

# DERLEME

## Review

### Yazışma Adresi

Correspondence Address

### Gamze COŞAN ATA

Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi, Diş Hekimliği  
Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene  
Radyolojisi Anabilim Dalı,  
Çanakkale, Türkiye

gamze.cosan40@gmail.com

**Geliş Tarihi** : Kas 13, 2020

Received

**Kabul Tarihi** : Mar 30, 2021

Accepted

**E Yayın Tarihi** : May 01, 2022

Online published

### Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

### Coşan Ata G. ve Yılmaz S.

Oral Kanserlerin Tanısında  
Tükürük Biyobelirteçlerinin Rolü

Akd Tıp D 2022; 8(2):218-224

### Gamze COŞAN ATA

Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi  
Anabilim Dalı,  
Çanakkale, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4926-4405

### Selmi YILMAZ

Akdeniz Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız Diş ve Çene Radyolojisi  
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-9546-6548

# Oral Kanserlerin Tanısında Tükürük Biyobelirteçlerinin Rolü

## The Role of Saliva Biomarkers in the Diagnosis of Oral Cancers

### ÖZ

#### Amaç:

Oral kanserlerin görülme sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir. Oral kanserler; dünyada en sık görülen altıncı kanser türü olup, baş ve boyun bölgesinde larinks kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Hastayı hekime getiren uyarı işaretlerinden ağrı, ağız kanserlerinde görülen ana semptomlardan biri olmasına rağmen ne yazık ki genellikle lezyonlar ciddi boyuta ulaştıktan sonra hissedilir. Bu yüzden erken tanı hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir. Biyopsi, hastalığın erken teşhisinde altın standart kabul edilse de son yıllarda gelişen moleküler klinik teşhis yöntemleri dikkatleri tükürüğün üzerine çekmiştir. Tükürüğün, klinik ve translasyonel uygulamalar için potansiyel biyobelirteç olabilecek çeşitli metabolitler içermesi ve non-invaziv bir yöntem olması kanser teşhisinde 'kan yerine tükürük tercih edilebilir mi?' sorusunu akla getirmektedir. Tükürük tanı amacıyla ilk kez 1986 yılında Jenzano ve arkadaşları tarafından uzak tümörleri taramak için kullanıldı. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da çeşitli maligniteler ve sistemik hastalıklar için tükürükteki spesifik biyobelirteçlerin arayışı başladı. Biz de bu derlemede güncel literatür ışığında ulaşılması kolay ve özel çözünebilir belirteçlerden (markerlardan) zengin olan tükürüğün oral kanserlerin erken teşhisindeki rolünden bahsettik.

#### Anahtar Sözcükler:

Biyobelirteç, Oral kanser, Skuamöz hücreli karsinom, Tükürük

#### ABSTRACT

The incidence of oral cancers is increasing all over the world. It is the 6th most common cancer in the world and is the second most common cancer in the head and neck region after laryngeal cancer. Although pain, one of the warning signs that brings the patient to the physician, is one of the main symptoms seen in oral cancers, unfortunately it's usually felt after the lesions reach a serious size. Early diagnosis is very important for the prognosis of the disease. Although biopsy is considered the gold standard in the early diagnosis of the disease, molecular clinical diagnostic methods developed in recent years have attracted attention to saliva. The fact that saliva is a non-invasive method and contains various metabolites that can be potential biomarkers for clinical and translational applications, 'raises the question' Can saliva be preferred over blood?'. Using saliva for cancer diagnosis, being a non-invasive method and containing various metabolites that could be proteins, DNA or mRNA which are potential biomarkers for clinical/translational applications, the question "is it preferable to blood?" comes to mind. Saliva was first used for diagnostic purposes in 1986 by Jenzano et al. to screen distant tumors. In subsequent studies, the search for specific biomarkers in saliva began for various malignancies and systemic diseases. In this review, we refer to the role of saliva, which is easy to access and rich

in soluble markers in the early diagnosis of oral cancers in the light of current literature.

