

# RADYOTERAPİNİN TÜKRÜK TOTAL PROTEİN SEVİYELERİNE ERKEN VE GEÇ ETKİLERİ

## EARLY AND LATE EFFECTS OF RADIOTHERAPY ON TOTAL PROTEIN LEVELS OF SALIVA

Ayfer HAYDAROĞLU  
Mustafa ESASSOLAK  
Fatma KUTAY  
Nurselen TOYGAR  
Sevtap GÜNBAŞ

### SUMMARY

The effects of irradiation on total protein levels of saliva in patients who were irradiated for head and neck tumors were examined in Ege University Department of Radiation Oncology. A group of 10 patients whose salivary glands were involved in the therapy field was formed. Saliva samples were taken before the therapy, at the end of the therapy, 3 months and 18 months after the therapy. Total Protein levels were determined. Besides this a control group of 10 healthy people was formed and saliva samples were taken with the same method. The total protein levels of saliva taken from the irradiated group in the acute, subacute and late phase were compared with the results of control group. It was found that the protein levels were raised after the therapy, became normal 3 months later and decreased with the dryness of the oral cavity after 18 months.

(Keywords: Radiotherapy, protein, saliva)

### ÖZET

Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında başboyun tümörleri nedeni ile radyoterapi gören hastalarda radyasyonun tükürük total protein seviyelerine etkisi incelendi. Bunun için tükürük bezleri radyasyon sahasına giren 10 kişilik bir grupta hastada tedavi öncesi sonrası, 3 ay ve 18 ay sonra tükürük örnekleri alındı ve total protein seviyeleri saptandı. Bunun yanısıra sağlıklı 10 kişilik bir gruptan da aynı yöntemle tükürük örnekleri alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Radyasyona maruz kalan gruptaki tükürük total protein seviyelerinin akut, subakut ve geç dönemlerdeki değişimleri kontrol grubuyla ve kaynaklarla karşılaştırıldı. Total protein seviyelerinin tedavi sonrası arttığı, 3 ay sonra normal seviyeye düştüğü ve 18 ay sonra ağız kuruluğu ile beraber normal seviyenin altına indiği saptandı.

(Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, tükürük, protein)

2 nci Shanghai Uluslararası Radyasyon Onkolojisi Kongresinde,  
20-24 Nisan 1991 de Konferans olarak sunulmuştur.  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
(Doç.Dr.A.Haydaroglu, Anabilim Dalı Bşk., Dr. M.Esassolak  
Biyokimya Anabilim Dalı (Prof.Dr. Kutay)  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100-İZMİR

Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı (Doç.Dr.N.Toygar)  
Ağız Dış Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı  
(Doç.Dr.S. Günbay)  
Ege Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi 35100-İZMİR  
Yazışma: Doç.Dr.A. Haydaroglu

## GİRİŞ

Dış ortamla çok yakın ilişkide olan ağızda tükürüğün ve tükürük proteinlerinin koruyucu bir işlevi vardır. Tükürüğün bilinen koruyucu özelliklerinin başında anti bakteriyel işlevi gelmektedir (2, 11). Son raporlara göre tükürük proteinleri mikrop büyümesini inhibe etmektedir. Ayrıca tükürük proteinleri ve bakteriler arasında hidrofobik, elektrostatik ve iyon kökenli ilişkiler düşünülmektedir (12). Tükürük yumuşak dokuların korunmasını nem ve kaygan zemin oluşturarak sağlamaktadır. Virus ve karsinojenlere karşı olası koruma etkisi vardır. Musinler virusların doku yüzeyini enfekte etmelerini önlerler. Yara iyileşmesinde muhtemel rolü yanı sıra dişler için koruyucu bir iyon ortamı sağlar. Ayrıca sindirimde PH kontrolünde, tad alma ve mide yolu fizyolojisinde rolü vardır (12).

Tükürük üzerine gerek kalitatif gerekse kantitatif etki eden faktörler tükürüğün koruyucu işlevine de etki etmiş olurlar. Tükürüğü etkileyen faktörlerden biri de radyasyondur (4).

