

T. C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NİMODİPİNİN RADYASYONA MARUZ KALMIŞ
RATLARIN TÜKÜRÜK BEZLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Ali OKUR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İsrail ORHAN

KAHRAMANMARAŞ - 2016

T. C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NİMODİPİNİN RADYASYONA MARUZ KALMIŞ
RATLARIN TÜKÜRÜK BEZLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Ali OKUR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İsrail ORHAN

KAHRAMANMARAŞ - 2016

TEŐEKKÜR

İhtisasım süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, anlayışı ve deneyimi ile eğitimimi yönlendiren, cerrahi ve teorik bilgilerimin gelişmesi için çok büyük çabalar sarf eden, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Hekimliği 'ne bakış açımı değiştiren, tezimin danışmanlığını yapan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. İsrail ORHAN 'a,

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini büyük sabır ve özveriyle aktaran Sayın Prof. Dr. M. Akif KILIÇ 'a,

Asistanlığım süresince her aşamada her türlü destek, ilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Selman SARICA ve Sayın Yard. Doç. Dr. Nagihan BİLAL 'a,

Çalışmamın deney aşamasında büyük katkıları ve fedakarlıkları olan Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Mustafa İZMİRLİ' ye,

Güler yüzünü eksik etmeyen, özverili ve itinalı çalışmalarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Harun ÇIRALIK 'a,

Eğitimim süresince acı tatlı birçok günü beraber paylaştığım asistan arkadaşlarım Dr. Mücahit ALTINIŐIK, Dr. Mustafa ÇELİK ve Dr. Abdullah ARSLAN 'a,

Yaşamım boyunca mutlu olmam ve iyi yerlere gelmem için maddi manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen sevgili anne ve babama,

Hayatımı birleştirdiğim günden beri iyi günde, kötü günde hep yanımda olan hayat arkadaşım, can yoldaşım, sevgili eşim Fatma ASLAN OKUR ' a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Ali OKUR tarafından hazırlanan Nimodipinin Radyasyona Maruz Kalmış Ratların Tükürük Bezleri Üzerine Etkisiadlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

DANIŞMAN

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olaraktarihinde kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ... / 2016

DEKAN

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

NİMODİPİNİN RADYASYONA MARUZ KALMIŞ RATLARIN TÜKÜRÜK BEZLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ali OKUR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2016

ÖZET

Çalışmamızda, ratlarda deneysel olarak oluşturulan radyasyonun submandibuler bezler üzerine olan histopatolojik etkilerini belirlemek ve nimodipin kullanımı ile bu etkilerin nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 18 adet sağlıklı erkek wistar albino rat rastgele altışarlı 3 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu, 2. grup radyasyon grubu ve 3. grup radyasyon+nimodipin grubu olarak belirlendi. 2. gruba sadece radyasyon, 3. gruba radyasyon ve nimodipin verildi. Radyasyon 2. ve 3. gruptaki her bir rata tek frekansta 5 Gy verildi. Bir hafta sonra tüm gruplara ötenazi uygulandı. Ratların submandibuler bezleri çıkarıldı. Histopatolojik inceleme yapıldı. 400x büyütmede ışık mikroskobu ile her grubun submandibuler bezlerinde interkale, intralobüler, interlobüler kanal ve seröz asinüs hücreleri her bir rat için rastgele seçilen 5 farklı alanda sayılıp ortalamaları hesaplandı. Hücre sayıları ortalamaları istatistiksel olarak gruplar arasında karşılaştırıldı.

Histopatolojik olarak radyasyona maruz kalan ratların tükürük bezlerinde intrasitoplazmik vakuolizasyonda artış dikkati çekti. İnterkale kanal hücre sayıları ortalamaları radyasyon alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Nimodipin alan grupta radyasyon grubuna göre hücre sayısı ortalamaları anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Kontrol grubu ile nimodipin grubu arasında anlamlı

fark yoktu ($p>0,05$). Diğer hücreler gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Nimodipin radyasyona karşı antioksidan olarak sinir sistemi ve radyasyonun öldürücü dozlarında etkinliği açısından deneysel olarak kullanılmış bir ajandır. Bizde bu çalışmamızda literatürde ilk kez submandibuler bezler üzerinde radyasyona karşı antioksidan olarak nimodipini kullandık. Bilimsel açıdan verilerimiz ratların submandibuler bezleri üzerinde nimodipinin kısmi bir antioksidan etkinliği olduğu yönündedir. Birçok çalışmada nimodipinin etkin bir antioksidan olduğu kesindir. Bu yüzden daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: nimodipin,radyasyon, submandibuler bez

Sayfa Adedi: 62

Danışman: Doç. Dr. İsrail ORHAN

**THE EFFECTS OF NIMODIPINE ON THE SUBMANDIBULAR SALIVARY
GLANDS OF THE RATS EXPOSED TO RADIATION**

SPECIALIZATION THESIS

MD. Ali OKUR

KAHRAMANMARAŞ SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

2016

ABSTRACT

In our study, we aim to determine histopathological effects of experimentally generated radiation on submandibular glands of rats and also investigate how these effects changed by using nimodipine.

In our study, 18 healthy male wistar albino rats were randomly put into 3 groups six each. First one as the control group, 2nd one as the radiation group and 3rd one was determined as the radiation + nimodipine group. 2nd group was only exposed to radiation and 3rd group was exposed to radiation and also injected nimodipine. Each rat in 2nd and 3rd group was exposed to 5 Gy radiation at a single frequency. After one week all the groups were euthanized. Submandibular glands of the rats were taken out and histopathologically examined. By using 400x light microscope, the cells of intercalated, intralobular, interlobular ducts and serous acinus cells from submandibular glands of each group were counted in 5 randomly picked areas of each rat and calculated the average. The average of cell numbers statistically compared among groups.

The increase of intracytoplasmic vacuolar degeneration in salivary glands of rats histopathologically exposed to radiation standed out. The average number of intercalated duct cells exposed to radiation was significantly low compared to the control group ($p<0,05$). The average number of intercalated duct cells injected nimodipine was significantly high compared to the group exposed to radiation ($p<0,05$). There was no significant difference between the control group and the group injected

nimodipine ($p>0,05$). The comparison of others cells among groups yielded no significant difference ($p>0,05$).