### Key Words:

Biomarker, Oral cancer, Saliva, Squamous cell carcinoma

## GİRİŞ

Oral kanserler dünyada en sık görülen altıncı kanser olup, baş ve boyun bölgesinde larinks kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Hastalığın görülme insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır(1). Oral kanserlerin %50'den fazlası Asya'da görülmektedir. Tüm ağız boşluğu kanserlerinin %90'dan fazlası oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) olmakla beraber; %5-10'luk kısmını minör tükürük bezi karsinomları (adenokarsinoma, adenokistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma ) ve geri kalan kısmını; yumuşak doku karsinomları, malign melanoma, hodgkin dışı lenfomalar ve diğer malign tümörler oluşturur (2,3). Hastayı hekime getiren uyarı işaretlerinden ağrı, ağız kanserlerinde görülen ana semptomlardan biri olmasına rağmen ne yazık ki genellikle lezyonlar ciddi boyuta ulaştıktan sonra hissedilir. Erken evrede oral kanserler asemptomatik seyrederek ve gizli kalırlar. Bu nedenler sağ kalımda erken teşhisin önemini artırır (4). Erken evrede belirtiler kızarıklık, mukozada büyüme ve ülserasyonlar şeklinde izlenebilir. Tümör ilerledikçe kas, kemik gibi çevre dokulara ve lenf nodlarına infiltre olur. Hastalar ağız boşluğunda ağrı, dişlerde mobilite, halitozis, siyalore, kanama, konuşma güçlüğü, disfaji ve kulağa yansıyan ağrı hissi gibi şikayetlerde bulunur (5). 2018 GLO-BACAN (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans ) verilerine göre oral kanserlere bağlı mortalitenin yaklaşık %73,3'ü Asya, %13,6'sı Avrupa, %5,3'ü Afrika, %0,56'sı Okyanusya, %4,4'ü Latin Amerika ve Karayipler ve %2,9'u Kuzey Amerika'da görülmektedir (6). Sağ kalım oranının artırılmasında en önemli faktör erken teşhistir (7). Bu derlemenin amacı erken teşhis için önemli role sahip olan tükürük biyobelirteçlerinin incelenmesi, klinik uygulanabilirliğinin tartışılmasıdır.

## Oral kanserler

Oral kanser terimi, tüm ağız boşluğunu, yumuşak damağı ve uvuladan sonra devam eden farinks bölgesinin skuamöz hücreli karsinomlarını kapsar (8). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir fakat çoğu vakanın dil lateralinde veya ağız tabanında yerleşimli olması ve bu bölgelerin tükürüğün en fazla göllendiği bölgeler olması nedeniyle tükürükle birlikte etkisini güçlendiren kimyasal ajanların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Oral karsinogenezisin oluşum mekanizması hücre çoğalmasını kontrol eden birçok genin mutasyona uğraması esasına dayanır. En çok p16, APC ve p53 tümör süpressör genlerinin yer aldığı kromozom kısımlarında kayıplar izlenmiştir.

## Skuamöz Hücreli Karsinom

Oral bölgede en sık görülen malignite olan skuamöz hücreli karsinom, skuamöz epitelin malign neoplazmidir ve metastaz yapma yeteneğine sahiptir (9). Oral skuamöz hücreli karsino-

mun insidansı yaşla birlikte artar ve erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenir (10). OSHK'un farklılaşma derecelerine göre üç alt tipi tanımlanmıştır: %75'ten fazla keratinizasyon gösteriyorsa iyi diferansiye, %25-%75 arası keratinizasyon gösteriyorsa orta dereceli diferansiye ve %25'ten az diferansiye gösteriyorsa kötü diferansiye skuomöz hücreli karsinom olarak adlandırılır (1). Etiyolojisinde sigara, alkol, çiğnenebilir tütün gibi kronik irritasyona neden olan alışkanlıklar yer alır (11).

## Oral kanserlerde tanı yöntemleri

Oral kavite, inspeksiyonla muayeneye uygun bir alan olduğundan ilk tanı ve evrelemede klinik muayene rutini (inspeksiyon ve palpasyon) klasiktir (12). Oral kanserler klinik bulgu olmaksızın hızla ilerleyebildikleri için klinik muayene görüntüleme metotları ile tamamlanmalıdır. Oral ve orofaringeal kanserlerin görüntülenmesi en yaygın olarak baş ve boyunun gelişmiş kontrastlı ve kontrastsız bilgisayarlı tomografik (BT) taramasını, manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) ve / veya tam değerlendirme için birleştirilmiş BT / pozitron emisyon tomografisini (BT / PET) içerir (13). Ardından biyopsi ve histopatolojik değerlendirmeler yapılır. Biyopsi ile tanı erken dönem kanser teşhisinde altın standarttır. Ancak invaziv bir yöntem olduğu için genel popülasyonda tarama yapmak mümkün değildir. Tükürüğün tanı için kullanılması ilk kez 1986'da Jenzano ve ark. tarafından uzak tümörleri taramak içindir (14). İçerisinde barındırdığı spesifik biyolojik belirteçler ile bir çok sistemik hastalığın teşhisinde ve malignitelerin erken tanısında önemli bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (15).