Baş boyun tümörlü hastalarda yapılan radyoterapinin hem lokal rekürrensi önlemede hem de survey uzatmada büyük katkısı vardır ve bu nedenle uygulanması zorunludur (7). Ancak mayor tükürük bezleri tedavi sahasına girdiğinde problemler belirgin bir şekilde ortaya çıkar.

Mayor tükürük bezleri radyasyon sahasına girdiğinde tükürük bezlerinin asiner ve kanal sistemlerinin harabiyeti sonucu protein yoğunluğu artar, ödem ve enflamasyon basıncı ile salgı kanalları daralır. Yoğunlaşan mukoz sıvı daralmış kanal lümenini kolayca tıkar (13). Tükürük akımı azalır, hatta durabilir (5, 12). Bunun sonucunda ağız kuruluğu, radyasyona bağlı diş çürükleri, ağız mukozası iltihapları, tad duyusunun kaybı v.b. gibi yakınmalar görülür. Eğer yüksek doz radyasyon direk olarak tükürük bezlerine uygulanıyorsa bezlerde atrofi ve fonksiyon kaybı kaçınılmaz olarak karşımıza çıkacaktır

(5, 12). Semptomların derecesi radyasyonun dozuna, tedavi süresine bağlı olarak değişir(7, 14).

Bu çalışmamızda radyasyonun tükürük total protein seviyelerine bakarak araştırmayı, klinik üzerine yansımalarını ve alınabilecek tedbirleri gözden geçirmeyi amaç edindik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için tükürük bezleri radyasyon sahasına giren ileri baş boyun tümörlü 30 hastadan tükürük örnekleri alındı. Bu olguların 22' si erkek, 8' i kadın olup yaş ortalaması 59,4' dür. Çalışmaya baz olan ortalama değerler tedavi öncesi, bitimi ve 3 ay sonraki kontrollerinde örnek alınan 10 olgudan elde edilmiştir. 5 olgudan takribi 1,5 yıl sonra da tükürük örnekleri alınarak geç periyotta total protein seviyesi tayini yapılmıştır.

Tükürük örnekleri ağız yıkandıktan sonra dilin yan bölgesine % 5' lik sitrik asit damlatılarak uyarımla tüblere alınmış, 12000° devirde 10 dakika santrifüj edilerek +4° C' de muhafaza edilmiştir (1, 3, 11, 12, 16). Enzimaktivitelerinin kaybolmaması için ölçümler 10 gün içinde E.Ü. Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalında Lowry yöntemiyle yapılmıştır (9). Ayrıca aynı yöntemle 10 sağlıklı bireyden daha tükürük örnekleri alınarak total protein seviyeleri tayin edilmiş ve kontrol gurubu oluşturulmuştur. Pratik olması açısından çalışmada miks tükürük kullanılmış karşılaştırma için kontrol gurubundan da miks tükürük örnekleri alınmıştır.

Olgulara radyoterapi Gammatron-R Siemens tedavi cihazı ile uygulanmış olup ortalama 6000-7000 cGy radyasyon kullanılmıştır.

Olguların hepsi tedaviden önce ve daha sonra diş hekimliği fakültesine konsültasyona gönderilmiştir. Bu çalışma Diş Hekimliği Fakültesi, Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dallarının işbirliği ile gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Radyoterapi öncesi, bitimi, 3 ay ve 18 ay sonra tükürük örnekleri alınan 10 olgunun yaş, seks, evre özellikleri, primer tümör yerleri, histopatolojileri Tablo-1' de görülmektedir.

TABLO-1: Olguların Genel Özellikleri

No	Yaş /Sex	Primer Tm.yeri	Evre	Histopatoloji, Grade
1	60/E	Larinx	T4N3Mo	Kötü Epidermoid Ca
2	58/E	Nazofarinx	T2 N1Mo	lyi dif.Epidormoid Ca
3	54/E	Larinx	T4Nomo	lyi dif.Epidormoid Ca
4	59/K	Tonsil	Evre I	Lenfoma
5	54/E	Ağız Tabanı	T3N1Mo	lyi dif.Epidormoid Ca
6	34/K	Nazofarinx	T1N1Mo	Kötü dif.Epidormo.Ca
7	68/E	Hipofarinx	T3NoMo	Orta d. dif. Epider.Ca
8	82/E	Larinx	T4N1Mo	Orta d. dif. Epider.Ca
9	50/E	Larinx	T4N1Mo	Orta d. dif. Epider.Ca
10	65/E	Larinx	T4N1Mo	Orta d. dif. Epider.Ca

Olgularımızın tedavileriyle ilgili operasyon, radyasyon dozları ve sahaları ise Tablo-2' de belirtilmiştir.

