

# TÜKÜRÜKTEN TANIYA

**Evet her şey gerçekten görüldüğü kadar hayret verici...  
Doktorlar bir damla tükürük örneğindeki molekülleri  
kullanarak hastalıklara tanı koyabilir ve onları  
izleyebilir...**

American Scientist'in ocak-şubat 2008 sayısında Kaliforniya Üniversitesinden Profesör David T Wong tarafından ele alınan derleme makalede, tıpkı kanda olduğu gibi tükürükte de genler tarafından kodlanan bir çok protein ve RNA molekülleri bulunduğu ve bilim adamlarının hangi hastalık durumunda hangi genin hangi düzeyde aktif olduğunu bilmeleri durumunda bir damla tükürükten hastalıkların tanısını koyabileceği üzerinde durulmaktadır.

Tükürük dünyanın farklı bölgelerinde farklı anlamlar içerir. Örneğin, Amerika'nın bir çok yerinde tükürmek aşağılayıcı bir davranış olarak algılanırken, diğer bazı kültürlerde bu durum kutsamak olarak algılanır. Yine pek çok Amerikalı ıslak öpüşmeye itiraz etmezken, tükürükle kaplanmış herhangi bir cisim gördüklerinde tiksinti duygusu ile reaksiyon gösterirler. Harvard Üniversitesi psikologlarından Gordon Allport'un 1960'larda yayınladığı bir makalede bu durum ağız içinde ve dışında olmasına göre insanların tükürüğe karşı farklı duygusal algılama biçimi takınmalarına bağlanmıştır.

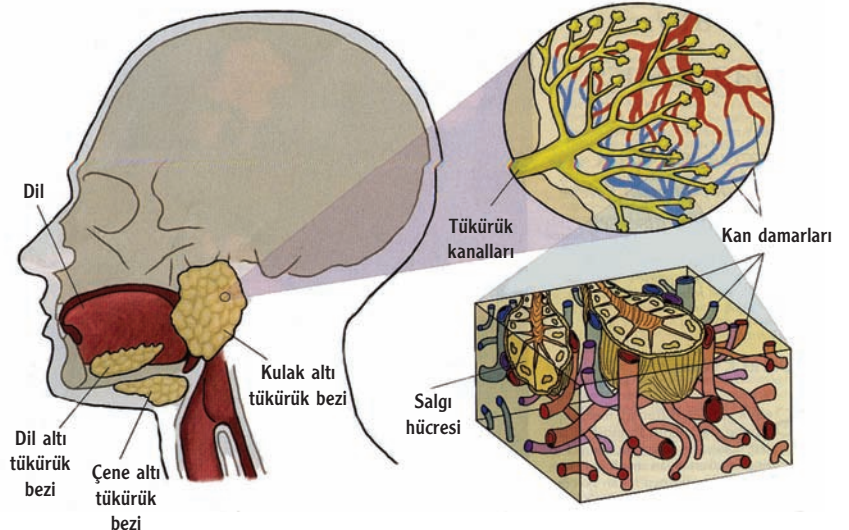
İnsanlar kendi tükürüklerini iç-

mezler, Allport'a göre bunun nedeni tükürüğün ağızdan çıktığı anda tamamen 'yabancı' ve 'öteki' olarak algılanmasıdır. Belki de bu yüzden tıp dünyası tükürüğün çiğneme ve yutmaya yardımcı olması dışında, vücudun fizyolojik durumu hakkında önemli bilgiler de içerdiği gerçeğini saptamakta oldukça geç kalmıştır.

Tükürük örneği alınması kan örneği almaya göre hem daha kolay, hem daha ucuzdur ve sağlık çalışanları açısından kan-yoluyla bulaşan hastalıklar gibi risk oluşturmaz. Ağızdan alınan sı-

vıları çalışmak daha kolaydır çünkü hem pıhtılaşmaz, hem de daha az işlem gerektirir. Öte yandan tükürüğe dayalı tanılar hastanın testi uygulaması ile konulabilir ve bu durum özellikle doktora verecek parası olmayan veya hiç doktorun olmadığı yerlerde yaşayan kişiler için son derece çekicidir.