Nimodipine is an experimentally used agent for its being antioxidant against radiation in terms of its efficacy against the lethal doses of radiation and its efficacy on nervous system. The first time in the literature, we use nimodipine as an antioxidant against radiation on submandibular glands in our study. Scientifically our data shows that nimodipine has a partially antioxidant efficacy on submandibular glands of rats exposed to radiation. In many studies it is certain that nimodipine is an efficient antioxidant. For this reason it is needed more experimental and clinical studies.

Key Words: nimodipine, radiation, submandibular gland

Page Number: 62

Advisor: Assoc. Prof. İsrail ORHAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tükürük Bezleri Anatomisi	2
2.1.1. Parotis bezi.....	2
2.1.2. Submandibuler bez	4
2.1.3. Sublingual bez	7
2.1.5. Minör tükürük bezleri	7
2.2. Tükürük Bezleri Histolojisi	8
2.3. Tükürük Bezi Embriyolojisi	11
2.4. Tükürük Bezleri Fizyolojisi.....	12
2.5. Radyoterapi ve Yan Etkileri	14
2.6. Radyasyonun Tükürük Bezleri Üzerine Olan Etkisi.....	24
2.7. Radyasyona Karşı Tükürük Bezlerinin Korunması	26
2.4. Nimodipin.....	27
3. GEREÇ YÖNTEM.....	30
3.1. Radyasyonun Verilişi	30
3.2. Submandibuler Bezlerin Eksizyonu ve Histopatolojik Değerlendirme	32

3.3. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇMİŞ	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

Au	: Altın
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C	: Servikal
Ca ²⁺	: Kalsiyum
cAMP	: 3',5'-cyclic adenosine monophosphate
Cf	: Kaliforniyum
Co	: Kobalt
Cs	: Sezyum
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Gy	: Gray
H&E	:Hemitoksilen-Eozin
I	: İyot
Ig A	: İmmunoglobulin A
Ir	: İridyum
MV	: Mega (milyon) volt
O ₂ ⁻	: Süperoksit
OH ⁻	: Hidroksil
PAS	: Periodic acid-Schiff
Pd	: Paladyum
SAD	: Source-Axis distance (Kaynak-Eksen mesafesi)
Ta	: Tantal

Şekil 1. Tükürük bezleri anatomisi	5
Şekil 2. Tükürük bezleri kanalları.....	6
Şekil 3. Tükürük bezi ünitesi	9
Şekil 4. Submandibuler bez histolojisi	10
şekil 5. Nimodipinin moleküler formülü	27
Şekil 6. Radyasyonun verilışı	31
Şekil 7. Koronal kesit doz dağılımı	32
Şekil 8. Işık mikroskopisinde intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyon grup 1 (H&E, X200).....	34
Şekil 9. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 1 ve 2 interkale kanal hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X400).....	35
Şekil 10. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 2 ve 3 intralobüler kanal hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X400).....	36
Şekil 11. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 1 ve 2interlobüler kanal hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X200).....	36
Şekil 12. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 2 ve 3 asinüs hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X400)	37

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Histolojik tipe göre kanserlerin radyasyon duyarlılıkları.....	17
Tablo 2. Bütün gruplar hücre sayıları ortalamaları	33
Tablo 3. Gruplar arası istatistiksel analiz sonuçları.....	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoterapi birçok kanser türünde olduğu gibi baş ve boyun kanserlerinde de kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Teknolojik tüm gelişmelere rağmen, çevre dokulara zarar vermeden sadece tümör dokusunu ışınlamak henüz mümkün değildir.

Tükürük bezleri baş boyun bölgesi ışınlaması sırasında radyasyona maruz kalan en hassas dokulardandır. Radyasyon, tükürük bezlerinde başta asiner hücre ölümüne neden olup tükürük salgısını azaltmaktadır (1). Tükürük salgısının azalması ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, diş çürümesi, ağız içi enfeksiyonların artması, tat alamama, malnütrisyon ve oral mukozite neden olmanın yanında bazı hastalarda tedavinin yarıda bırakılmasına bile neden olmaktadır (2). Tükürük salgısının azalması yüksek morbiditeye neden olması sebebiyle radyasyona maruz kalmış kişilerde tükürük bezlerinin korunması önem arz etmektedir.

Histopatolojik çalışmalar radyasyonun tükürük bezleri üzerinde fokal asini kaybı, fokal hücre nekrozu, boşaltıcı duktus hasarına neden olduğunu göstermiştir (1).

Radyasyonun tükürük bezleri üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmak için E vitamini, L-karnitin, histamin ve daha pek çok madde kullanılmıştır (2).

Nimodipin kan basıncını dengelemek için geliştirilmiş bir ajandır. Nimodipin L-tipi Ca^{+2} kanal blokörü olup inme sonrasındaki nörolojik defisitlerin gerilemesinde kullanılmaktadır. Radyasyona maruziyet sonrası nimodipinin bağlandığı reseptör aktivitesinde değişim olmamaktadır. Nimodipinin lokomotor sistem üzerinde radyoprotektif etkisinin yanı sıra ölümcül dozlardaki radyasyona karşı deney hayvanlarında ölüm oranını azalttığı gözlenmiştir. Nimodipinin antioksidan etkisi birçok çalışmayla kanıtlanmıştır (3).

Bizde bu çalışmamızda literatürde ilk kez radyasyona maruz kalan ratlarda nimodipinin tükürük bezlerine olan etkisini araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tükürük Bezleri Anatomisi

2.1.1. Parotis bezi

Parotis bezi insan vücudunda bulunan en büyük tükürük bezi olup yaklaşık ağırlığı 20 g'dır. Kulak önü ve mandibula arkası arasında kalan alanda yerleşir (Şekil 1). Parotis bezi fasiyal sinir tarafından derin ve yüzeysel olmak üzere iki loba ayrılır. Yüzeysel lob maseter kasının ve fasiyal sinirin lateralinde kalır. Derin lob fasiyal sinirin mediyalinde ramus mandibula ile mastoid çıkıntı arasında bulunur. Parotis bezi superiyorda zigomatik arktan başlayıp inferiyorda sternokleidomastoid kasa kadar uzanır. Parotis kuyruğu mastoid çıkıntıya kadar uzanabilir (4). Derin lob parafarengial boşluğa uzanır. Parafarengial boşluk, tabanı kafa tabanında, ucu ise hyoid kemik cornu majus'una uzanım gösteren ters bir piramit şeklindedir.

