

## Bir Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Olgusunun Tedavi Sırasında Tükürük Tromboplastik Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Tiraje CELKAN, Ayşen YARAT, Tuğba TUNALI AKBAY, Serap AKYÜZ, Rabia PİŞİRİCİLER, İnci YILDIZ

### ÖZET

Oral kavite, çeşitli mukoza lezyonları ve enfeksiyonlarının oluşabileceği bir bölgedir. Tükürük ise oral kavitenin korunmasında önemli bir role sahiptir. Kanser ve tedavisi oral kavitede tükürük kompozisyonu dahil olmak üzere çeşitli değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler de çürük insidansını, ağız içi yaraların oluşum ve iyileşme süreçlerini etkileyebilmektedir. Tromboplastin (doku faktörü, FIII) yara iyileşme süreçlerinde yer aldığı bilinen hücre membranına bağlı bir glikoproteindir. Çalışmamızda akut lenfoblastik

lösemi (ALL) olgusundan değişik zamanlarda alınan tükürük örnekleri biyokimyasal ve sitolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre kullanılan ilaçlar tükürük pH'nın değişimine ve oral bölgede enfeksiyonlara eğilimlerin artmasına, mukozit ve ülserasyon oluşumuna ve tromboplastik aktivitenin de azalmasına neden olmuştur. Bu tür ilaç tedavisi alan olguların dental enfeksiyon kaynaklarının erken dönemde saptanmasının ve tedavi edilmesinin hastanın yaşam kalitesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, tükürük tromboplastik aktivitesi, tükürük pH'sı

### GİRİŞ

Son yıllarda tromboplastin veya Faktor III olarak da bilinen doku faktörünün önemi giderek artmaktadır. Doku faktörünün pıhtılaşma sisteminin temel fizyolojik aktivatörü olduğu ve bu faktörün aktivasyonu ile pıhtılaşmanın hız kazandığı, ayrıca doku faktörünün embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör oluşumu, metastaz ve anjiogenez gibi olaylarda da rol oynadığı tesbit edilmiştir (1-4).

Oral kavite, çeşitli mukoza lezyonları ve enfeksiyonlarının oluşabileceği bir bölgedir. Kanserli çocuklarda dişeti büyümesi, dişeti lezyonları ve dişeti kanamaları görülebilir (5). Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar immün sistemin baskılanmasına ve enfeksiyonlara eğilimin artmasına yol açar. Bu ilaçlar ağız içerisinde mukozit ve ülserasyona neden olarak mukozal hücrelerin gelişimi, olgunlaşması ve replikasyonunu etkiler (6).

Çeşitli doku ve vücut sıvılarında olduğu gibi tükürüğün de tromboplastik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (7-10). Tükürükteki tromboplastinin ağız boşluğundaki dokularda bir hasar meydana geldiğinde hemostazı sağlayarak, oral mukozanın bariyer fonksiyonunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (7). Literatürde kanserli hastaların tükürük tromboplastik aktivitelerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çocukluk çağında en sık saptanan malign hastalık, akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Bu hastalığın 2-6 yaş arasında prognozu daha iyi gidişli iken, adolesan grubunun tedavi sonuçları daha kötüdür. Alman BFM protokolleri baz alınarak tedavi görmüş 201 ALL olgusunun 35'inin adolesan yaş grubunda olduğu ve 5 yıllık EFS oranının % 49 olduğu bildirilmektedir.