## Tükürüğün kompozisyonu

Tükürük 3 çift major (parotis, submandibular, sublingual) ve çok sayıda minör tükürük bezlerinden salgılanan asidik bir sıvıdır (16). Canlı organizmalar tarafından üretilen, mikroorganizmaların karışımı ile oluşan sıvılar biyoakışkanlar olarak tanımlanmaktadır. Kan, serum, üre, interstisyel sıvı gibi tükürük de biyoakışkanlara örnek oluşturur. Tükürük, 1003–1009 g/ml arasında değişen bir yoğunluğa sahiptir. İnsanlar ortalama 0,5 mL/dk akış hızında, günde 1-1,5 litre seröz ve müköz tükürüğü üretirler (17). Tükürüğün yaklaşık %99'u su olup geri kalan %1'lik kısmını inorganik iyonlar, serum elemanları, enzimler ve salgısal glikoproteinler oluşturur. Bunların yanında oral mukoza transudant hücreleri, bakteriler, virüsler, üst solunum yolu sekresyonları, gastrointestinal reflü sıvısı, ekstraselüler sıvı ve diş eti oluğu sıvısı da tükürüğün içerisine dışarıdan katılır. Tükürük, hastalıkların erken tanısında önemli bir sıvı kaynağıdır. İçerdiği serum komponentleri, karotid arterinin lokal damar ağrıdan elde edilir ve sistematik dolaşımında bulunan birçok molekülden zengindir (18). Tükürük; saklama, toplama, gönderme ve hacimli örnekleme açısından serum ve üreye göre daha ekonomiktir. Moleküler teşhisler klinik uygulamalarda önem kazanmış olmasına rağmen tanıyı zorlaştırıcı faktörler, hastalığa özgü moleküler biyobelirteçlerin eksikliği ve hassas kullanılması kolay, portatif platform eksikliği moleküler tanının gerçekleştirilmesini sınırlar (19).

## Tümör Biyobelirteçleri

Biyobelirteç, Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute; NCI) tarafından kan, vücut sıvıları veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durum veya hastalığın göstergesi olan biyolojik bir molekül olarak tanımlanmaktadır. Lehto ve Pontén, tümör biyobelirteçlerini "spesifik, yeni veya yapısal olarak değiştirilmiş hücrel makromoleküller veya malign (ve bazı durumlarda benign) neoplastik hücrelerle ilişkili; geçici, uzamsal veya kantitatif olarak değiştirilmiş normal moleküller" olarak tanımlamıştır (20).

Klinik kullanıma sunulacak tümör belirteçleri, her durumda geçerli olan belirli özelliklere sahip olmalıdır. İdeal bir tümör belirteci aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır: (21).

1. Kolayca elde edilen vücut sıvılarında ölçülmesi kolay ve ucuz olmalı .
  2. Çalışılan tümöre özgü olmalı ve genellikle onunla ilişkilendirilebilmeli.
  3. Belirtecin plazma seviyeleri ile ilişkili tümör kütlesi arasında stokiyometrik bir ilişki olmalıdır.
  4. Mikro metastazların varlığında, yani klinik veya halihazırda mevcut tanı yöntemlerinin varlığını göstermediği bir aşamada, anormal plazma seviyesi, idrar seviyesi veya her ikisine de sahip olmalı.
  5. Dalgalanmalara maruz kalmayan plazma seviyeleri, idrar seviyeleri veya her ikisi stabil olmalı.
- Yukarı yer alan kriterlere ek olarak Kaplan ve Pesce 1984 yılında aşağıdaki maddeleri eklemiştir (21):
6. Nihai rekürrens gelişimi için daha yüksek veya daha düşük bir risk öngörmelidirler.
  7. Zaman içinde tümörün mevcut durumu değişikçe değişmelidirler.
  8. Klinik olarak saptanabilir hale gelmeden önce tahmin edilebilir olmalıdırlar.

## Oral malignitelerde tükürük biyobelirteçleri

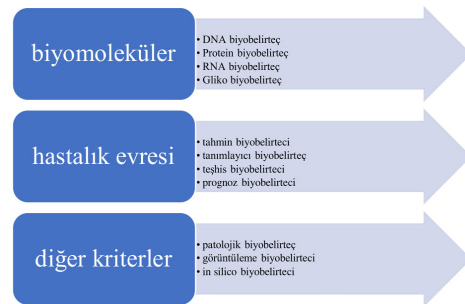
Biyobelirteçler normal biyolojik süreci, dokudaki patolojik süreci veya terapötik müdahaleye yanıtı ölçülebilir bir şekilde yansıtabilen işaretlerdir; ağız boşluğundan uzakta, malign tümörleri (meme ve gastrointestinal kanser) olan hastalarda tükürük kallikrein aktivitesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (14). Chen ve ark. 1990 yılında yumurtalık kanseri olan hastaların belirlenmesinde tükürük tahlillerinin yararlı olup olmayacağını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada tükürük CA 125'in yumurtalık kanseri olan hastalarda yükseldiğini belirtmiştir (22). 2000'lerin başında Streckfus ve ark. meme kansinimleri için ilk tespit edilen tükürük biyobelirteçi olan Her2 / neu'yu ve ayrıca CA15-3 düzeyindeki artışı bildirdiler (23). Schaper ve ark. tükürük bezi tümörlerinde daha yüksek tükürük leptin düzeylerini, Zhang ve meslektaşları 2010 yılında, pankreas kanseri hastalarını pankreatit ve kontrol deneklerinden ayırabilen mRNA biyobelirteçleri belirlediler (24,25). Tablo I'de çeşitli maligniteler için spesifik olan tükürük tümör biyobelirteçleri özetlenmiştir (26). Bu nedenle tükürük analizi; önleme, izleme, tanı ve prognoz için etkili bir seçenektir ve tükürük tanı araçları, özellikle yüksek riskli prekanseröz ve kanser gruplarına sahip hastaların belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Tablo I :Çeşitli malignitelerde tükürük tümör biyobelirteçleri(26).