TABLO-2: Olguların Tedavi Özellikleri

No	Operasyon	PrimerTm. Rad. dozu (cGy)	PrimerTm. sahası (cm)	Alt boyun ve Supra sahası (cm)
1	+	6800	16/13	-
2	Biopsi	6800	16/15	24/13
3	Biopsi	6800	16/15	23/15
4	Biopsi	5000	16/17	22/14
5	+	7000	15/13	22/14
6	Biopsi	6500	15/12	13/21
7	Biopsi	6400	14/12	14/21
8	Biopsi	6000	13/16	24/13
9	Biopsi	7000	11/13	11/23
10	Biopsi	7200	17/12	-

Seçilen hastalar tedavi sırasında primer tümör kadar tükürük bezleri de ışın alan hastalardır. Bu nedenle bu olgularda tükürük bezleri takribi 6000-7000 cGy radyasyon dozları almıştır.

Sağlıklı normal bireylerin aynı yöntemle elde edilen tükürük örneklerinde total protein seviyesi % 114,7 mg bulunmuştur. Baş-boyun tümörlü radyasyon alan gurubun radyoterapi öncesi, bitimi, 3 ay ve 18 ay sonraki tükürük total protein seviyelerindeki değişimler Tablo-3' de, ortalama değerlerin kontrol gurubu ortalamasıyla karşılaştırılması Tablo-4' de görüldüğü gibidir.

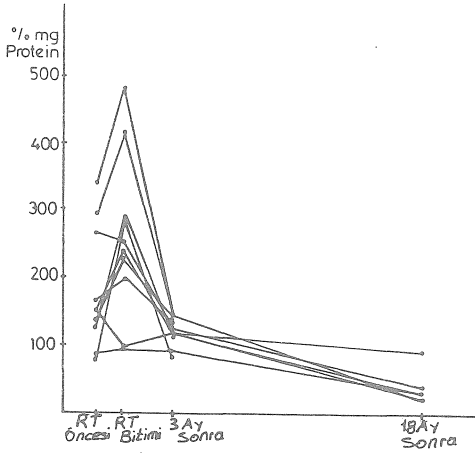
TABLO-3: Olgulardaki Tükürük Total Protein seviyeleri değişimleri (% mg)

No	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi bitimi	3 ay sonra	18 ay sonra
1	169,230	198,750	128,615	-
2	297,846	415,722	130,976	23,460
3	89,208	93,070	93,000	31,530
4	155,679	242,900	117,070	23,460
5	138,400	225,559	133,840	-
6	268,742	252,460	120,176	42,690
7	83,461	277,843	88,027	-
8	128,070	283,796	115,763	-
9	153,000	97,769	116,741	93,070
10	341,673	478,913	125,167	-

TABLO-4: Tükürükte Total Protein ortalama değerlerinin kontrol gurubuyla karşılaştırılması

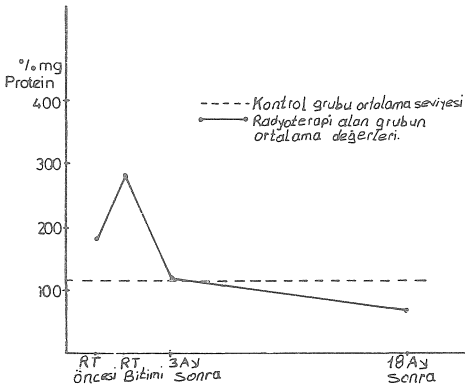
	Ortalama Total Protein değeri (% mg)	P değeri
<b>Kontrol Gurubu</b>	<b>114,7</b>	
Radyoterapi Öncesi	182,50	P < 0,05
Radyoterapi bitimi	276,00	P < 0,01
3 ay sonra	117,00	P < 0,01
18 ay sonra	69,07	

Bütün olguların bir arada radyasyona maruz kaldığı zamandan geç periyoda kadar gösterdikleri değişimler karşılaştırılmalı olarak Grafik-1' de görülmektedir.



