

Јанковиќ Л.

## САЛИВАРНИТЕ ИМУНОГЛОБУЛИНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ОРАЛНИ КОМПЛИКАЦИИ ПОРАДИ ХЕМИОТЕРАПИЈА

Универзитет во Белград, Стоматолошки факултет,  
Клиника за пародонтологија и орална медицина

тет предизвикани од хемиотерапија.

Кај 30 пациенти со различни неопластични нарушувања, третирани со хемиотерапија што подразбира антрациклини или 5 флуороурацил, беа направени испитувања што опфатија: (1) определување на серумските и саливарните ИгА и ИгГ нивоа; (2) регистрација на присуството или отсуството на субјективни тешкотии во врска со оралниот кавитет; (3) определување на плак-индексот, гингивалниот индекс, индексот за крвање од папилите и нивото на рецесија на периодонталниот лигамент.

Вредностите на пародонталните индекси беа компатибилни со дијагнозата за манифестна пародонтална болест. Нивоата на серумските ИгГ се движеа од 9,0 g/l до 39,3 g/l, а тие на ИгА од 1,0 g/l до 6,7 g/l, а средниот однос на серумскиот ИгГ/ИгА беше нормален (5,12). Наспроти ова, средниот однос саливарни ИгГ/ИгА беше 1,236 (нормално под 1,0); односот ИгГ/ИгА во саливата беше повисок кај пациентите со субјективни тешкотии и објективни промени на оралната мукоза (1,51 и 1,52, последователно), а тоа како резултат на зголемените саливарни концентрации на ИгГ.

Беше најдена позитивна корелација помеѓу гингивалниот индекс и концентрацијата на ИгГ во саливата, нелинеарна корелација помеѓу гингивалниот индекс и саливарниот ИгА; најдовме позитивна линеарна корелација помеѓу серумските ИгА концентрации и интензитетот на рецесијата на атечменот на периодонталниот лигамент. Овие наоди укажуваат дека може да постои обид за системен имунолошки одговор на компонентите на денталниот плак и, исто така, одат во прилог кон констатацијата дека обата одговора, системскиот и локалниот имунолошки, се релативно интактни и се случуваат кај пациенти под хемиотерапија и со промени во оралниот кави-

Клучни зборови: салива; имуноглобулини; хемиотерапија; орални манифестации

Факторите што се однесуваат на заштитата на оралната празнина се интактна орална мукоза и зачувана функција на компонентите на саливарните протеини. Антиканцер лековите, со различна фреквенција, предизвикуваат оштетување на оралната мукоза, депресија на коскената срцевина и дополнителна имунодефициенција кај пациентите со неопластични нарушувања. Иmunата дисфункција кај тие пациенти е дополнителен фактор за оштетувањата што ја зафаќаат оралната мукоза и пародонталното ткиво. Анти-канцер препаратите што најчесто се поврзуваат со оштетувања на оралната мукоза и стоматитисот, се антрациклините (Doxorubicin и Epirubicin) и 5 флуороурацилот.

Оралната мукоза е прекриена со муцински слој, чијашто функција подразбира зачувување на интегритетот на ткивото (1). Во зачувувањето на интегритетот на мукозата, исто така, придонесува механичкото чистење на оралниот кавитет, во што учествуваат букалните, лабијалните и лингвалните мускули, со значаен придонес на плунката, којашто ги олеснува движењата за време на говорот, мастикацијата и голтањето. Плунката е сложен секрет и неа ја произведуваат три чифта големи и повеќе помали плункини жлезди. Секреторниот ИгА е, квантитативно, најважниот саливарен имуноглобулин и тој има функција да ја штити оралната мукоза и од ноксичните дејства на микроорганизмите и од пенетрација на антигенот со негова ресорпција низ интактната орална муко-

## БОЛЕСТИ НА УСТАТА И ПАРОДОНТОТ

за. ИгА е порезистентен кон протеолитична деградација од другите имуноглобулини (2). Гингивалната течност е одговорна за присуството на ИгГ и ИгМ во плунката. Што се однесува до ИгГ/ИгА односот во плунката, тој е во прилог на ИгА (под 1,0), спротивно од тој во серумот, кој е во прилог на ИгГ (3).

Целта на ова истражување е да ја определи содржината на имуноглобулините во плунката и нивниот однос кон оралната мукоза и оштетувањата на пародонциумот предизвика-

ни со хемиотерапија кај пациенти со малигни заболувања.