Maligniteler	Tükürük tümör biyobelirteçi
Meme kanseri	Estrojen Reseptör a CA 15-3 HER2/neu ,p53
Yumurtalık kanseri	CA 125
Tükürük bezi tümörü	Tükürükte leptin
Hepatosellüler karsinoma	Alfa-fetoprotein
Pankreas kanseri DPM1,	ACRV1; DMX2 DMXL2 ve katalitik alt birim
Pankreas adenokarsinomu	CA-19-9

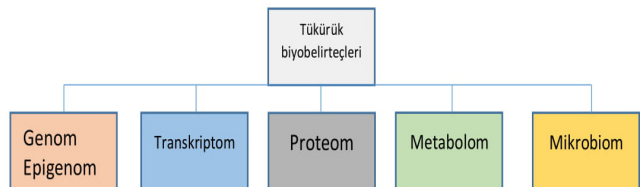
## Ağız kanserlerinin tanısı için tükürük biyobelirteçleri

Tükürük; proteinler, DNA, mRNA, klinik ve transkripsiyonel uygulamalar için potansiyel biyobelirteçler olabilecek çeşitli metabolitler gibi bir dizi analit içerir (26). Kanser hücrelerinin dönüşümü; hücrel proliferasyon ve farklılaşma için hayati hale gelen bir dizi genin yukarı ve aşağı düzenlenmesinden (up-down regülasyon) oluşan ve ilerleyen karmaşık sonuçlar gösterir. Kanser biyobelirteçleri biyomoleküller, hastalık evresi ve diğer kriterlere göre sınıflandırılabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Oral kanserler biyobelirteçlerinin sınıflandırılması

OSHK için tükürük biyobelirteçleri genel olarak proteomik, transkriptomik, genomik/epigenomik, metabolik ve mikrobiyotaya temelli biyobelirteçlerdir (Şekil 2).



Şekil 2: Tükürük, ağız kanserinin erken teşhisinde yüksek fayda indeksine sahip geniş bir biyobelirteç yelpazesi içerir(28).

Bu nedenle, non-invaziv bir tanı testi, tükürük proteomu, transkriptom, genom, epigenom, metabolom veya mikrobiyotadaki veya bunların benzersiz kombinasyonundaki değişiklikleri tanımlayarak OSHK' nu saptamak için tasarlanabilir

(27). Tükürükteki analitlerin çoğunun konsantrasyonunun, kandaki nispi konsantrasyonlarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük olması sınırlamalara neden olmak birlikte, ağız kanseriyle ilgili olarak, analitlerin çoğu tümör bölgesinden lokal olarak salındığı için bu ciddi bir sınırlama olmayabilir (28).

### Proteomik biyobelirteçler

Günümüzde, 2000'den fazla proteinin tükürük proteomunu oluşturduğu bilinmektedir (29). Yu ve ark.'ı yakın tarihli bir çalışmalarında, mevcut literatürün dikkatlice incelenmesinin ardından, OSHK' un potansiyel biyobelirteçleri olarak 49 protein belirlemiştir (30). Tablo II' de OSHK için uyarılmamış tükürükte tanımlanmış bazı protein biyobelirteçleri gösterilmiştir (31).

**Tablo II:** Oral Skuamöz Hücreli Karsinom (OSHK) Tespiti için Uyarılmamış Tükürükte Tanımlanan Protein Biyobelirteçleri(33).