2.1.1.1. Parotis bezi fasyası

Parotis bezi derin servikal fasyanın yüzeysel katı ile devamlı olan kendi fasyası tarafından sarılıdır (4). Yüzeysel kat maseter kası ve zigomaya kadar uzanır. Derin kat ise digastrik kas posteriyor karnının fasyasından başlayıp parotis ve submandibuler bezleri birbirinden ayıran stilomandibuler membranı oluşturur (5). Stilomandibuler ligament derin lob cerrahi girişimlerinde önemli bir noktadır (6). Superior fasiyal uzantı, kalın olup tragusa doğru uzanır, zigoma köküne yapışıktır. Bunun hemen altındaki fasiyal uzantı, konkal kartilaj ve tragusun perikondriyumunun ön yüzü boyunca yer alır. Daha aşağıdaki fasiyal uzantı, mastoid çıkıntıya yapışır. Biraz kalıncadır, aşağı doğru inceleterek sternokleidomastoid kasa uzanır.

2.1.1.2. Parotis bezi kanalı

Parotis bezinin kanalı Stenon kanalı olarak bilinir. Bezin anterior sınırında zigomaya paralel olarak ve zigomanın alt sınırında yaklaşık olarak 1 cm altından seyreder (Şekil 2). Maseter kas dış yüzeyinde fasiyal sinirin dalları ile birlikte paralel uzanım gösterir.

Buksinatör kası delerek üst ikinci molar diş hizasından ağız vestibülüne açılır (5). Parotis kanalı iz düşümü, zigoma arkusu ve ağız köşesi ile üst dudak filtrumunu ve tragus arasından geçen çizgilerin kesişim yerine denk düşmektedir.

2.1.1.3. Nöral anatomi

Fasiyal sinir kafa tabanından sitilomastoid foramen aracılığı ile sitiloid çıkıntının posterolateralinden ve mastoid çıkıntının anteromediyalinden çıkar. Sinir parotis bezi içine girmeden üç adet motor dal verir. Bu dallar digastrik kasın posteriyor karnı, sitilohyoid kas ve postaurikular kası innerve eder. Sinir foramenden çıktıktan yaklaşık olarak 1,3 cm uzaklıkta parotis bezi içine girerken üstte temporofasiyal, altta servikofasiyal olmak üzere iki ana dala ayrılır (4). Temporofasiyal dal frontal, temporal, zigomatik ve bukkal dallarını verir. Servikofasiyal dal marjinal mandibuler ve servikal dallara ayrılır. Cerrahi sırasında klasik yöntemlerle fasiyal sinir bulunamazsa mastoidektomi yapılarak sitilomastoid foramen bulunup sinire ulaşılabilir (7).

Büyük aurikular sinir C2 ve C3'ten köken alıp pinna ve lobülün posteriyor kısımlarının duyu innervasyonunu sağlayan servikal pleksusun en büyük dalıdır. Platizmanın altında yüzeysel fasyanın içinde eksternal juguler vene paralel seyredip parotis kuyruğuna yönelir. Bezin kuyruğu yakınında anteriyor ve posteriyor dallarına ayrılır. Sinir parotidektomi sırasında hasarlanabilir. Bu sinir korunarak ihtiyaç duyulduğunda fasiyal sinir greftlenmesinde kullanılabilir (4).

Aurikulate temporal sinir trigeminal sinirin mandibuler dalından ayrılır. Kulak önünde bulunan cilt ve saçlı derinin duyu innervasyonunu sağlar. Dış kulak yolu önünde yüzeysel temporal damarlarla paralel seyreder.

Bezin parasempatik siniri glossofarengeal sinirden gelir. Pregangliyonik parasempatik lifler medulla da bulunan inferiyor salivatör nükleustan kaynaklanır. Glossofarengeal sinir ile taşınıp otik gangliodan postgangliyonik parasempatik lifler çıkar. Daha sonra infratemporal fossada aurikulate temporal sinire katılıp parotis bezine ulaşırlar. Parasempatik innervasyon bezin salgısını artırır. Süperiyor servikal pleksustan kaynaklanan postgangliyonik sempatik dallar parotis bezini, üzerindeki ciltte bulunan kan damarlarını ve ter bezlerini innerve eder. Asetilkolin hem sempatik hem de parasempatik postganliyonik liflerin nörotransmitteri olarak görev yapar. Bu fizyolojik benzerlik parotidektomi sonrası 'Frey sendromu'na yol açabilir (8). Parotis bölgesindeki parasempatik liflerin rejenarasyonu sonrası bu bölgedeki cilt üzerinde yemek yeme sırasında kızarıklık ve terleme oluşur.

2.1.1.4. parotis kanlanması

Parotis bezini besleyen damarlar eksternal karotis arterden doğup diagastrik kasın posteriyor karnının altında mandibulaya paralel olarak seyreder. Arteryel kanlanması oldukça zengindir. Parotis arteryel kanlanması; eksternal karotis arter, superfisyel temporal arter, posteriyor aurikuler arter, transvers fasiyal arter ve derin aurikuler arter iledir. Ayrıca, mediyal temporal arter, eksternal maksiller arter, posteriyor superfisyel alveoler arter, internal maksiller arter, bukkal arter, zigomatikoorbital arterden gelen dallar ile sağlanır.

Parotis bezinin venöz drenajı, esas olarak arteryel sisteme paralel seyreder. Venler sinir ve arterler arasında seyreder. Sinir yüzeysel, arterler derindedir. Süperfisyel temporal ve internal maksiller venin birleşmesinden oluşan posteriyor retromandibular ven, bez içindeki esas vendir ve eksternal jugüler vene drene olur. Retromandibular ven, bezin alt bölümünde anterior ve posteriyor dallara ayrılarak bezden çıkar. Posteriyor dalı eksternal juguler ven ile devam eder. Anterior dalı ise, anterior fasiyal ven ile birlikte vena fasiyalisi yaparak internal juguler vene açılır. Fasiyal sinirin mediyalinde bulunan posteriyor fasiyal ven klinik olarak önemlidir. Fasiyal sinirin bulunmasında yardımcı bir işaret noktasıdır. Fasiyal sinirin servikal ana dalı posteriyor fasiyal veni çaprazlar.