Tükürüğe dayalı bir çok test piyasada mevcuttur. OraQuick adı verilen ve HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonunu araştıran test tıpkı gebelik testlerinde olduğu gibi renkli çizgi oluşması ile tanı koydurur. Şu anda sadece klinik mer-



kezlerde uygulanan bu test bir süre sonra piyasadan serbestçe alınabilecektir. Ticari olarak mevcut olan bazı testler östrojen, testosteron ve kortizol gibi bazı hormonların düzeylerini saptamada kullanılabilir. Yine aynı şekilde bu testler hepatit virüslerini saptamak için tarama testi olarak kullanılabilir. Bu basit örneklerle ek olarak kanser ve diyabet gibi daha kompleks hastalıkları saptamada da kullanılabilir. David Wong ve arkadaşları ağızda ve gözde kurumayla giden sistemik otoimmün bir hastalık olan Sjögren Sendromu'nu tükürükteki protein ve RNA moleküllerinden tanıyabileceklerini göstermişlerdir. Çok daha ciddi hastalıkların tanısı için kullanılabilecek testler de her an kullanıma hazır hale gelebilir. Ancak araştırmacıların bu testleri nasıl organize ettiklerini anlayabilmek için öncelikle bu önemli sıvının özelliklerinin bilinmesi gerekir.

## Vücudun Aynası

Tükürüğün çoğunluğu sudur, ve ek olarak dilimizi yıkayan ve kayganlığı sağlayan, bakteri üremesini önleyen, pH daki aşırı oynamaları engelleyen ve sindirimi başlatan proteinler de içerir. Maalesef tükürüğün önemi ancak ağız kanseri nedeniyle radyoterapi olan hastalarda olduğu gibi onu yitirince anlaşılır. Bu insanlar konuşma problemi yaşarlar ve sıradan bir iş olan çiğneme ve yutma onlar için eziyete dönüşür. Tükürük olmadan ağız kötü kokuyla, mantar enfeksiyonlarına, apse ve dişeti hastalıklarına açık hale gelir.

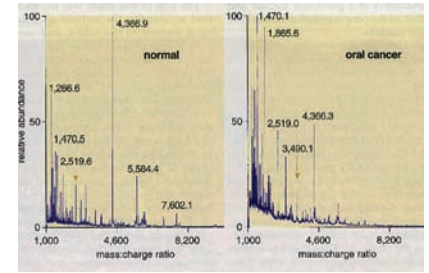
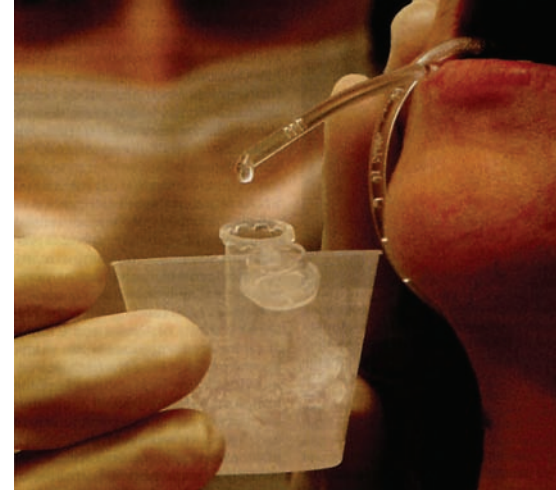
Tükürük, parotis, çenealtı (submandibular) ve dilaltı (sublingual) bezlerden gelir. Burada, özel bazı hücreler kandan su, tuz ve bazı makromolekülleri alır, tükürüğe özel proteinlerle karıştırarak salgılar. Hücreler arası boşluklardan geçen bazı maddeler de kandan tükürüğe ulaşabilir. Kanda bulunan bir çok madde aslında tükürükte de bulunduğundan bir çok araştırmacı tükürüğü 'vücudun aynası' olarak adlandırır. Gerçekten de tükürük doğal veya yapay olarak dışardan alınan maddeleri yansıtabilen bir aynadır. Tükürük aynı zamanda emosyonel ve hormonal durum, bağışıklık sisteminin durumu, nörolojik hastalıklar, beslenme bozuklukları ve metabolik durum hakkında da bilgiler verir.