Aday Biyobelirteç	Klinik Önemi
İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-8(IL-8), interlökin 1a (IL-1a),interlökin 1b (IL-1b), TNF- $\alpha$ ,doku polipeptit antijeni (TPA),Cyfa 21-1, kanser antijeni (CA 125), telomeraz, Mac-2 bağlayıcı protein (M2BP)	Bu sitokinler, doğal gereği proinflamatuar ve proanjiojeniktir ve oral prekanseröz lezyonlardan oral kansere karsinojenik dönüşümün göstergeleri oldukları bulunmuştur.  Cyfra 21-1, CA 125 ve TPA markerleri tanı aracı olarak kullanılır, telomeraz aktivitesi tümör hücrelerinde görülür ve kromozom replikasyonu boyunca telomer uzunluğunun ana bakımından korunmasından sorumludur. M2BP, OSHK' un tespit edilmesine yardımcı olur.
CD44,CD59,Profilin,MRP14	CD44 ve CD59, kanseri çok yüksek duyarlılık ve özgüllükle iyi huylu hastalıklardan ayırırken, MRP14, kanser teşhisinde %90 duyarlılık ve %83 özgüllük ile kalsiyum bağlayıcı bir proteindir.
Glutasyon	Kemoprevansiyon için epidemiyolojik marker, OSHK' un gelişme riskini tanımlar.
Mac-2 bağlayıcı protein (M2BP), Skuamöz hücreli karsinom antijeni 2, involukrin, kalsiklin, katepsin-G, azurosidin, transaldolaz, karbonik anhidraz I, çalgızzarin, miyeloblastin, D vitamini bağlayıcı protein	M2BP, OSHK'nin saptanması içindir, bu biyobelirteç %90 duyarlılık ve %83 özgüllük sağlar ve hepsi OSHK' un noninvaziv teşhisi için klinik araç görevi görür.
İmmünoglobulin ağır zincir sabit bölge gama (IgG), S100 kalsiyum bağlayıcı protein, kofilin-1, transferrin, fibrin,	IgG'nin apoptoz inhibitörleri olduğu bilinmektedir, 11.4 kDa'lık bir protein olan S100A2, OSHK için prognostik biyobelirteçten sorumlu kalsiyum bağlayıcı proteinler ailesi, kofin proteinleri, kanser ilerlemesi, metastazi ve anjiyogenezin katılımlına sahiptir.  Tükürükteki transferrin seviyeleri, kanserin boyutu ve evresi ile ilişkilidir. OSHK'daki fibrin ise birkaç kanserojen süreçle ilgilidir.
a-1 antitripsin (AAT)	a 1 antitripsin (AAT), OSHK' un tahmini ve saldırganlığı için faydalıdır.
Salgı lökosit peptidaz inhibitörü (SLP1), sistatin A, keratin36, tioredoksin, haptogloblin (HAP), tükürük çinko parmağı, Protein 510 peptidi, a-amilaz ve albümin	SLPI, sistatin A, keratin 36 potansiyel olarak OSHK'nin öngörüleyici tedavisinde yer alır. Tioredoksin mRNA seviyeleri oral kanserler ve diğer kanserlerde de yükselebilir. Tükürük çinko parmak, protein 510 Peptitler, a-amilaz ve albümin, OSHK' un erken tespitinde faydalıdır.

OSHK hastalarında farklı şekilde ifade edilen tükürük proteinleri şunları içerir:  
Hücre yüzeyi proteinleri (CD44sol, kanser antijeni 125,

karsinoembriyonik antijen, karsinomla ilişkili antijen 50), hücre iskeleti fragmanları (CYFRA 21-1, doku polipeptit antijeni vb.), hücre içi proteinler (çinko parmak proteini 510 peptidi, Mac-2 bağlayıcı protein), matris metalloproteinazlar gibi proteazlar, iltihapla ilişkili proteinler (sitokinler, C-reaktif protein, defensin-1) vb (32). Ağız kanseri hastalarında, sağlıklı gönüllüler ve OPMB'a (oral potansiyel malign bozukluklar) kıyasla toplam tükürük proteinleri ve toplam tükürük proteini sayısı yükselir (33). Tükürük proteinleri, OSHK' un erken tespitine yardımcı olabilir.

### Tükürükte genomik biyobelirteçler

Tümörün başlamasından belirli genetik değişiklikler sorumludur. Tablo III' de gösterildiği gibi çeşitli tümöre özgü genomik biyobelirteçler rapor edilmiş ve tanımlanmıştır. DNA, somatik mutasyonlarda, anormal promoter metilasyonunda, mikrosatellit değişiminde, tümörle ilişkili viral DNA'nın varlığında ve mitokondriyal DNA mutasyonlarında p53 ve tümör baskılayıcı genler gibi tümöre özgü özellikleri gösterme kabiliyetine sahiptir (26).

Ayrıca çalışmalar, kromozom çiftlerinden birinde genomik materyal kaybına sahip olduğu bilinen heterozigotluk kaybının olduğunu göstermiştir. Birkaç rapor, tanımlanmış bir insan baskılayıcı genin bulunduğu bölgelerdeki heterozigotluk özelliğinin kaybının (HÖK) değişime olasılığı en yüksek olan premalign lezyonun erken bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Dahası diğer çalışmalar; 9p, 3q, 13q ve 17p kromozomlarında sık görülen HÖK'ün oral karsinogenezde erken bir oluşum olduğunu gösterdi. Mitokondriyal DNA'nın mutasyonları, tükürükte pul pul dökülmüş OSHK hücrelerinin saptanması için de değerli olmuştur (34).