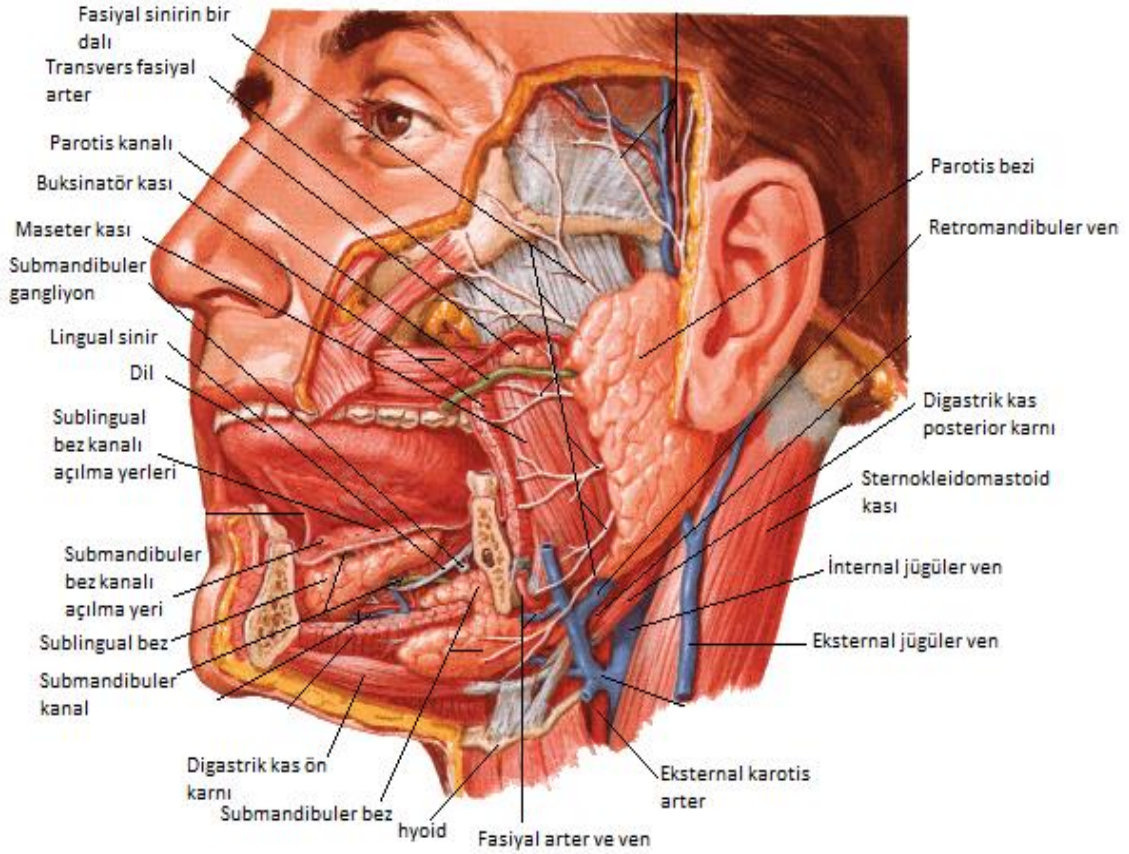
2.1.1.5. parotis bezi lenfatikleri

Parotis bezi lenfatikleri diğer tükürük bezlerine göre oldukça farklıdır. Bez etrafında çok yoğun miktarda lenf nodu bulunmaktadır. Sadece parotis bezinde iki nodal tabaka vardır ve her ikisi de hem yüzeysel hem de derin servikal lenf sistemine drene olur. Lenf nodlarının büyük bir kısmı yüzeysel tabakada bez ile bezin kapsülü arasında yerleşmiştir. Parotis bezi, dış kulak yolu, pinna, saçlı deri, kaş ve lakrimal bez lenfatikleri yüzeysel lenf nodlarına drene olur. Derin lenf nodlarına ise dış kulak yolu, orta kulak, nazofarinks ve yumuşak damak lenfatikleri drene olur (9).

2.1.2. Submandibuler bez

Submandibuler bez vücuttaki en büyük ikinci tükürük bezidir. Bez mandibula ile diagastrik kasın ön ve arka karnı arasında kalan submandibuler üçgen içinde yer alır

(Şekil1). Submandibuler üçgen içerisinde lenf nodları, fasiyal arter, fasiyal ven,

