clin Oral Investig* 2000;4:245-53.
- Michaels P. Saliva as an aid in the diagnosis of diathetic diseases. *Dent Dig* 1901;7:105-10.
- Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med* 1990;19:119-25.
- Aguirre A, Testa-Weintraub LA, Banderas JA, Haraszthy GG, Reddy MS, Levine MJ. Sialochemistry: a diagnostic tool? *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4:343-50.
- Haeckel R. Interpretation of salivary drug concentrations. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:223-6.
- Christodoulides N, Mohanty S, Miller CS, Langub MC, Floriano PN, Dharshan P, et al. Application of microchip assay system for the measurement of C-reactive protein in human saliva. *Lab Chip* 2005;5:261-9.
- Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc* 2006;137:313-21.

24. Huang CM. Comparative proteomic analysis of human whole saliva. *Arch Oral Biol* 2004;49:951-62.
25. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol* 2000;27:453-65.
26. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24:72-7.
27. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000;27:810-8.
28. Baughan LW, Robertello FJ, Sarrett DC, Denny PA, Denny PC. Salivary mucin as related to oral *Streptococcus mutans* in elderly people. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:10-4.
29. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:7-11.
30. Mandel ID. Markers of periodontal disease susceptibility and activity derived from saliva. In: Johnson NW, ed. *Risk Markers for Oral Diseases. Periodontal Diseases: Markers of Disease Susceptibility and Activity*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1991. p. 228-53.
31. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999;70:567-73.
32. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998;25:781-5.
33. Yoon MS, Jankowski V, Montag S, Zidek W, Henning L, Schlüter H, et al. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:377-81.
34. Todd AL, Ng WY, Lee YS, Loke KY, Thai AC. Evidence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in oral fluid of type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:171-7.
35. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, et al. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Arch Med Res* 2005;36:376-81.
36. Reznick AZ, Shehadeh N, Shafir Y, Nagler RM. Free radicals related effects and antioxidants in saliva and serum of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Arch Oral Biol* 2006;51:640-8.
37. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol Res* 2000;35:259-65.
38. Mäkelä M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res* 1994;73:1397-406.
39. Sayer R, Law E, Connelly PJ, Breen KC. Association of a salivary acetylcholinesterase with Alzheimer's disease and response to cholinesterase inhibitors. *Clin Biochem* 2004;37:98-104.
40. Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, Kari K, Hietanen J, Suuronen R, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005;63:284-93.
41. Helenius LM, Hietanen JH, Helenius I, Kautiainen H, Piirainen H, Paimela L, et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60:744-9.
42. Kontinen YT, Tuominen TS, Piirainen HI, Könönen MH, Wolf JE, Hietanen JH, et al. Signs and symptoms in the masticatory system in ten patients with mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1990;19:363-73.
43. Adamashvili I, Pressly T, Gebel H, Milford E, Wolf R, Mancini M, et al. Soluble HLA in saliva of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2002;22:71-6.
44. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Levartovsky D, Yaron M. Salivary and serum soluble interleukin-2 receptor in primary Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol*. 1999;44:305-8.
45. Slomiany BL, Aono M, Murty VL, Slomiany A, Levine MJ, Tabak LA. Lipid composition of submandibular saliva from normal and cystic fibrosis individuals. *J Dent Res* 1982;61:1163-6.
46. Rujner J, Socha J, Barra E, Gregorek H, Madaliński K, Woźniowicz B, et al. Serum and salivary antigliadin antibodies and serum IgA anti-endomysium antibodies as a screening test for coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996;85:814-7.
47. Nair PN, Schroeder HE. Duct-associated lymphoid tissue (DALY) of minor salivary glands and mucosal immunity. *Immunology* 1986;57:171-80.
48. Mortimer PP, Parry JV. The use of saliva for viral diagnosis and screening. *Epidemiol Infect*. 1988;101:197-201.
49. Martínez PM, Torres AR, Ortiz de Lejarazu R, Montoya A, Martín JF, Eiros JM. Human immunodeficiency virus antibody testing by enzyme-linked fluorescent and western blot assays using serum, gingival-crevicular transudate, and urine samples. *J Clin Microbiol* 1999;37:1100-6.
50. Wesolowski LG, MacKellar DA, Facente SN, Dowling T, Ethridge SF, Zhu JH, et al. Post-marketing surveillance of OraQuick whole blood and oral fluid rapid HIV testing. *AIDS* 2006;20:1661-6.
51. Hodinka RL, Nagashunmugam T, Malamud D. Detection of human immunodeficiency virus antibodies in oral fluids. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:419-26.
52. Thieme T, Yoshihara P, Piacentini S, Beller M. Clinical evaluation of oral fluid samples for diagnosis of viral hepatitis. *J Clin Microbiol* 1992;30:1076-9.
53. Parry JV, Perry KR, Panday S, Mortimer PP. Diagnosis of hepatitis A and B by testing saliva. *J Med Virol* 1989;28:255-60.
54. Cameron SO, Carman WF. The use of the OraSure collection device for hepatitis virus testing in health care settings. *J Clin Virol*. 2005;34 Suppl 1:S22-8.
55. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H.. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998;36:1117-21.
56. Perry KR, Brown DW, Parry JV, Panday S, Pipkin C, Richards A. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J Med Virol* 1993;40:235-40.