Grafik 1 : Olgularımızdaki Tükrük Total Protein Seviyelerine Radyasyonun Etkisi .

Olguların ikisi hariç diğerleri benzer davranış göstermişlerdir. Protein seviyesi radyoterapi sonunda artmış ( $P < 0.05$ ), sonra başlangıç seviyenin altına düşmüş ( $P < 0.01$ ) ve geç periyotta en alt seviyelere inmiştir ( $P < 0.01$ ). Bütün bu bulgular istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama tükrük total protein seviyeleri üzerine zamanla ilişkisine göre radyasyonun etkisini gösteren eğrinin, normal kontrol grubunun ortalama seviyesiyle karşılaştırılması Grafik-2' de olduğu gibidir.



Grafik-2 : Tükrükteki Total Protein Seviyelerine Radyasyonun etkisi

## TARTIŞMA

Radyasyon tükrük bezlerinde harabiyet yaparak tükrük akım hızını azaltıp konsantrasyonunu arttırmaktadır (8, 10, 11). Radyasyon dozunun artmasıyla bu etki daha da belirginleşmektedir. Bizim olgularımızda da ağız kuruluğu, tükrük akım hızının azalması gözlenmiştir.

Tükrük akışkanlığının azalması seröz salgı yapan hücrelerde muköz salgı yapanlara göre daha belirgindir (8, 10, 11). Buna göre parotis bezi en fazla duyarlı, sublingual bez en az duyarlıdır (10). Bizim tedavi sahalarımızda nazofarinx ışınlaması içine parotis ve submandibuler bezler tamamen girmekte ve büyük ölçüde etkilenmektedir. Ağız kuruluğunu önlemek için bir miktar sublingual bezleri saha dışına çıkarsak da semptomlar ancak hafifletilebilmektedir. En duyarlı bez olan parotis saha içine girdiği için etkilenme çok olmaktadır.

Radyoterapiden önce ağız ve boğaz bölgesinde malign tümörü olan hastalarda tükrükde total protein seviyesi normale göre belirgin artmış bulunmuştur (3, 6). Brown bunu mukoza ülserasyonu ve hücre döküntüleri, ağızda lökosit dejenerasyonu ve birikintileri, plak retansiyonu ve tükrüğün ağız boşluğundaki son derece yavaş olan yıkama aktivitesine bağlamıştır (3). Radyoterapi bitiminde bu durum daha belirginleşir, tükrüğün sıvı komponenti azalır ve total protein belirgin bir şekilde artar, 3 ay sonra ise normal seviyeye düşer (3, 4, 6, 8, 11). Bizim çalışmamızda da benzer bulgular izlenmiştir. Latent bir periyottan sonra kronik devrede tükrük bezlerindeki atrofi ve fonksiyon kaybı ile beraber protein seviyesinde düşme geç periyotta örnek alınan 5 olgunun hepsinde de görülmüştür.

Azalmış tükrük akımı yanısıra tükrükteki protein ve elektrolit miktarlarındaki değişiklikler radyasyon sonrası çürüklere yol açabilmekte, oral mikrofilorada kantitatif ve kalitatif değişimlere neden olabilmektedir (11). Birim hacimdeki protein konsantrasyonları, radyoterapi öncesine oranla daha

yüksek olduğu halde günlük total atılımı, hastayı yaygın çürüklere karşı koruyamayacak oranda azalmıştır (3, 4, 8). Bunun nedeni tükürüğün sulu komponenti, proteinöz komponentten daha fazla radyasyondan etkilenmekte, belirgin ağız kuruluğu ortaya çıkmaktadır, dolayısıyla günlük total protein miktarı az olduğu halde ölçümlerde birim hacimde yüksek saptanmaktadır (3). Ancak geç periyotta aşikar şekilde ortaya çıkan atrofi, fibrozis beraberinde normalin altında protein seviyelerini de getirmektedir (14). Eğer ağız hijyenine dikkat edilmezse dişlerde gingival kenar boyunca radyasyon çürükleri meydana gelebilmektedir (14).