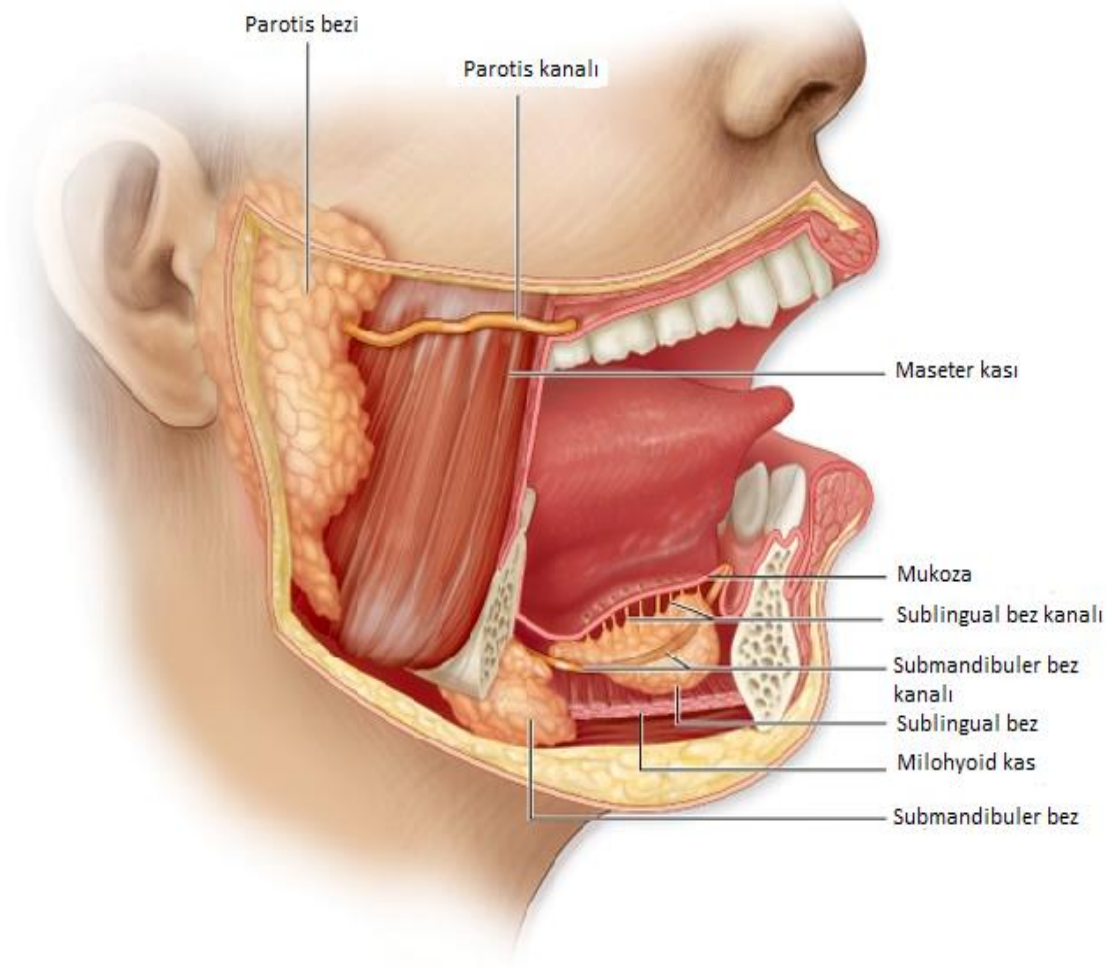


Şekil 1. Tükürük bezleri anatomisi

milohyoid kas, lingual sinir ve hipoglossal sinir gibi önemli anatomik yapılar bulunur. Bezin büyük bir bölümü milohyoid kasın posterolateralinde yer alır. Bu nedenle submandibuler bez eksizyonu veya boyun diseksiyonu sırasında bezi öne doğru ekarte etmek lingual sinir ve submandibuler gangliyonu daha iyi görmeyi sağlar (4). Derin servikal fasyanın orta tabakası submandibuler bezi çevreler. Bu fasyanın üstünden fasiyal sinirin marjinal mandibuler dalı geçer. Bu yüzden submandibuler bölgeye yapılan girişimlerde dikkatli olunmalıdır.

2.1.2.1. Wharton kanalı

Submandibuler bez seröz ve müköz salgı yapar ve salgısını submandibuler kanal aracılığı ile ağız içine boşaltır. Submandibuler kanal, lingual sinirin derininde ve sublingual bezin mediyalinde, genioglossus kası üzerinde, hiyoglossus ve milohyoid kasları arasından geçer. Wharton kanalı submandibuler bezin esas sekretuar kanalı olup lingual sinirin altında ve hipoglossal sinirin üstünde 4-5 cm kadar uzanır. Kanal ağız tabanında lingual frenilum etrafında bulunan papillalar aracılığı ile ağız içine açılır (şekil 2).



Şekil 2. Tükürük bezleri kanalları.

2.1.2.2. Nöral anatomi

Hem submandibuler hem de sublingual bezin sekretuar motor lifleri fasiyal sinirden gelir. Parasempatik innervasyon ponsta bulunan süperiyör salivatör nükleus'tan başlayıp nervus intermedius aracılığı ile fasiyal sinire katılır. Parasempatik lifler korda timpani ve daha sonrada lingual sinir aracılığı ile bezi innerve eder. Presinaptik lifler submandibuler gangliyona gelir ve postsinaptik lifler gangliyondan çıkıp hem submandibuler hem de sublingual bezi innerve eder. Sempatik lifler üst servikal pleksustan gelir (10).

2.1.2.3. Submandibuler bez kanlanması

Hem submandibuler hem de sublingual bez fasiyal ve lingual arterin dalı olan submental ve sublingual arter tarafından beslenir. Submandibuler bezin beslenmesini sağlayan esas damar eksternal karotis arterin dalı olan fasiyal arterdir. Submandibuler bez venöz drenajı anterior fasiyal vendir. Fasiyal ven marjinal mandibuler sinirin

hemen altında yer aldığı için bezin eksizyonu sırasında ven bağlanırken çok dikkatli olunmalıdır.

2.1.2.4. submandibuler bez lenfatikleri

Submandibuler bezin lenfatikleri bez ile fasya arasında bulunur. Bezin içine gömülmüş lenf nodu bulunmaz. Lenfatikler fasiyal arter ve ven ile yakın ilişki içerisinde derin jügüler ve servikal zincire dökülür. Bu lenf nodları ağız tabanı ve bukkal mukoza kanserlerinde tutulabilir (4).

2.1.3. Sublingual bez

Majör tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Sublingual bez, mikst özellikte olup müköz hücreler daha fazla sayıdadır. Sublingual bez, ağız tabanında, milohyoid kas üzerinde, submukozal planda, frenilum linguae'nin iki yanında yer alır (Şekil 1). Gerçek bir kapsüle sahip değildir. Mediyal olarak, bez genioglossus kasından submandibuler duktus ve lingual sinir aracılığı ile ayrılmıştır. Bez birkaç adet kanal ile ağız içine açılabildiği gibi submandibuler bezin kanalı içine açılan bir kanal vasıtasıyla da salgısını boşaltmaktadır (Şekil 2).

Sublingual bezin arterleri lingual arterin sublingual dalından ve fasiyal arterin submental dalından gelir. Venleri ise vena sublingualis ve vena profunda linguae yolu ile vena jugularis interna'ya dökülürler. Sublingual bezin parasempatik innervasyonu korda timpani aracılığı ile sempatik innervasyonu ise servikal zincir tarafından sağlanır. Lenf drenajı ise submandibuler lenf nodlarıdır (4).