### Материјал и методи

Истражувањето беше спроведено кај 30 пациенти со разни малигни заболувања во напреднат стадиум. Нивната возраст се движеше од 28 до 73 години. Дијагнозите ги прикажуваме на таб. 1. Сите пациенти, во преттретманскиот период примиле неколку циклуси хемиотерапија која се состоела од anthracyclin-и (Doxorubicin или Epirubicin) или 5 флуороурацил, и се уште примаат.

ТАБЕЛА 1. ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ И ПРЕПИШАНА ХЕМИОТЕРАПИЈА

Неопластично заболување	Број пациенти	Доза од препаратот по циклус што се претпоставува дека е во врска со развој на стоматитот
Non-Hodgkin lymphoma	9	Doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> x 1 ден
Карцином на глава и врат	6	5 Fluorouracil 1000 mg/m <sup>2</sup> x 4 дена
Карцином на дојка	5	5 Fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> x 4 дена
Small cell carcinoma на бронхиите	3	Epirubicin 120 mg/m <sup>2</sup> x 1 ден
Сарком на меките ткива	7	Epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> x 3 дена

Серумските и саливарните ИгА и ИгГ нивоа се определуваа со радијална имунодифузија (4) на М и LC партиген плочки Berhingewercke. Серумските ИгА и ИгГ се определуваа во свеж серум земен преку крв од кубиталната вена. Саливарните имуноглобулини се определуваа во нестимулирана saliva, земена од пациенти пред определувањето на клиничките параметри, со додавање ЕАСА и трансаминазна киселина за да се спречи *in vitro* протеолитската деградација на имуноглобулинот. Референтните вредности на нашите лабораториски наоди, добиени со анализа на 30 здрави лица, се движат од 10,9 g/l до 17,0 g/l за серумскиот ИгГ, 1,55 g/l до 3,33 g/l за серумскиот ИгА; нормалната средна вредност за саливарниот ИгА беше 0,194 g/l а за саливарниот ИгГ беше 0,014 g/l.

Меѓу стоматолошките прегледи, беше земена стоматолошка анамнеза и регистрирање и на субјективните тешкотии и на објективните промени, како тие на оралната мукоза и пародонталното ткиво.

Во однос на субјективните тешкотии, бавравме податоци за чувство на сувост, чувство на жарење и болка (5). Објективните промени што ги регистриравме со стоматолошкиот преглед беа: енантема, атрофија на лингвалните

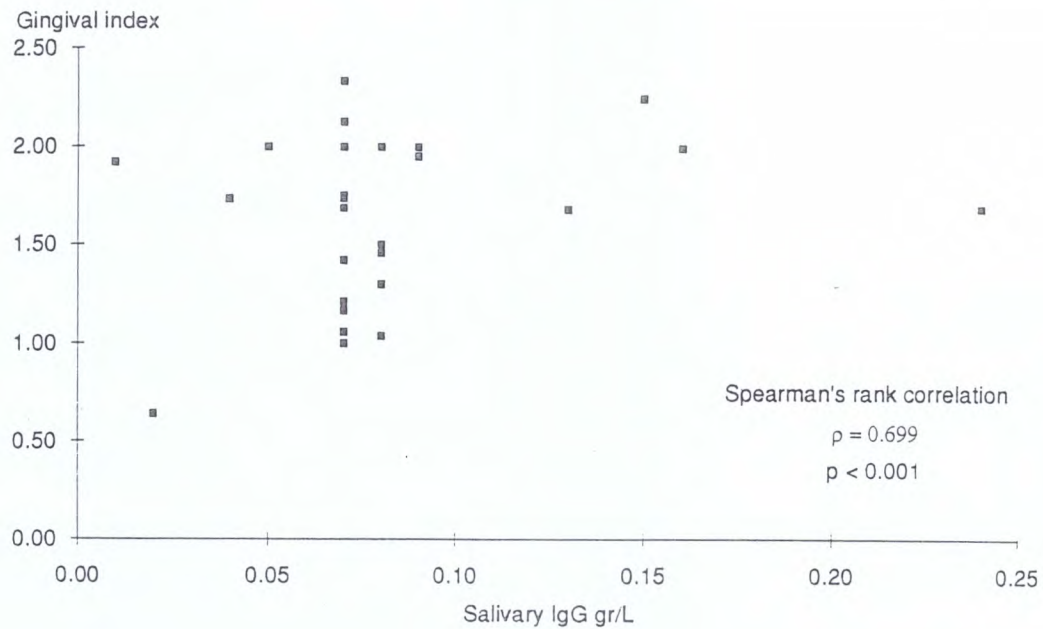
папили, ксеростомија, орални ерозии, орални улцерации и ангуларен хеилитис.