Günümüzde mevcut olan moleküler tanı testlerinin çoğu kan örneğine dayanır çünkü tam kanın hücresiz sıvı bileşeni olan serum araştırılması istenen tüm molekülleri yüksek oranda içerir. Ancak daha yeni ve daha duyarlı testler daha küçük miktarlardaki maddelerin de saptanmasına yardımcı olabilir.

Tükürüğe dayalı testler geliştirilmesinin en önemli nedenlerinden birisi hiç şüphesiz ekonomi. Kan ve tükürüğün birlikte kullanılabileceği durumlarda hastalar için kanı tercih etmek daha anlamlı çünkü bütün maddeler kanda daha yüksek oranlarda bulunur, dolayısıyla tanıya ulaşmak daha kolaydır. Oysa sigorta şirketleri için çok büyük nüfusları taramak amacıyla tükürük testi kullanımı daha ucuz olduğundan onu tercih etmek daha anlamlıdır. Eğer taranan hastalık son derece seyrek görülüyorsa onu yakalamak için büyükçe bir grubu gereksiz yere test etmekten se hastalık çıkan kişileri tedavi etmek daha ucuza gelecektir. Bu son derece katı hesap anlayışı, sigorta şirketlerinin aşırı duyarlı olduğu bir konudur.

Maliyetin önemli olmadığı durumlarda, insanları hem sık hem de seyrek görülen hastalıklar için taramak daha akılcıca bir yaklaşımdır. Dahası doktorun yakın gözlemine ve son derece modern laboratuvar testlerine rağmen bir çok hastalık ancak çok ileri evreye geçene dek sessiz kalıp gözden kaçabilir. Bu nedenle araştırmacılar özel fizyolojik durumları önceden saptamaya yarayacak genellikle DNA, RNA veya protein yapıda biyolojik işaretler saptamayı amaçlamışlardır. Doktorlar bu göstergeleri kullanarak yakınma ve bulgular başlamadan çok önce hastalıkları teşhis edebilirler. En iyi biyolojik işaret özgül ve güvenilir olmalıdır. Yani, taranan işaret sadece özel bir hastalığın tanısına özgü ve bu hastalığa yakalanan herkes de mevcut olmalıdır.

Tanısal moleküllerin yararı yadsınamaz bir gerçek olsa da yalnızca çok az sayıda molekül klinikte kullanılabilme izni almıştır. Bunun nedeni bu molekülleri saptamaya yeterince çaba gösterilmemesi değil, moleküler düzeyde biyolojik sistemin sanılandan çok daha karmaşık yapıda olmasıdır. Özel fizyolojik durumlar kendilerini nadiren bir protein veya RNA düzeyinde değişikliklerle gösterirler. Aksine, hastalığın mo-



leküler işareti birden fazla genin RNA düzeylerinde değişikliklerle kendini gösterebilir. Bu durumda tek başına hiçbir işaret hastalığın tanısını koydurmaya yetmez, ancak çok sayıda gen dikkate alındığında bireyin fizyolojisi hakkında daha önemli bilgiler edinilebilir.

Prof Wong ve arkadaşları bu nedenlerle birkaç yıl önce tükürüğün hücresiz kısmında bulunan RNA ve protein moleküllerinin tamamını listeleyip bir katalog oluşturdular. Bu çalışmayı yaparken iki önemli amaçları vardı: birincisi tükürükte mevcut olan proteinlerin hangileri olduğunu ve ikincisi de miktarlarını saptamak.