2.1.5. Minör tükürük bezleri

Sayıları 600-1000 arasında yaklaşık boyutları 1-5 mm olan minör tükürük bezleri oral kavite ve orofarinkse yerleşmişlerdir. Bu bezlerin büyük bir kısmı dudak, dil, bukkal mukoza ve damağa yerleşmelerine rağmen tonsilde, supraglottik bölgede ve

paranasal sinüslerde bulunabilir. Bütün bezler tek bir kanal ile oral kaviteye açılırlar. Tükürük salgısı seröz, müköz veya mikst olabilir.

Damakta bulunan bezlerin parasempatik innervasyonu sfenopalatin sinir ile gerçekleşir. Kanlanma ve lenfatik drenaj buldukları bölgeye uyar.

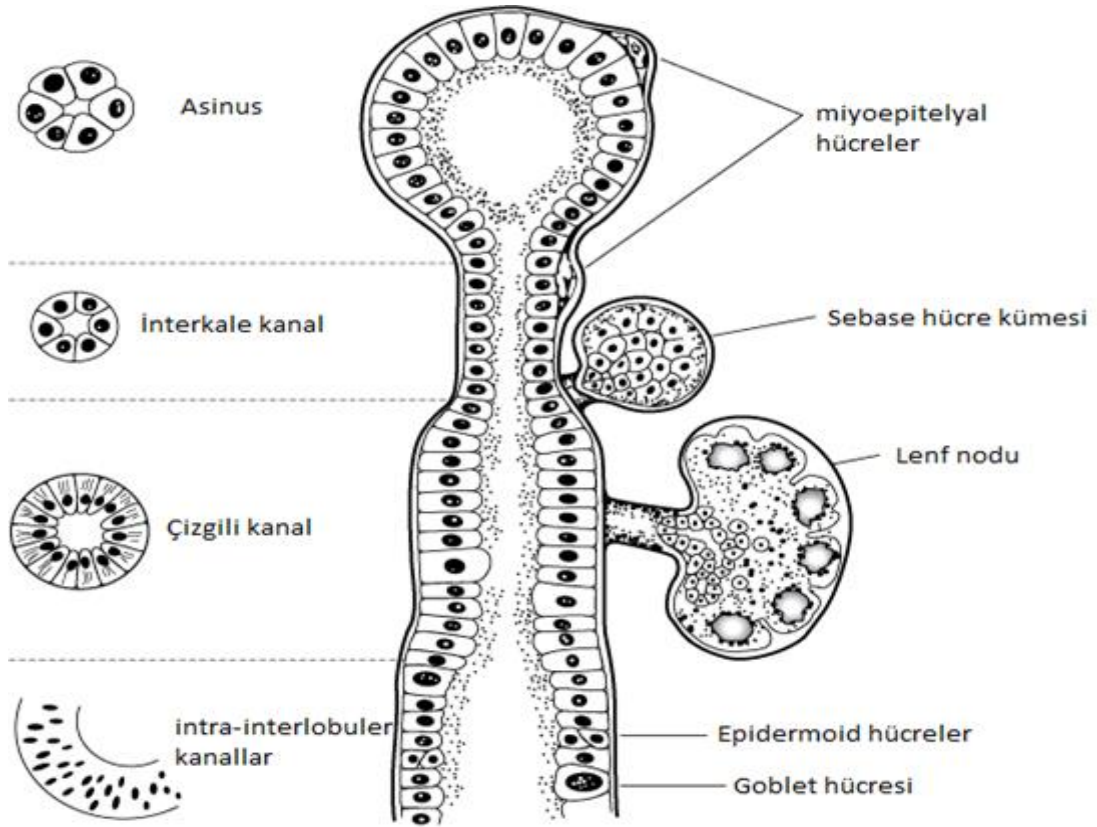
2.2. Tükürük Bezleri Histolojisi

Bütün bezler epitel hücrelerinin oluşturduğu parankim ve bağ dokusunun oluşturduğu stroma ile şekillenmiştir. Salgılar hücre içi üretilir ve çeşitli mekanizmalarla salgı granülleri olarak salgılanır. Bezler genel olarak iki şekilde gruplandırılır. Endokrin bezler kanal içermezler ve salgılarını direk olarak kana veya lenfatik sisteme boşaltırlar. Bunun tam tersine ekzokrin bezler salgılarını bir kanal sistemi aracılığı ile iç veya dış epitelyal yüzeylere boşaltırlar. Tükürük bezleri salgılarını asiniler denilen yapılar aracılığı ile kanal sistemine boşaltır ve ekzokrin bezler olarak sınıflandırılırlar (şekil 3).

Asiniler kendi aralarında üçe ayrılırlar. Kabaca yuvarlak şekilde bulunan seröz asiniler protein ve sudan zengin, glikozdan yoksun veya az miktarda salgı granülleri oluştururlar. Seröz asiniler belirgin bir bazal membran ile çevrili epitelyal hücre gruplarından oluşur. Epitelyal hücrelerin bazal bir nukleusu ve bazofilik (PAS-pozitif) zimojen granülleri ile dolu bir sitoplazması vardır. Müsinöz asiniler visköz, ince bir glikoprotein içeren salgı granülleri barındırır ve salgılama sırasında su içeriği artarak mukus halini alır. Müköz asiner hücreler bazalde çekirdeği bulunan, berrak sitoplazmalı, basit kolumnar hücrelerdir. Mikst veya seromüköz asiniler her iki hücre tipini de barındırmalarına rağmen bir hücre tipi daha baskındır. Mikst asinilerde, seröz hücreler müköz hücrelerin dışında yarım ay şeklinde sıralanmışlardır. Buna “Gianuzzi yarım ayı” denir, hematoksilen-eozin boyasında müköz hücreler soluk mavi renkte, seröz hücreler ise bunların etrafında koyu pembe yarım ay şeklinde izlenirler. Epitelyal hücreler ile asinilerin bazal membranları arasında miyoepitelyal hücreler bulunur. Bu hücreler kasılarak salgının asinilere boşalmasında katkı sağlar (11).