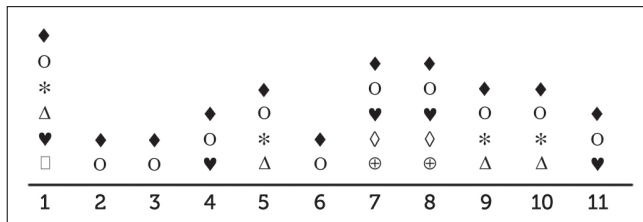
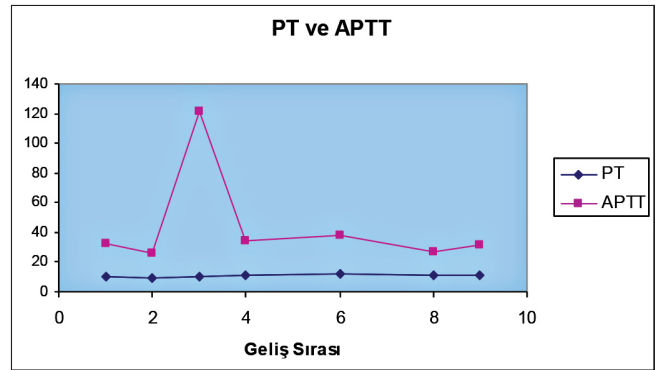
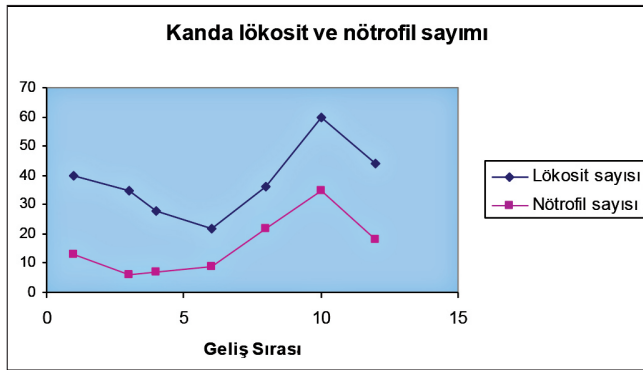
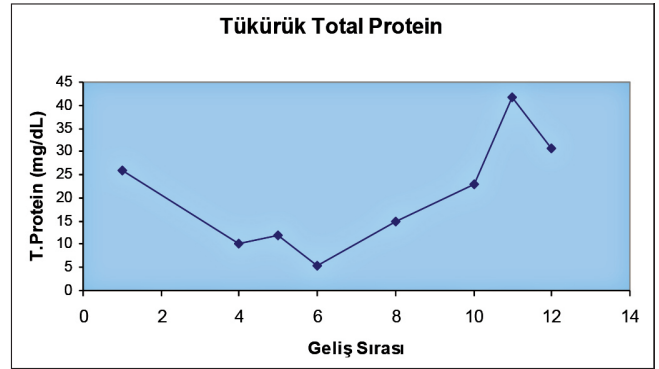
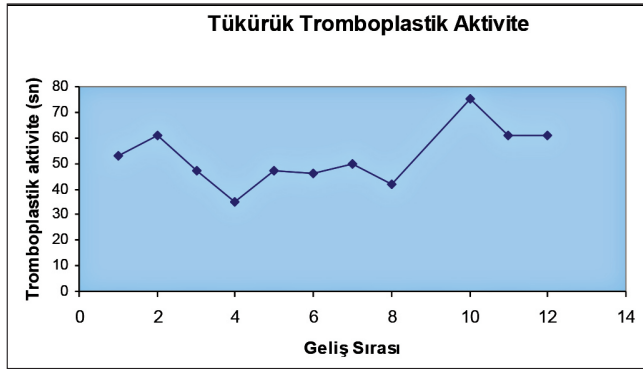
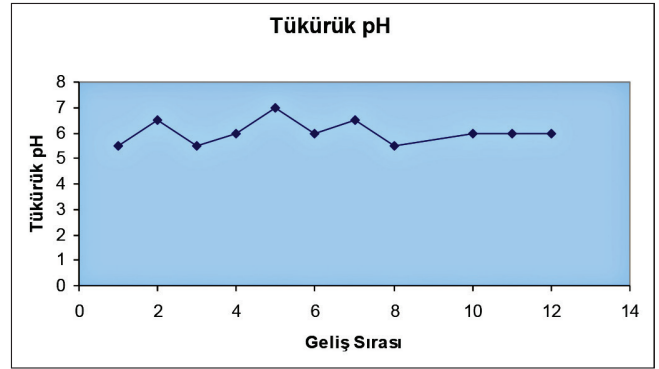
Çalışmamızda adolesan bir lösemi olgusundan değişik zamanlarda alınan tükürük örnekleri biyokimyasal ve sitolojik olarak incelendi.

Tiraje Celkan, İnci Yıldız  
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Ana Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Ayşen Yarat, Tuğba Tunalı Akbay  
Marmara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Biyokimya, Nişantaşı (34365), İstanbul, Türkiye  
Tel: 90 212 231 91 20 / 132  
Fax: 90 212 233 66 27  
E-mail: ayarat@marmara.edu.tr  
tunalim@marmara.edu.tr

Serap Akyüz  
Marmara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Pedodonti, Nişantaşı (34365), İstanbul, Türkiye

Rabia Pişiriciler  
Marmara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Histoloji ve Embriyoloji, Nişantaşı (34365), İstanbul, Türkiye