2007 kasım ayı itibarıyla 1000 den fazla protein saptayıp katalogladılar ve bir online veritabanı oluşturarak kullanıma açtılar. Bu site ücretsiz kullanıma açık ve araştırmacıların bilgi alışverişinde bulunmalarına da olanak sağlıyor. Wong ve arkadaşlarının bulduğu proteinlerin çoğu vücudun diğer kısımlarında da bulunmuş olup fonksiyonları tanımlanıp çeşitli isimlerle adlandırılmıştır.

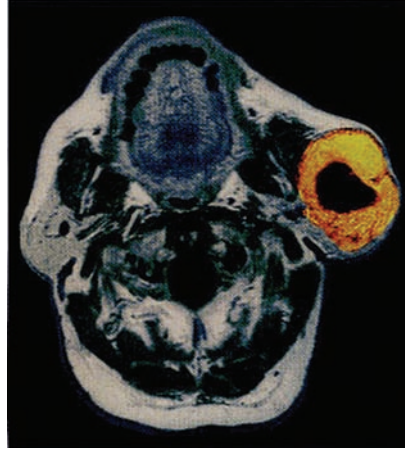
Onlar şimdilerde tükürükte bulunan proteomlarla plazmadaki proteinlerin farklarını araştırmaktalar. Bu iki sıvının moleküler yapısı aynı değildir ve gerçekten de tükürükte bulunan proteinler daha hidrofilik (su moleküllerini kendine çeken) iken plazmadaki



ler hidrofobiktir. Her ikisinde de ortak olan proteinlere baktıklarında tükürükte bulunan ekstrasellüler proteinlerin miktarının plazmadan daha fazla olduğunu saptadılar. Lipid membranlar yakınında veya üzerinde bulunan moleküllerin de plazmada daha yüksek oranda olduğunu gördüler. Bunun nedeni tükürüğün kanın filtre edilmiş bir parçası olması ve ancak kanın belli bir kısmının tükürüğe geçmesidir. Ve aslında unutulmamalıdır ki bir proteinin fonksiyonu hücrede bulunduğu yere göre farklılıklar gösterebilir.

## RNA ve Kanser

Wong ve ekibinin 2004 yılındaki bir yayınında belirttiği gibi tükürükte 3000 mRNA'nın mevcut olduğu bulundu ve bunların 180'i 10 sağlıklı gönüllünün tamamında ortak. Bu oran düşük gibi görünse de tükürüğün sadece hüresiz kısmının çalışıldığı düşünülünce yine de bulunan miktar şaşırtıcıdır. Wong ve ekibi ardından gelişmekte olan ülkelerin en sık görülen kanseri olan ağız kanserlerini çalışmaya başladılar. Örneğin Hindistan da tüm kanserlerin %40'ı oral kanserler iken Amerikada bu oran sadece %3'tür. Sigara kullanımı, alkol kullanımı ve insan papilloma virusu enfeksiyonu oral kanserler için en önemli risk faktörleridir. Yine de oral kanser olan hastaların yaklaşık yarısında hiçbir risk faktörü bulunamaz. Bu kanserler çoğu zaman ağızda bir kitle olarak başlar. Kitlenin iyi mi kötü mü olduğunu anlamının en kesin yolu cerrahi biyopsi yapmaktır. Ancak bu işlem tarama için son derece rahatsızlık verici ve ağır bir işlemdir. Otofloresans ışık veya toluidin mavisi gibi bazı yöntemler RNA ve DNA içeriği yoğun olan kanser hücrelerini gösterebilir ve bu şüpheli alanlardan daha sonra biyopsi yapılabilir. Ya da yanaktan bir sürüntü alınarak mikros-



kop altında kanser hücreleri araştırılabilir. Bu yöntemler kanseri saptamada genellikle etkilidir ancak, bazı dezavantajları da mevcuttur. Birincisi bu yöntemlerin tümü ağız mukozasının üst yüzeyini örnekleyecektir, bu nedenle bir çok erken evre kanser gözden kaçırılabilir. İkincisi ve halk sağlığı açısından en önemlisi, bu yöntemlerin hiç birisi tarama amaçlı kullanılacak kadar ucuz değildir ve hemen tamamı uygulama ve değerlendirme için uzman tıbbi personel gerektirir.