Статусот на пародонталното ткиво го регистриравме со помош на следниве индекси: плак индекс (според Silnes и Loe), индекс за површински забен камен (Green), гингивален индекс (Silnes и Loe) индекс за крвавење од папилите (Cowell) и индекс за подвижност на забите, според начинот за определување на стадиумот што се користи на Клиниката за орална медицина во Белград (5). Мерењата на рецесијата на пародонталниот атечмен и длабочината на пародонталните џебови беа изразени во милиметри.

За статистичката анализа го користевме Mann Whitney-евиот тест за линеарни и нелинеарни корелации и корелацијата по Spearman.

### Резултати

Од 30-те пациенти, 11 беа без симптоми, додека 19 имаа субјективни тешкотии во оралната празнина. Објективни промени на оралната мукоза беа регистрирани кај 14 пациенти и тие се манифестираа со разни комбинации на еритем, атрофија на лингвалните папили,

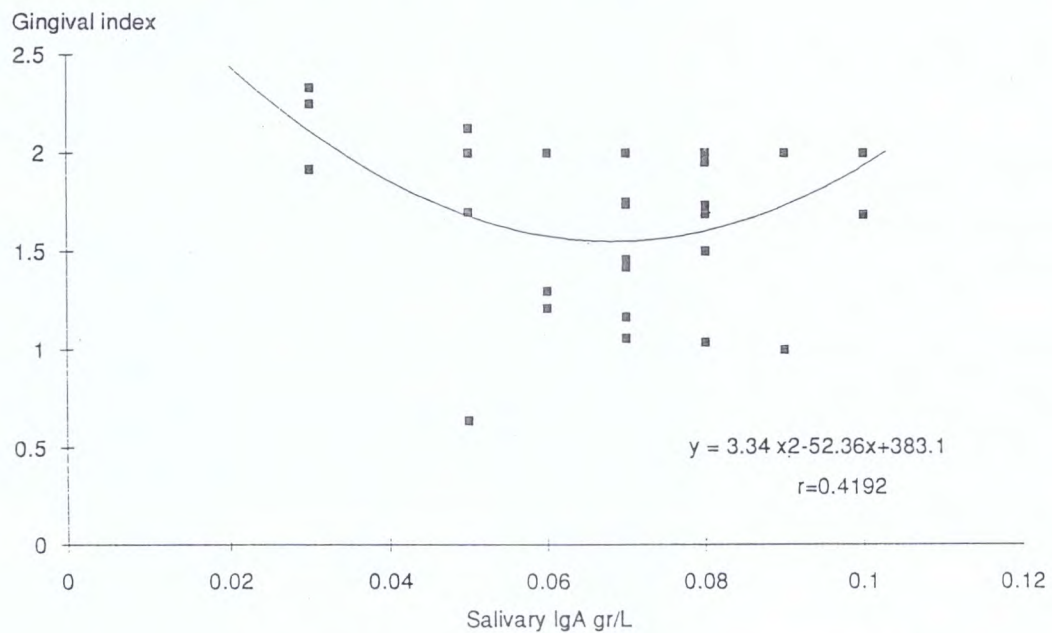


Слика 1. Корелација помеѓу гингивалниот индекс и концентрациите на ИгГ во плунката