Çeşitli genlerin promoter hipermetilasyonu, baş ve boyun bölgesindeki bir dizi kanserden sorumludur. Rosas ve ark. OSHK hastalarında p16, MGMT veya DAP-K genlerinden birinin anormal metilasyonunu bildirmişlerdir, bu da hastalık nüksütün izlenmesinde ve saptanmasında potansiyel olarak yararlıdır (35). Zhong ve ark. OSHK'da yardımcı marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını kontrol etmek için OSHK hastalarının tükürüğünde telomeraz pozitifliğini saptamışlardır (36). Başka bir çalışmada OSHK'lu hastaların tükürüğünde Ki67 markeri artarken; 8-oksoguanin DNA glikozilaz, meme serin proteaz inhibitörü (Maspin) ve fosforile-Src'nin azaldığı görülmüştür (37).

### Tükürük transkriptom belirteçleri

Tükürük transkriptom teşhisi, tükürükte geniş bir insan RNA panelinin kolayca tespit edildiği yeni bir klinik yaklaşım oluşturur. Bir spekülasyon, tükürük mRNA'sının apoptotik cisimlerde bulunduğu veya eksozomlarda veya mikroveziküllerde aktif olarak salındığı yönündedir. Son zamanlarda, mevcut tükürük örneklerinde transkripsiyonu düzenleyen 18-24 molekül uzunluğunda mikroRNA'lar ve küçük RNA molekülleri de keşfedilmiştir (38).

**Tablo III:** Oral kanserlerin tanısında tükürük belirteçlerinin özeti(26)

Tükürük genomik markerlar	Tükürük transkriptom markerları	Tükürük protein markerları
Tümör baskılayıcı somatik mutasyonlar genler (p53)	IL-8	Yüksek defesin-1 seviyesi
Kromozomda heterozigotluk kaybı 3p, 9q, 13q ve 17p	H3F3A	Yükselmiş CD44
Promoter hipermetilasyon genler (p16, MGMT veya DAP-K)	IL1β	Yükselmiş IL-8
Siklin D1 gen amplifikasyonu	S100P	SCC-Ag kalsiklin
8-oxoguanin DNA glikolaz, fosforile Src Ve meme serin proteazında azalma	DUSP1 OAZ1 SAT(spermidin/spermin N1-asetiltransferaz)	CEA,karsinoantijen(CA19-9),CA 128 Ara filament protein(Cyfra 21-1) RNS
DNA'nın mikrosatellit değişiklikleri		

H3F3A: H3 histon, aile 3A, DUSP1: Çift özgülük fosfataz 1, SCC-Ag: Skuamöz hücreli karsinom antijen 2, IL: Interleukin, OAZ1: Ornitin dekarboksilaz antizim 1, CEA: Karsino-embriyonik antijen, RNS: Reaktif nitrojen türleri, HPV: İnsan papilloma virüsü, EBV: Epstein - Barr Virüsü, CA: kanser antijeni

### Kodlanmayan RNA'lar

İyi bilinen haberci RNA'nın yanı sıra, kodlanmayan RNA ailesinde önemli değişiklikler bildirilmiştir. İnsanlardaki tüm transkripsiyonel çıktının yaklaşık %98'i kodlanmayan RNA'lardır (ncRNA'lar) (39). NcRNA'ların iki türü vardır: mikroRNA'lar ve küçük nükleolar RNA'lar. NcRNA'lar artık OSHK'un biyobelirteçi olarak ortaya çıkmaktadır. Kodlanmayan RNA'lar kısa boyludurlar ve bu nedenle idrar, kan, beyin omurilik sıvısı, ter, plevral akıntı ve tükürük gibi vücut sıvılarında daha stabildir ve tükürük testi için umut vaat etmektedir (40).

### MikroRNA

Kodlanmayan RNA'lar arasında mikroRNA'lar (miR), OSHK'da en yüksek kat değişimini gösteren en önemli biyobelirteçlerdir (41). 19-23 nükleotid uzunluğunda, tek sarmallı RNA molekülleridir. İnsan genomunda yaklaşık 1000 miR molekülü rapor edilmiştir. OSHK'da yer alan ana miR'ler arasında miR-125a, miR-200a, miR-31, miR184, miR-27b ve miR-7 bulunur(38). Bazıları aşağı regülasyon ve bazıları yukarı regülasyon gösterir. Örneğin, miR-125 ve miR-200a önemli ölçüde bozulur ve miR-31 onkojendir, plazma ve tükürükte sıklıkla yukarı regüle edilir(42). Son zamanlarda miR-184 oral mukozal malign transformasyonun bir markeri olarak tanımlandı, normal deneklere kıyasla OSHK'da üç kat artış ve oral potansiyel malign bozukluk gözlemlendi (43).