Tükürüğe dayalı testlerin başarısında temel gereklilik hastalığın, -örneğin oral kanserin- göstergesi olacak RNA işaretinin doğru tarif edilmiş olmasıdır. Bunun için Wong ve arkadaşları oral kanserin erken dönemindeki hastalarla normal kontrollerin tükürüklerinde bulunan biyolojik işaretleri karşılaştırmaktadır. Bu işlem sırasında binlerce RNA'yı aynı anda test etmeye olanak veren mikroarray tekniğini kullanılmaktadır. Bu teknikte test edilen küçük bir DNA parçasının yaklaşık 22000 farklı sekansı mevcut ve bunların her biri ayrı bir RNA transkriptine denk geliyor. Onlar bu yöntemi kullanarak oral kanser olan hastaların %91 inde ortak olan 4 biyolojik işareti tespit ettiler ve bu işaretleri kullanarak bu güne değin 300'ün üstünde oral kanser hastasında tanıyı doğruladılar.

Ulusal Kanser Enstitüsü de bu bulguları teyit etti.

## Gelecek Beklentiler

Hem Wong'un ekibi hem de diğer başka araştırmacılar oral kanser dışında Sjögren Sendromu, meme kanseri, Tip II diyabet, pankreas kanseri gibi bir çok hastalığın da tükürükten yapılacak testlerle öngörülebileceğini saptadılar. Yine Wong ve ekibinin Kaliforniya Üniversitesi Mühendislik Fakültesinden Chih-Ming Ho ile birlikte geliştirdikleri mikro ve nano-elektrik-mekanik-sistem adı verilen biyosensör yardımıyla birkaç yıl içinde hiçbir ekstra alet kullanmaksızın sadece bir damla tükürüğü alıp taniya gidilmesi mümkün olacak gibi görünmektedir.

Bu cihazdan ve hatta tükürükten tanıya gidebilecek diğer tüm uygulamaların gerçeklik haline gelmesinden önce, bu alanın önemli bir ilgi odağı haline gelmesi gereklidir. Her ne kadar meme kanseri, pankreas kanseri, tip II diyabet gibi bazı hastalıkları da kolayca teşhis edebilecek yöntemlerin erken kanıtlarına ulaşılmış olsa da şu anda tükürükten hastalıkları tanıda kullanılacak sadece birkaç biyolojik işaret mevcut. Ancak biyolojik işaretlerden tanıya giden araştırmalar arttıkça ve sadece tükürükten değil kan, idrar, omurilik sıvısı, gözyaşı, meme başı akıntısı ve hatta dışkıdan yeni biyolojik işaretler saptandıkça bulunanların buzdağının sadece görünen ucu olduğu anlaşılacaktır.

Bazı hastalıklara özgü işaretlerin bazı örneklerde daha fazla olacağı kesin gibi görünmektedir. Hangi hastalıkta hangi sıvının kullanılacağı ve hangi biyolojik işaretlerin araştırılacağı konusu önümüzdeki yılların yanıtlanmayı bekleyen önemli sorularıdır.

Tükürüğün hem sağlık hem de hastalıkları gösteren önemli gizli işaretler içerebileceği gerçeği onu 'kutsal' bir sıvı haline getirmektedir.

Derleme: Doç. Dr. M Mahir Özmen  
TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi  
Yayın Kurulu Üyesi

### Kaynaklar

- Allport G. The open system in personality theory. *Journal of Abnormal Social Psychology* 1960; 61: 301-310
- Hu S et al. Discovery of Oral fluid biomarkers for human oral cancer by mass spectrometry. *Cancer Genomics & Proteomics* 2007; 4:55-64
- Li Y et al. The salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 8442-8450
- Wong DT. Salivary Diagnostics. *American Scientist* 2008; January-February: 37-43