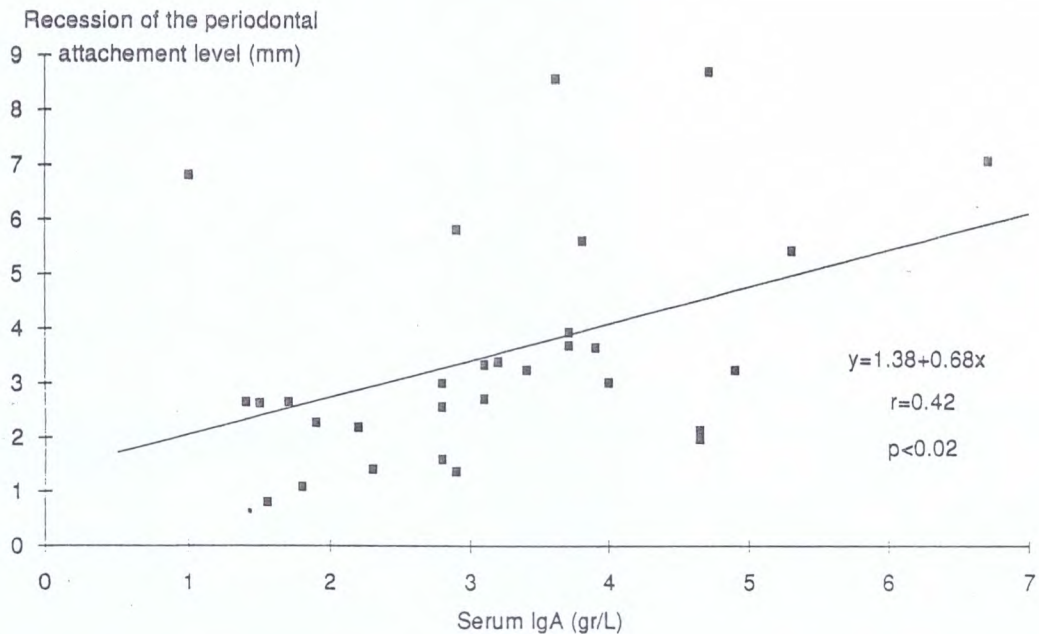
ксеростомија, ангуларен хеилитис и орални улцерации.

Вредностите за пародонталниот индекс што ги добивме укажуваат дека пациентите имаат манифестна пародонтална болест. Средниот плак индекс изнесуваше 2,16, со движење од 1 до 3. Средниот површински калкулус ин-

декс изнесуваше 1,21. Гингивалниот индекс, генерално, беше конзистентен со гингивалната инфламација и неговата средна вредност беше 1,67. Средната вредност на индексот за папиларно крвавење беше 1,467. Пародонталниот атечмен се движеше со средна вредност од 3,49 mm додека средната длабочина на пародонталниот џеб



Слика 2. Нелинеарна корелација помеѓу гингивалниот индекс и концентрациите на ИгА во плунката



Слика 3. Линеарна корелација помеѓу интензитетот на рецесијата на нивото на периодонталниот атечени концентрации на серумскиот ИгА

беше 2,48 mm. Последица на погоре споменатите промени беше зголемена мобилност на забите, со среден индекс од 1,53.

Серумското ИгГ ниво кај нашите пациенти се движеше од 9,0 g/l до 39,3 g/l, со средна вредност од 16,38 g/l. Средната вредност за серумскиот ИгА беше 3,198 g/l, со движење од 1,0 g/l до 6,7 g/l. Средниот однос ИгГ/ИгА во серумот, кај пациентите, беше 5,12.

Саливарните ИгГ нивоа беа во опсегот помеѓу 0,01 и 0,24 g/l, со средна концентрација од 0,085 g/l. Саливарните ИгА нивоа беа во опсегот од 0,03 g/l до 0,1 g/l, со средна вредност од 0,069 g/l. Средниот ИгГ/ИгА однос во саливата беше 1,236.

Кај пациентите со субјективни тешкотии ИгГ/ИгА односот во саливата изнесуваше 1,51; пациентите без субјективни тешкотии имаа среден ИгГ/ИгА однос од 1,1. ИгГ/ИгА односот во саливата од пациентите со објективни промени на оралната мукоза беше 1,52, додека кај тие со видливо интактна орална мукоза, тој изнесуваше 1,24.

Статистичката анализа на вредностите на пародонталните параметри и нивоата на имуноглобулини во серумот и саливата откри позитивна корелација помеѓу гингивалниот индекс и нивото на саливарниот ИгГ (сл. 1). Корелацијата помеѓу гингивалниот индекс и саливарниот ИгА беше нелинеарна (сл. 2); ви-

соки гингивални индекси можеа да се следат и кај суппопулацијата пациенти со многу низок саливарен ИгА и кај суппопулацијата со, во групата, највисоки ИгА нивоа во саливата. Исто така, беше најдена позитивна линеарна корелација помеѓу нивото на серумскиот ИгА и интензитетот на промените на нивото на пародонталниот атечмен (сл. 3).