Tükürüğün elektrolit dengesi tükürük bezi kanal sisteminin farklı bölgelerinde düzenlenir. Tükürük salgısı asinilerin lümeninden sonra interkale kanallara daha

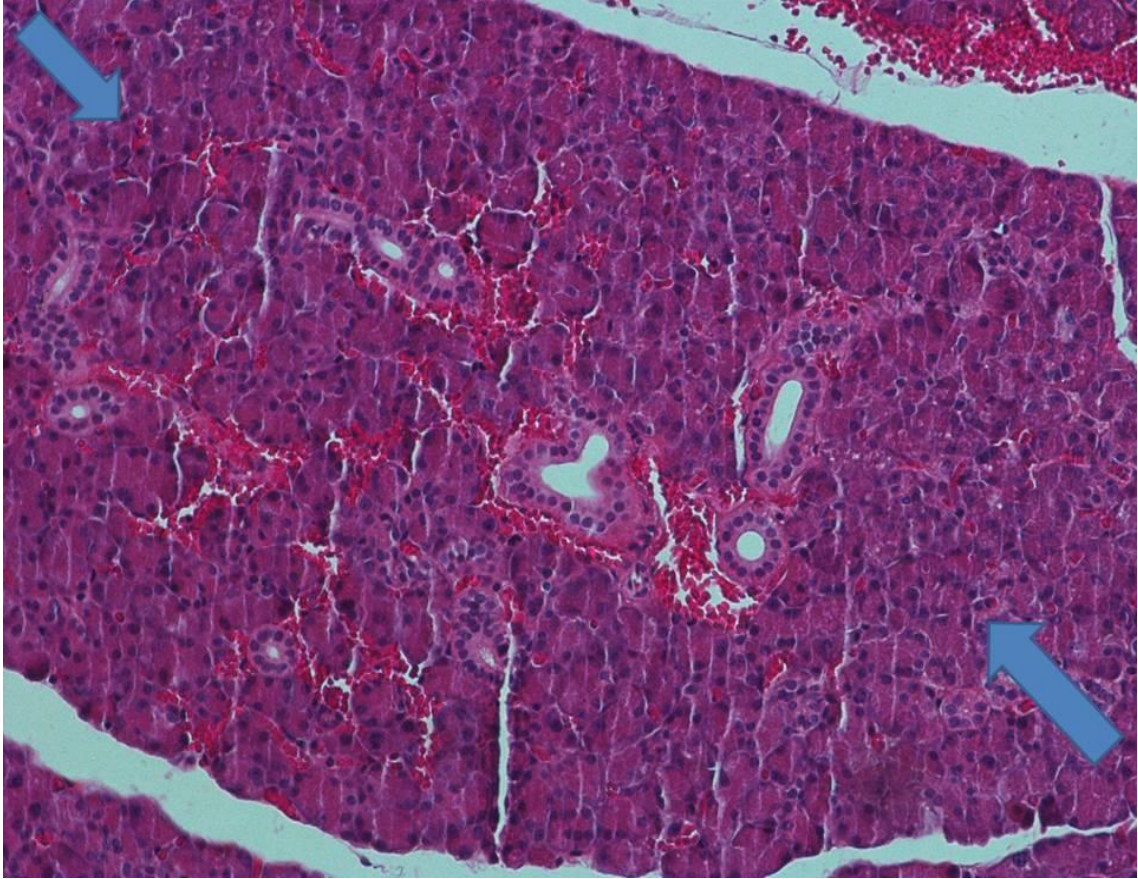
sonrada çizgili kanallara boşalır. Her iki duktus sistemi de intralobülerdir. İnterkale kanallar etrafı düzensiz miyoepitelyal hücrelerle çevrili yassı ve kübik hücrelerden oluşur. İnterkale kanallarda bikarbonat salgılanır ve klor geri emilir. Çizgili kanal bölümündeki hücreler basit kolumnar epitel olup hücreler bazal membrana doğru invajinasyon yapar. Bu bölgede sodyum emilir ve potasyum salgılanır. Çizgili kanal bölgesindeki hücreler elektrolit transportunu hızlıca gerçekleştirmek adına mitokondriden zengindirler. Asiniler, interkale kanallar ve çizgili kanallar birlikte tükürük salgısını oluştururlar (12). Çizgili kanallar septal konnektif dokuda interlobuler kanallar ile birleşirler. Bu kanallar psödostratifiye kolumnar epitel ile döşenmiştir ve aralarında goblet hücreleri bulunur. Duktus çapı artar, epitel hücreleri yerini stratifiye kolumnar ve daha sonra non-keratinize stratifiye yassı epitel halini alarak ağız içine açılır (11).



Şekil 3. Tükürük bezi ünitesi.

Asini ve duktal sistemin kanlanması geçirgenliği oldukça yüksek kapiller yatakla sağlanır. Bu geçirgenlik sayesinde kan akımı artışı ile birlikte bezlerin ağırlığı ve salgısı aşırı artış gösterebilir.

Parotis bezi temel olarak seröz asiniler içerir. Seröz asiniler belirgin bir bazal membran ile çevrili armut şekilli epitelial hücre gruplarından oluşur. Merokrin salgı yapan epitelial hücrelerden amilaz, lizozim, IgA parçaları ve laktoferrin salgılanır (4). İnterlobuler kanalllar birleşip ana duktusu oluştururlar. Parotis bezinin ana duktusu Stenon kanalıdır ve üst ikinci molar diş hizasında bukkal mukozadan ağız içine açılır. Submandibuler bez mikst salgı yapar. Seröz salgı baskındır (Şekil 4). Seröz asiniler oksifilik granüllü hücrelere sahiptirler (Şekil 4). Müköz asiniler % 10 civarındadır (4). Müköz asiniler parlak ve boyasız görünen damlacıkları içerirler. Submandibuler bezde parotis bezi ile karşılaştırıldığında interkale kanalllar daha uzun ve çizgili kanalllar daha kısadır. Submandibuler bezin ana duktusu Wharton kanalı olup ağız tabanına açılır.



Şekil 4. Submandibuler bez histolojisi (Oklar seröz asinileri gösteriyor).

Sublingual bez mikst bir bez olup submandibuler bezin aksine müsinöz komponent baskındır. Bezin ana kanalı submandibuler kanalın içine drene olursa Bartholin kanalı olarak isimlendirilir. Eğer birkaç yerden küçük kanalllar ile ağız tabanına açılırsa Rivinus olarak adlandırılır (4).