Post radyatif ağız ve diş problemlerinin rehabilitasyonu oldukça güçtür. Makronen dişli hastalarda 0.05' lik Na F ile ağızın çalkalanmasını önermektedir. Sigara kullananlarda ise betadin gargaranın yararlı olacağı ileri sürülmüştür (11).

Radyasyon sırasında iritan olacak alkol, sigara, acı, ekşi ve baharatlı yiyeceklerden kesinlikle kaçınılmalı, ağız hijyenine dikkat etmelidir (7). Bu konudaki uyarılar her hastada yapılmıştır. Olguların hepsi radyoterapi öncesi diş hekimliği konsültasyonuna gönderilmiş, periyodik diş kontrolleri yapılmıştır.

#### SONUÇLAR

1. Ağız bölgesi tümörlü olgularda tedavi öncesi normal bireylere göre miks tükürükde total protein değerleri daha yüksektir.

2. Parotis bezi radyasyon sahasına giriyorsa radyasyondan etkilenme daha çoktur.

3. Tedavi sonunda tükürük proteinleri en üst seviyeye ulaşmakta, 3 ay sonra normal seviyeye düşmektedir.

4. Geç periyotta tükürük bezlerindeki atrofiye paralel olarak total protein miktarında normalin altında düşüş izlenir. Tükürükte hem kalitatif, hem de kantitatif olarak yetersizlik söz konusudur.

Ağız ve tükürük bezleri bölgelerine radyasyon alan hastaların ağız hijyenlerine özen göstermeleri ve sürekli diş hekimi gözetimi altında olmaları gerekmektedir. Eğer herhangi bir müdahale yapılacaksa ilgili radyoterapistle danışılması uygun olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Ben-Aryeh H, Szargela Laor P, Laufer D, Gutman D. The Salivary flow rate and composition of whole and parotid resting and stimulated saliva in young and healthy subjects. *Biochem Med Met Biol.* 1986; 36: 260-5.
2. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston D A. Effect of radiation induced xerostomia on human oral mikroflora. *J Dent Res.* 1975; 54: 740-50.
3. Brown LR, Dreizen S, Rider LJ, Johnston DA. The Effect of radiation induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. *Oral Surg Oral Path.* 1976; 41: 83-92.
4. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM. Radiation induced xerostomia in cancer patients effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer* 1976; 38: 273-8.
5. Eugene PL. *Dental Biochemistry*. Philadelphia: Lea Febiger; 1976: 221-40.
6. Ferguson DB, Botchway CA. Ciraca-dion variation in flow rate and composition of human stimulated submandibular saliva. *Arch Oral Biol.* 1979; 24: 433-7.
7. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*, Philadelphia: 1980.
8. Kapan P. Mantle irradiation of the major salivary glands. *J. Posth Dent.* 1985; 54: 681-5.
9. Lowry DH, Rosenbrouch NJ, Farr AL. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol Chem.* 1951; 193: 265-75.
10. Maier H, Bihl H. Effect of radioactiv iodine therapy on parotid gland. *Function Acto Oto Laryngol.* 1987; 103: 318-24.

11. Makkonen TA, Tenovuoto Y, Vilja P, Heimdahl A. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer oral surg. *Oral Med Oral Path.* 1986; 62: 270-75.

12. Mandel ID, Watman S. The salivary secretions in health and disease. *Oral Surg.* 1976; 8: 24-47.

13. Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F. The effects of radiation on parotid salivary function. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981; 7: 1013-19.

14. Rubin P, Casarett GW. *Clinical Radiation Pathology.* Philadelphia W.B. Saunders Company. 1968; 675-81.

15. Rundney JD, Kajander KC, Smith OT. Correlation between human salivary levels of lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase and secretory immunoglobulin a with different stimulatory states and overtime. *Arch Oral Biol.* 1985; 30: 11/12: 765,71.

16. Skurk A, Krebs S, Rehberg J. Flow rate, protein, amylase lysozyme and kallikrein of human parotid saliva in health and disease. *Arch Oral Biol.* 1979; 24: 739-43.

17. Syrjonen S, Puronen P, Urpo YA. Salivary content of patients with subjective symptoms resembling galvanic pain. *Oral Surg.* 1984; 58: 387-93.