## Дискусија

Имуноглобулините и другите протеини во мешовитата плунка потекнуваат од три главни извори: од големите плункини жлезди, од малите мукозни плункини жлезди и од гингивалната течност. Популацијата имуноглобулински молекули навлегува во оралниот кавитет по директен пат низ епителот, особено ако тој е воспален (6).

Има многу малку литературни податоци на темата алтерации на саливарните имуноглобулини предизвикани или од хемиотерапија или поради раширени или локални неопластични заболувања. Концентрацијата на саливарниот ИгА кај пациенти со карцином на езофагусот е идентична како кај здрави лица (7). Пациенти со карцином во оралната празнина имаат или повисоки (8) или пониски вредности на саливарниот ИгА во споредба со здрави лица. Зголемувањето на нивото на саливарниот ИгА е појава што се среќава кај пациенти со акутна

миелоидна леукемија и тој се враќа на нормални вредности по постигнување ремисија на болеста (10). За хемиотерапијата не се најде дека ги депримира нивоата на саливарните имуноглобулини (11), а зголемени вредности на саливарни ИгА се среќаваат кај деца со активни неопластични заболувања (12).

Нашите резултати покажаа дека нивоата на серумските имуноглобулини кај нашите пациенти не се во депресија, и покрај третманот со цитотоксични препарати. Меѓутоа, различно од податоците што ги среќаваме во литературата за здрави индивидуи (6), ИгГ концентрацијата во плунката имаше тенденција кон покачување, а ИгА концентрацијата кон опаѓање. ИгГ/ИгА односот во саливата е обично понизок од 1,0, додека истиот однос во серумот е 4,0 до 5,0 (3). Кај пациентите што беа опфатени во ова истражување ИгГ/ИгА односот во серумот беше 5,12 што може да се земе како вредност што не се разликува од нормалните. Истиот однос во плунката беше 1,236 и се разликува од тој достапен во литературата за нормални индивидуи - разлика, предизвикана од зголеменото ИгГ ниво во плунката. Нашите резултати се компарабилни со слични, претходно објавени (14). При инфламаторни промени на оралната мукоза како последица на хемиотерапија, поради зголемената пропустливост на капиларите и трансудација на серумските протеини, локалната концентрација на имуноглобулините што потекнуваат директно од серумот предизвикува промени на ИгГ/Иг односот во плунката.

Brandtzaeg известува за значаен пораст на концентрацијата на саливарниот ИгА кај пациенти со пародонтални заболувања (2). Кај нашата група испитаници најдовме позитивна корелација помеѓу гингивалниот индекс и ИгГ нивоата во плунката, нелинеарна корелација помеѓу гингивалниот индекс и ИгА нивоата во плунката и позитивна корелација помеѓу нивото на пародонталниот атечмен и концентрацијата на серумскиот ИгА. Позитивната корелација помеѓу гингивалниот индекс и нивото на ИгГ во плунката укажува на обид за системен имунолошки одговор кон компонентите на денталниот плак.

Изменетиот однос на ИгГ/ИгА во плунката на нашите пациенти беше последица на присуството на зголемено ниво на саливарниот ИгГ. Главен саливарен имуноглобулин е ИгА, а главен имуноглобулин на гингивалната течност е ИгГ (13). Концентрацијата на ИгГ во плунката е во директна врска со интензитетот на гингивалната инфламација, бидејќи ИгГ од серумот стигнува во плунката преку гингивалната течност за време на воспалителните промени при пародонталните заболувања. Лонгитудиналните испитувања кај заболени пациенти покажале дека, кај нив, степенот на дес-

трукција на пародонталното ткиво не е сигнификантно различен од степенот на деструкција на пародонталното ткиво кај здрави лица (15).

Позитивната корелација помеѓу изменетите нивоа на пародонталниот атечмен и серумските ИгА и корелацијата помеѓу гингивалниот индекс и саливарниот ИгА сугерираат дека обата, и системниот и локалниот хуморален имунолошки одговор, се во прашање кога се работи за пациенти што добиваат хемиотерапија. Така, стоматолошкиот третман на пациентите со хемиотерапевтски предизвикани промени во оралната празнина треба да се изведува во согласност со вообичаените критериуми и стандарди (16).