♦ : Bactirim, O : Aklovir, \* : Vin, Δ : Doxo, ♥ : L-Asp, ◇ : IT, ⊕ : MTX, □ : Plazma

**Şekil 1:** Tükürük pH, akış hızı, tromboplastik aktivite ve, total protein ile kan lökosit, nötrofil sayısının, PT ve aPTT değerlerinin zamana göre değişmesi ve uygulanan ilaç tedavisi

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Anabilim Dalı'na müracaat eden, 11 yaşında adolesan bir lösemi olgusu incelendi. Hastadan değişik zamanlarda sabah açlık tükürük örnekleri alındı. Tükürük örnekleri alınmadan önce ağız distile su ile çalkatıldı. Tükürük toplama süreleri ve toplanan tükürük hacmi kaydedildi. Tükürük pH'sı pH kağıdı (Merck-pH indikador papier, Neutralit pH=5.5-9.0) kullanılarak belirlendi. Tükürük örneklerinde tromboplastik aktivite, protrombin zamanı normal sınırlar içinde olan plazma kullanılarak Quick metoduna göre (11), total protein düzeyleri ise Lowry metoduna (12) göre tayin edildi. Tükürük biyokimyasal değerleri ile kan lökosit ve protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı ( aPTT) değerleri arasında ilişki arandı. Tükürük parametrelerini etkileyen ilaç ve enfeksiyonlar değerlendirildi.

Sitolojik inceleme için sürüntü örnekleri, bir damla tükürüğün lam üzerine sürülüp havada kurutulması ile hazırlandı. Lam önce konsantr May Grünwald çözeltisinde 7 dakika, sonra 1/20 oranında sulandırılmış Giemsa çözeltisinde 13 dakika bekletildi. Distile su ile 1 dakika süre ile yıkandı. Kurutulan lamlar lamel ile kapatılıp ışık mikroskopunda incelendi (13).

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 11 yaşındaki ALL'li kız çocuğunun anemnez bilgilerine göre anne ve babasının eğitim düzeyinin ilk öğretim ve lise olduğu, 3 kardeşinin bulunduğu, anne sütü ile bir yıla yakın süre beslendiği saptanmıştır. Dişlerini arasıra fırçalayan ve dişhekimine kontrol amacı ile giden hastamızın ana öğünleri dışında bir ara öğün aldığı, ailesinde anneannede uterus karsinomu olduğu ve kliniğimize ilk geldiğinde ağız içinde iki adet çürüğü olduğu görüldü. Dişeti, dil ve ağız mukozası iyi durumda idi. Tedaviler sırasında özellikle metotreksat aldığı dönemde mukozit ve gingivitis geliştiği ve ortalama 3-4 gün sürdüğü görüldü.

ALL olgumuzun tükürük tromboplastik aktivitesi, tükürük pH değeri, tükürük akış hızı ve tükürük total protein değerleri ile kan lökosit, nötrofil sayımı, PT ve aPTT değerlerinin zamana göre değişimi ve tükürük örneği alımından 1 gün önce aldığı ilaçlar Şekil 1'de görülmektedir.

Tükürük akış hızı 0.1 ml/dak ile 0.4 ml/dak; tükürük pH sı 5,5 ile 7 arasında: tükürük total protein değerleri ise % 52.5 mg ile %418 mg arasında değişmekteydi.

Tükürük sürüntü örneklerinde lökosit hücreleri görülmezken, ağız epitel hücreleri, bakteri, ve keratinize epitel hücreleri çok sayıda mevcuttu.

## TARTIŞMA

Fizyolojik şartlarda vasküler hücrelerde doku faktörü bulunmazken, ekstrasvasküler doku hücrelerinde yapısal olarak mevcuttur (2). Transmembran protein olan doku faktörü embriyogenez, yara iyileşmesi, enflamatuar cevap, tümör büyümesi, metastaz ve anjiogenezde rol oynar (4). Sitokinler, büyüme faktörleri, endotoksinler, hipoksi şartları vs. gibi faktörler hücrelerde doku faktörü oluşumuna neden olurlar (15,16). Ayrıca çeşitli doku ve vücut sıvılarının doku faktörü aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (7-10).

İnsan tükürüğündeki koagulant faktörlerden biri tromboplastin (doku faktörü)' dir. Ağız boşluğundaki dokularda meydana gelen hasar durumunda tromboplastin hemostazı sağlayarak oral mukozanın bariyer fonksiyonunu kolaylaştırır (7,8,10). Yapılan çalışmalar çeşitli kanser türlerinde doku faktörü ekspresyonunun arttığını göstermektedir (1,4).