57. Thieme T, Piacentini S, Davidson S, Steingart K. Determination of measles, mumps, and rubella immunization status using oral fluid samples. *JAMA* 1994;272:219-21.
58. Schultz C, Qadri F, Hossain SA, Ahmed F, Ciznar I. Shigella-specific IgA in saliva of children with bacillary dysentery. *FEMS Microbiol Immunol* 1992;4:65-72.
59. Quissell DO. Steroid hormone analysis in human saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:143-5.
60. Aardal E, Holm AC. Cortisol in saliva--reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:927-32.
61. Filaire E, Lac G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) rather than testosterone shows saliva androgen responses to exercise in elite female handball players. *Int J Sports Med* 2000;21:17-20.
62. Schramm W, Paek SH, Kuo HH, Yang T. Ultrafiltrate of saliva collected in situ for the measurement of testosterone. *Analytica Chimica Acta* 1991;248:517-28.
63. Choe JK, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Progesterone and estradiol in the saliva and plasma during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:557-62.

64. Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 3):S214-8.
65. Schramm W, Smith RH, Craig PA, Paek SH, Kuo HH. Determination of free progesterone in an ultrafiltrate of saliva collected in situ. *Clin Chem* 1990;36(8 Pt 1):1488-93.
66. Gaskell SJ, Pike AW, Griffiths K. Analysis of testosterone and dehydroepiandrosterone in saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *Steroids* 1980;36:219-28.
67. Dabbs JM Jr. Salivary testosterone measurements in behavioral studies. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:177-83.
68. Berkovitch M, Bistrizter T, Aladjem M, Burtin P, Dagan T, Chen-Levi Z, et al. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring of digoxin and gentamicin in the saliva of children. *Ther Drug Monit* 1998;20:253-6.
69. McAuliffe JJ, Sherwin AL, Leppik IE, Fayle SA, Pippenger CE. Salivary levels of anticonvulsants: a practical approach to drug monitoring. *Neurology* 1977;27:409-13.
70. Jusko WJ, Gerbracht L, Golden LH, Koup JR. Digoxin concentrations in serum and saliva. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975;10:189-92.
71. Haeckel R, Hänecke P. Application of saliva for drug monitoring. An in vivo model for transmembrane transport. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:171-91.
72. Cone EJ. Saliva testing for drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:91-127.
73. Li Y, Zhou X, St John MA, Wong DT. RNA profiling of cell-free saliva using microarray technology. *J Dent Res* 2004;83:199-203.
74. Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, et al. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin Cancer Res* 2004;10:8442-50.
75. Jiang WW, Masayeva B, Zahurak M, Carvalho AL, Rosenbaum E, Mambo E, et al. Increased mitochondrial DNA content in saliva associated with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:2486-91.
76. Gandour-Edwards R, Trock BJ, Gumerlock P, Donald PJ. Heat shock protein and p53 expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:610-5.
77. Hsieh LL, Wang PF, Chen IH, Liao CT, Wang HM, Chen MC, et al. Characteristics of mutations in the p53 gene in oral squamous cell carcinoma associated with betel quid chewing and cigarette smoking in Taiwanese. *Carcinogenesis* 2001;22:1497-503.
78. Ibrahim SO, Vasstrand EN, Johannessen AC, Idris AM, Magnusson B, Nilsen R, et al. Mutations of the p53 gene in oral squamous-cell carcinomas from Sudanese dippers of nitrosamine-rich toombak and non-snuff-dippers from the Sudan and Scandinavia. *Int J Cancer* 1999;81:527-34.
79. Boyle JO, Mao L, Brennan JA, Koch WM, Eisele DW, Saunders JR, et al. Gene mutations in saliva as molecular markers for head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:429-32.
80. Liao PH, Chang YC, Huang MF, Tai KW, Chou MY. Mutation of p53 gene codon 63 in saliva as a molecular marker for oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2000;36:272-6.
81. Gluckman JL, Pavelic ZP, Welkoborsky HJ, Mann W, Stambrook P, Gleich L, et al. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. *Laryngoscope* 1997;107:1239-44.
82. Gonzalez-Moles MA, Galindo P, Gutierrez-Fernandez J, Sanchez-Fernandez E, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, et al. P53 protein expression in oral squamous cell carcinoma. survival analysis. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2889-94.
83. Güneri P, Güneri EA, Sarıoğlu S, Boyacıoğlu H. P53, P27, P21, EGFR, c-ErbB-2, bcl-2 and Ki-67 levels in oral cavity cancer. *Journal of Selçuk University School of Dentistry* 2003;13:122-9.
84. Streckfus C, Bigler L, Tucci M, Thigpen JT. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest* 2000;18:101-9.
85. Streckfus C, Bigler L, Dellinger T, Dai X, Kingman A, Thigpen JT. The presence of soluble c-erbB-2 in saliva and serum among women with breast carcinoma: a preliminary study. *Clin Cancer Res* 2000;6:2363-70.
86. Felix A, El-Naggar AK, Press MF, Ordonez NG, Fonseca I, Tucker SL, et al. Prognostic significance of biomarkers (c-erbB-2, p53, proliferating cell nuclear antigen, and DNA content) in salivary duct carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:561-6.
87. Rosa JC, Félix A, Fonseca I, Soares J. Immunoeexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary neoplasms with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol* 1997;50:661-3.