Tükürük RNA'ları üzerine geniş bir genom araştırmasında, miRNA-27b OSHK'u tanımlamak için değerli bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Tükürükte miRNA'yı diğer vücut sıvılarına göre profillemenin avantajı, aşırı bolluklarıdır. Tükürüğün, test edilen 12 vücut sıvısı arasında plazma seviyelerini aşan en fazla sayıda mikroRNA'ya sahip olduğu gösterilmiştir(44). Tükürük RNA'sının önemli dezavantajı, RNaz tarafından sindirime karşı yüksek duyarlılığı ve analiz sırasında zahmetli kullanım problemleridir. Dahası, OSHK hastalarının yüksek RNaz aktivitesine sahip oldukları da gösterilmiştir(45).

### Oral kanserli hastalarda tükürükte meydana gelen mikrobiyaya değişiklikleri

Yapılan araştırmalar oral kanserin gelişiminde mikroorganizmaların önemine de dikkat çekmiştir. Kang ve ark. kontrol gruplarına kıyasla oral kanserli hastalarda Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia ve Candida albicans anlamlı bir yükseklik gösterdiğini bildirdi(46). Ayrıca Mager ve ark. OSHK hastalarının tükürüklerinde P.gingivalis, P.melaningonica ve Streptococcus mitisin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlar ve OSHK'un tanılabilir göstergesi olarak tükürük mikrobiyatasının da etken olduğunu öne sürmüşlerdir(47).

### SONUÇ

Sonuç olarak tükürükte yapılan çalışmalar non invaziv ve diğer vücut sıvılarına kıyasla daha ekonomik olduğu için tarama testi olarak kullanılmasında iyi bir tercihtir. Hem geniş yelpazede biyobelirteçlere sahiptir hem de özellikle oral kanserlerde lokal tümör bölgesinde ortamda bulunduğu için kanserli dokudan düşebilen hücreleri de içerir. Nano teknolojiye ilerlemelerle birlikte OSHK için birçok biyobelirteç tanımlanmıştır. Tükürük tanı yöntemlerinin gelecekte yaygınlaştırılmasıyla birlikte sosyoekonomik düzeyi yetersiz bölgelerde de taramalar yapılabilir, premalign lezyonlar ve yüksek mortaliteye sahip ağız kanserleri erken evrelerde teşhis edilebilir.

1. Yazar H, Karaca İR. Oral kavitede görülen invaziv kanserler: derleme. *Invasive Cancers Oral Cavity Rev.* 2018;10(4):523-9.
2. Oral Dijital Atlas - Katkıda Bulunanlar [İnternet]. [a.yer 07 Temmuz 2020]. Erişim adresi: <https://screening.iarc.fr/atlasoralcontrib.php>
3. Oral Cancer: The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention [İnternet]. [a.yer 23 Ağustos 2020]. Erişim adresi: [http://www.quintpub.com/display\\_detail.php3?psku=B3571#.X0KKwMgza00](http://www.quintpub.com/display_detail.php3?psku=B3571#.X0KKwMgza00)
4. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45(4):301-8.
5. A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia [İnternet]. [a.yer 07 Temmuz 2020]. Erişim adresi: [https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_list.php?cat=B2&lang=1](https://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=B2&lang=1)
6. Cancer today [İnternet]. [a.yer 26 Ekim 2020]. Erişim adresi: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Tanyeri H, Ofloğlu D, Karataşlı G, Yilmazer R. Oral kanserlerin erken teşhisinde diş hekimlerinin rolü: iki olgu nedeniyle. *J İstamb Univ Fac Dent.* 2010;42(3-4):11-6.
8. Oygür T. Ağız patolojisi ders kitabı [İnternet]. Eflatun Basım Dağıtım Yayıncılık; 2018. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=IKtXDwAAQBAJ>
9. Kayhan KB, ÜNÜR M. Oral Cavity Cancers and Classification. *İstamb Üniversitesi Hekim Fakültesi Derg İstamb.* 2011;45(1):55-63.
10. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001;37(5):401-18.
11. Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 1995;24(10):450-3.
12. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update: Oral & Oropharyngeal Cancer Update. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(5):401-21.
13. Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(1):23-34.
14. Jenzano JW, Courts NF, Timko DA, Lundblad RL. Levels of Glandular Kallikrein in Whole Saliva Obtained from Patients with Solid Tumors Remote from the Oral Cavity. *J Dent Res.* 1986;65(1):67-70.
15. Radhika T, Jeddy N, Nithya S, Muthumeenakshi RM. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma - An insight. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2016;6(Suppl 1):S51-4.
16. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DTW. Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol.* 2017;34(1):7.
17. Edgar WM. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J.* 1990;169(3-4):96-8.
18. Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2018. 170 s.
19. Schrohl A-S, Würtz S, Kohn E, Banks RE, Nielsen HJ, Sweep FCGJ, vd. Banking of Biological Fluids for Studies of Disease-associated Protein Biomarkers. *Mol Amp Cell Proteomics.* 2008;7(10):2061.
20. Lehto V-P, Pontén J. Tumor Markers in Human Biopsy Material. *Acta Oncol.* 1989;28(5):743-63.
21. Pesce AJ, Kaplan LA. *Clinical chemistry : theory, analysis and correlation.* 1984.
22. Dx C, Pe S, Fq L. Saliva and serum CA 125 assays for detecting malignant ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 1990;75(4):701-4.
23. C S, L B, M T, Jt T. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma [İnternet]. C. 18, Cancer investigation. *Cancer Invest;* 2000 [a.yer 14 Ekim 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705871/>
24. Schapher M, Wendler O, Gröschl M, Schäfer R, Iro H, Zenk J. Salivary Leptin as a Candidate Diagnostic Marker in Salivary Gland Tumors. *Clin Chem.* 2009;55(5):914-22.
25. Zhang L, Farrell JJ, Zhou H, Elashoff D, Akin D, Park N, vd. Salivary Transcriptomic Biomarkers for Detection of Resectable Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(3):949-957.e7.
26. Shah FD, Begum R, Vajaria BN, Patel KR, Patel JB, Shukla SN, vd. A Review on Salivary Genomics and Proteomics Biomarkers in Oral Cancer. *Indian J Clin Biochem.*