Lösemi, çocuklarda en sık görülen kanser türlerinden biridir. ALL ise en sık rastlanılan ve prognozu en iyi olanıdır. Bu çalışmada literatürde ilk kez ALL'li bir çocukta tükürük tromboplastik aktiviteleri tayin edilerek zamana bağlı değişimi incelenmiştir. ALL olgusundan 1.gün (1.geliş), 2.gün (2.geliş), 6. günden (3.geliş)- 17.güne (12.geliş) kadar hergün olmak üzere aç olarak alınan tükürük örneklerinde tromboplastik aktivite değerleri 35 sn (4.geliş)- 75 sn (11.geliş) arasında değişmekteydi. Tromboplastik aktivitenin 35 sn bulunduğu günün öncesinde

olguya antibiyotik, antiviral, LAsp. ve plazma (2 ünite) verilmişti. Tromboplastik aktivitenin 75 sn bulunduğu günün öncesinde ise olguya antibiyotik ve antiviral tedavinin yanısıra kemoterapi de uygulanmıştı. Tromboplastik aktivite protrombin zamanı testi ile tayin edildiğinden pıhtı oluşum süresinin uzaması tromboplastik aktivitenin azaldığını göstermektedir. Hastamızın yüksek doz MTX aldıktan sonraki tükürük örneğinde tromboplastik aktivitesi en az olarak saptanmıştır. Tükürük protein düzeyi tedaviden bağımsız görülmektedir. Verilen taze donmuş plazma tükürük tromboplastik aktivitesini etkilememiştir.

Yaptığımız sitolojik değerlendirmede bu olgunun sürüntü örneklerinde lökosit hücreleri saptanmadı, buna karşılık bakteri, ve keratinize epitel hücrelerde artış söz konusu idi. Daha önce yaptığımız çalışmalarda tromboplastik aktivitenin lökosit sayısındaki artışa paralel olarak arttığı görüldü. Ancak incelediğimiz grup sağlıklı veya diyabetik kişilerin tükürük örnekleri idi (8,10). Doku faktörünün sitokin reseptör ailesinin üyeleri ile homolojiye sahip olmasından dolayı malign ve enflamatuar hücrelerin sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla doku faktörünün ekspresyonunu arttırması sürpriz değildir (14, 15). Ancak ALL'li olgumuzda çeşitli ilaç tedavisi söz konusudur. Tükürük tromboplastik aktivitesinin azalması bu tedavi sonucunda doku faktörü yani tromboplastinin ekspresyonunun azalması ile ilgili olabilir.

Diyabetik hastalarla yaptığımız çalışmada antibiyotik kullanan diyabetik hastaların tükürük tromboplastik aktivitesi antibiyotik kullanmayanlara oranla artmış olarak bulundu (8). Bu çalışmada ALL olgumuza da antibiyotik ile beraber kemoterapik ajanlar da verilmiştir.

Daha önce yaptığımız bir başka çalışmada sağlıklı çocuklarda süt dişi çekiminden sonra tükürük lökosit hücrelerinde ve tükürük tromboplastik aktivitesinde artışın çekim bölgesindeki hemostatik sistemi destekleyerek yara iyileşmesine neden olabileceği ifade edildi (9). Çekim öncesi tükürük tromboplastik aktivitesinde çekimden bir saat sonra %16.5 oranında artış söz konusu idi. Diş çekimi nedeni ile oral mukozanın bütünlüğü bozulmakta ve bu bölgede olan epitel hücreleri zarar görmektedir. Bu hücrelerden kana geçen tromboplastin koagülasyon sistemini aktive etmekte ve diğer hücrelerin de aktive olmasıyla çekim bölgesinde pıhtı ve yara iyileşmesi başlamaktadır.

Tükürük akış hızı ve pH değeri çürük aktivitesini etkileyen faktörler arasında yer alır. Tükürük akış hızının sağlıklı bireylerde 0.75 ml/dak altında olması bireyin çürüğe yatkınlığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (16). Hastamızın tükürük akış hızı ise 0.1 ile 0.4 arasında değişmektedir. Tükürük pH değeri 5.5 altına düştüğünde minde çözölmeler başlar (17). Çalışmamızda ALL olgumuzun tükürük pH değeri 5.5 ile 7 arasında değişmektedir. pH değerinin ve tükürük akış hızının düşük olması, diş çürüğü açısından risk altında olduğunu göstermektedir.