## SALIVARY IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY RELATED ORAL COMPLICATIONS

Janković Lj.

### Summary

In 30 patients with different neoplastic disorders treated with chemotherapy containing anthracyclines or 5 Fluorouracil, investigations were performed comprising: determination of serum and salivary IgA and IgG levels; registration of the presence or absence of subjective complaints related to the oral cavity; determination of the Plaque index, Calculus surface index, Gingival index, Papillary bleeding index and recession of the periodontal attachment level.

Values of the periodontal indices were compatible with the diagnosis of a manifest periodontal disease. Serum IgG levels ranged from 9,0 g/l, IgA levels from 1,0 g/l to 6,7 g/l, and mean serum IgG/IgA ratio was normal (5,12). On the opposite, the mean IgG/IgA salivary ratio was 1,236 (normally below 1,0); the IgG/IgA ratio in saliva was higher in patients with subjective complaints and objective changes on the oral mucosa (1,51 and 1,52 respectively), due to increased salivary concentration of IgG.

A positive correlation was found between the Gingival index and concentration of IgG in saliva, a non-linear correlation was found between the Gingival index and salivary IgA and there was a positive linear correlation between serum IgA concentration and intensity of periodontal attachment level recession. These findings seem to indicate an attempt of systemic immune response to dental plaque components and are also in favor of the statement that both systemic and local immune response are relatively intact and operating in pa-

tients receiving chemotherapy and the chemotherapy induced changes in the oral cavity.

Key words: saliva; immunoglobuline; chemotherapy; oral manifestations

### Литература

1. NEWMAN GM, NISENGARD R. Oral microbiology and immunology. WB Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovic Inc, Philadelphia, 1988, 375-6.
2. BRAUDTZAEG P. Transport model for secretory IgA and secretory IgM. Clin Exp Immunol 1981; 44: 221.
3. ROIT MI, LEHNER T. Immunology of oral diseases. Blackwell Scientific Pub, Oxford, 1980. p 307.
4. MANCINI G, CARONARA AO, HEREMANS IF. Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 1965; 2: 235-42.
5. JANKOVIĆ Lj, JELIĆ S. Oralni status bolesnika pod hemioterapijom. Stomatol Gl Srb 1993; 40: 131-5.
6. CHALLACOMBE SJ. Passage of serum immunoglobulins in to the oral cavity. In: Lehner T, Cimasoni G. The borderland between caries and periodontal diseases. II. Academic Press, London, 1989, p 31.
7. SEGALI, HATTINGH J, ANTONIL, GANHAOM, PAREKH D. Salivary immunoglobulins in healthy white and black adults compared with oesophageal cancer patients. S Afr Med J 1987; 72(1): 43-4.
8. SATO K. Enzyme-linked immunosorbent assay of IgA in whole saliva of healthy subjects and patients with oral diseases. Bull Tokyo Med Dent Univ 1991; 38(2): 9-18.
9. BARTON JR, RIAD MA, GAZE MN, MARANAG, FERGUSON A. Mucosal immunodeficiency in smokers, and in patients with epithelial head and neck tumours. Gut 1990; 31(4): 378-82.
10. BERGMANN OJ. Humoral immunity of the oral cavity during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 1990; 44(5): 296-301.
11. PAJARI UH. Effect of antineoplastic therapy on dental hard tissues and saliva in children and adolescents: A clinical and experimental study. Diss Abst Int (c) 1989; 50(2): 284.
12. PAJARI U, PIKONEN K, LARMAS M, LANING M. Salivary immunoglobulins, lysozyme, pH and microbial counts in children receiving anti-neoplastic therapy. Scand J Dent Res 1989; 97(2): 171-7.
13. MIRKOVIĆ S. Elektroforetsko ispitivanje proteina humane pljuvačke (doktorska disertacija). Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, 1987, p 2.
14. GENOCO BR, MERGENHAGEN SE (editors): Host parasite interactions in periodontal disease. Am Soc Microbiol 1982, p. 145.
15. OSHRAIN IH, TELSEY B, MANDEL DI. Longitudinal study of periodontal disease in patients with reduced immunocapacity. J Periodontol 1983; 54: 151-4.
16. LITTLE WJ, FALACE AD. Dental management of medically compromised patient. 3rd ed. CV Mosby Comp, St Louis, Washington, Toronto, 1988, p 392.