- 2011;26(4):326-34.
27. Wong DTW. Salivaomics. *J Am Dent Assoc* 1939. 2012;143(10 Suppl):19S-24S.
  28. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DTW. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):781-91.
  29. Bandhakavi S, Stone MD, Onsongo G, Van Riper SK, Griffin TJ. A dynamic range compression and three-dimensional peptide fractionation analysis platform expands proteome coverage and the diagnostic potential of whole saliva. *J Proteome Res*. 2009;8(12):5590-600.
  30. Yu J-S, Chen Y-T, Chiang W-F, Hsiao Y-C, Chu LJ, See L-C, vd. Saliva protein biomarkers to detect oral squamous cell carcinoma in a high-risk population in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(41):11549-54.
  31. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Adv Clin Chem*. 2018;86:23-70.
  32. Nagler RM. Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1006-10.
  33. Wu CC, Chu HW, Hsu CW, Chang KP, Liu HP. Saliva proteome profiling reveals potential salivary biomarkers for detection of oral cavity squamous cell carcinoma. *Proteomics*. 2015 ;15(19):3394-404.
  34. Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, Berean K, Epstein JB, Priddy R, Le ND, Zhang L. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res*. 2000 ;6(2):357-62.
  35. Rosas SL, Koch W, da Costa Carvalho MG, Wu L, Califano J, Westra W, Jen J, Sidransky D. Promoter hypermethylation patterns of p16, O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, and death-associated protein kinase in tumors and saliva of head and neck cancer patients. *Cancer Res*. 2001;61(3):939-42.
  36. Zhong L-P, Chen G-F, Xu Z-F, Zhang X, Ping F-Y, Zhao S-F. Detection of telomerase activity in saliva from oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(5):566-70.
  37. Shpitzer T, Hamzany Y, Bahar G, Feinmesser R, Savulescu D, Borovoi I, vd. Salivary analysis of oral cancer biomarkers. *Br J Cancer*. 2009;101(7):1194-8.
  38. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, vd. Salivary microRNA: Discovery, Characterization, and Clinical Utility for Oral Cancer Detection. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5473-7.
  39. Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity. *EMBO Rep*. 2001;2(11):986-91.
  40. Wong DTW. Salivary Extracellular Noncoding RNA: Emerging Biomarkers for Molecular Diagnostics. *Clin Ther*. 2015;37(3):540-51.
  41. Panta P, Venna VR. Salivary RNA signatures in oral cancer detection. *Anal Cell Pathol Amst*. 2014;2014:450629.
  42. Liu CJ, Lin SC, Yang CC, Cheng HW, Chang KW. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(2):219-24.
  43. Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, Al-Johani K, Scully C. Salivary microRNAs in oral cancer. *Oral Dis*. 2015 ;21(6):739-47.
  44. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010 ;56(11):1733-41.
  45. Adami GR, Adami AJ. Looking in the mouth for noninvasive gene expression-based methods to detect oral, oropharyngeal, and systemic cancer. *ISRN Oncol*. 2012;2012:931301.
  46. Franzmann EJ, Reategui EP, Pedroso F, Pernas FG, Karakullukcu BM, Carraway KL, vd. Soluble CD44 is a potential marker for the early detection of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007;16(7):1348-55.
  47. St John MAR, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho C-M, Montemagno C, vd. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):929-35.