ALL'li olgumuzda tükürük pH değerinin değişmesi, kullanılan ilaçların immün sistemi baskılaması ve oral bölgede enfeksiyonlara eğilimlerin artması, mukozit ve ülserasyona neden olmakta ve tromboplastik aktivitenin de azalması ile yara iyileşmesinin gecikmesi sonucunda mukozal hücrelerin gelişimi, olgunlaşması ve replikasyonu yavaşlamaktadır.

Ağız içerisinde oluşabilen komplikasyonlar beslenme bozukluğuna ve hatta tedaviyi etkileyebilen şiddetli rahatsızlıklara neden olabilir. Bu nedenle dental enfeksiyon kaynakları erken dönemde saptanmalı ve tedavi edilmelidir.

## The Evaluation of Salivary Thromboplastic Activity of An Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Case During Treatment

### SUMMARY

Oral cavity is a region where various mucosal lesions and infections occur. Saliva has an important role in the protection of oral cavity. Cancer and its treatment lead to several changes in oral cavity including the changes observed in saliva composition. These can affect the healing process of the oral wounds and the incidence of tooth decay. Thromboplastin (tissue factor, FIII) is a membrane bound glycoprotein and it is

involved in the wound healing processes. In the present study, saliva samples were taken from an acute lymphoblastic leukemia (ALL) case at different times and were examined both biochemically and cytologically. According to the findings of this study, salivary pH differences and the increase in susceptibility to infections in the oral region may have caused the formation of mucositis and ulceration and the decrease in thromboplastic activity.

We believe that early detection of infection in the oral cavity and accordingly its treatment is important in terms of patient's life quality.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, salivary thromboplastic activity, salivary pH

### KAYNAKLAR

- Maiolo A, Tua A, Grignani G. Hemostasis and cancer: tumor cells induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells. *Hemostasis* 2002;87: 624-8.
- Roberts HR, Daugald MU, Hoffman M. Molecular Biology and Biochemistry of the Coagulant Factor and Pathways of Hemostasis. In: Williams Hematology. Editors: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligshon U, McGrawHill. Newyork. 2001, PP.1409-34.
- Yarat A. Tromboplastik Aktivite (Doku faktörü aktivitesi) 4.Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongresi 26-28 Eylül 2003- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne, s.97-105.
- Jiang X, Konigshey UH, Brombey ME. Formation of tissue factor-Factor VIIa complex promotor cellular signaling and migration of tumor breast cancer cells. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1972-6.
- Dummett CO. Anomallies of the Developing Dentition. In: Pediatric Dentistry. Editor: Pinkham JR, WB Saunders Co. Philadelphia. 1999, pp.60.
- Ünür M, Onur Ö. Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi. Quintessence Yayıncılık Ltd Şti. İstanbul. 2003, pp.86-7.
- Zacharski LR, Rosenstein R. Reduction of salivary tissue factor (Thromboplastin) activity by warfarin therapy. *Blood* 1979;53: 366-74.
- Yarat A, Tunali T, Pişiriciler R, Akyüz S, İpbüker A, Emekli N. Salivary thromboplastic activity in diabetics and healthy controls. *Clin Oral Investig* 2004;8: 36-9.
- Tunali-Akbay T, Guvercin M, Gonul O, Yarat A, Akyuz S, Pisiriciler R, Göker K. Salivary thromboplastic activity may indicate wound healing in tooth extraction. *Balk J Stom* 2010;14:141-4.
- Yarat A, Akyuz S, Tunali T, Kuscu O, Pisiriciler R. Salivary tissue factor activity and dental caries in 4-12 years old children. *OHDMBSC* 2007;1: 44-50.
- Ingram GIC, Hills M. Reference method for the one-stage prothrombin-time test on human blood. *Thromb Haemostas* 1976;36: 237-8.
- Lowry OH, Rosebrough WI, Farr A, Randal RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
- Atay Z, Topalidis T. Cytodiagnostik der Serösen Höhlen. Atlas und Lehrbuch. Wolfgang Pabst verlag Hannover, 1994, pp.336.
- Grignani G, Mailo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000;73: 145-50.
- Hathcock J. Vascular biology. The role of tissue factor. *Hematology* 2004;41: 30-4.
- Thylstrup A, Federskov O. Textbook of Clinical Cariology. Copenhagen. 1986, pp.28-45.
- Jenkins NG. The Physiology and Biochemistry of Mouth. Oxford Blackwell Scientific Publications. 1978, pp. 284-360.