Minör tükürük bezleri, çoğunluğu bukkal mukoza, dudak mukozası, sert damak arka kısımları ve dil kökü olmak üzere ağız boşluğuna yayılmışlardır. Bu bezlerin büyük çoğunluğu müsinöz veya seromüköz salgı yapar. Dil kökünde bulunan Ebner bezi seröz salgı yapar. Minör tükürük bezlerinin duktal sistemi oldukça basittir. İnterkale kanallar uzundur. Çizgili kanallar ya az gelişmiştir ya da hiç yoktur.

2.3. Tükürük Bezi Embriyolojisi

Tükürük bezleri gestasyonun 6-8. haftalarında gelişir. Ağız boşluğunu döşeyen epitelin proliferasyonu ile oluşan solid hücre kümeleri mezenkim içine doğru yönelerek bez taslağını oluşturur. Majör ve minör tükürük bezleri benzer gelişim şekline sahiptirler. Bezlerin içindeki bağ dokusu nöral krest hücrelerinden köken alır. Salgı yapan parankimal bölüm oral epitelin proliferasyonu ile gelişir (4).

Parotis bezi ilk olarak gelişmeye başlar. Gelişimine 6. haftada başlar. 10. haftada duktuslar farklılaşır. 18. haftada salgı faaliyeti başlar. Lenfatik sistemden sonra geliştiği için bez içinde lenf nodu bulunur. Genellikle bu lenf nodları içinde epitelial hücreler bulunur. Yanak epitelinin iç yüzeyinin invajinasyonu sonucu oluşur. Parotis taslağı posteriyora doğru ilerlerken fasiyal sinir anteriora doğru gelir. Bezin bağ dokusu çevre mezenşimden gelişir (4).

Submandibuler bezler 6. haftanın sonunda görünürler. Bunlar stomodeumun tabanındaki oral epitelin endoderminin tomurcuklarından gelişirler. Hüresel yapıları, gelişen dilin yan kısımlarında büyür ve daha sonra dallanarak gelişimini tamamlarlar. Asiniler 12. haftada oluşmaya başlarken, salgı faaliyeti 16. haftada başlar (4). Submandibuler bezlerin büyümesi ve gelişimi doğumdan sonra da devam eder ve müköz asinüsler oluşur.

Sublingual bezler 8. haftada ortaya çıkarlar. Paralingual sulkusta yer alan çok sayıda epitelial tomurcuktan köken alırlar. Bu tomurcuklar dallanır, kanallı bir yapı kazanırlar ve ağız tabanına açılan bağımsız 10-12 tane duktusu oluştururlar (4).

Minör tükürük bezleri bulunduğu bölgeye göre kökeni değişir. Dil kökü, tonsiller fossa gibi orofarenkste yer alanlar endodermden gelişirken diğer bölgedekiler ektodermden köken alırlar (4).

2.4. Tükürük Bezleri Fizyolojisi

Tükürük salgılanması tükürük bezlerinin ana görevi olup ağırlıklı olarak otonom sinir sisteminin kontrolü altında gerçekleşir. Tükürüğün içeriğinde bulunan mukus çığneme ile besinlerin içine iyice karışarak besinlerin özellikle yutulması sırasında özofagusta kayganlık sağlayıp yutmayı kolaylaştırır. Konuşma sırasında dil gibi organların rahat şekilde hareketini sağlama, sindirime yardımcı olma ve dişler başta olmak üzere vücudu koruma gibi işlevler de tükürük salgısının diğer bazı önemli görevleri arasında yer alır (4).

Vücuda alınan besinlerin yaklaşık %75'i karbonhidratlardan oluşmaktadır. Tükürükle beraber salgılanan pityalin karbonhidratların yapısında bulunan α -1,4-glikozidik bağı çözerek karbonhidratlardan maltoz ve maltiriyoz gibi basit karbonhidratlar elde edilmesini sağlayan bir α -amilaz enzimidir. Bu enzim sayesinde karbonhidratların sindirim işlemi ağızda başlar ve besinler mideye ulaşana kadar devam eder. Bu enzimin en uygun çalıştığı pH 7 olup pH'nın 4'e düştüğü midenin asidik ortamında α -amilaz inhibe olur(4). Dilde bulunan minör tükürük bezlerinden salgılanan lingual lipaz ise yağların sindirimine katkıda bulunur. Özellikle trigliseritlerin parçalanmasını sağlar. Pityalininin aksine lingual lipaz düşük pH'larda daha aktif olup duodenumun proksimal kısımlarına kadar yağların sindirimine katkıda bulunur (4).

Tükürük sayesinde besinler ağız içinde daha iyi çözünür ve tat tomurcuklarına partiküller daha iyi iletilerek tat alma duyusuna fizyolojik katkı sağlanır (4).

Günlük tükürük salgısı ortalama olarak 1 L civarındadır. Tükürük akış hızı, gün içinde ve mevsimsel olarak değişkenlik gösterir. Sağlıklı bireylerde, stimüle edilmeyen tükürük akış hızı 0,3ml/dk., stimüle edilen tükürüğün akış hızı ise 1.5-2.0 ml/dk. civarındadır. Uyku esnasında tükürük akış hızı iyice yavaşlar. Stimüle edilmeyen tükürük salgısının % 69'u submandibuler bezden, %26'sı parotis bezinden ve %5'i sublingual bezden salgılanır(4). Parotis bezinden salgılanan tükürük uyarılmaya bağlı olarak yaklaşık 2/3 oranında artabilir (4). Uyarılmaya bakılmaksızın toplam tükürük salgısının yaklaşık olarak %7-8'i minör tükürük bezleri tarafından salgılanır (4).

Tükürük salgısı plazmaya göre hipotoniktir. Salgı miktarı arttıkça tükürüğün osmolaritesi belirgin olarak artar. Salgı oranına göre tükürüğün elektrolit içeriği değişkenlik gösterir (4).

Plazmaya göre karşılaştırıldığında tükürük salgısında potasyum içeriği sodyuma göre her zaman yüksektir. Tükürük salgısı arttıkça sodyum konsantrasyonu belirgin bir şekilde artar (4).

Asinüslerde ilk tükürük salgısı oluştuğunda izotoniktir. Daha sonra kanal sistemi boyunca ilerleyen tükürükten sodyum ve klor emilip, potasyum ve bikarbonat tükürük salgısına eklenir. Bu yüzden tükürük salgı hızı artınca tükürüğün elektrolit içeriği plazmaya yaklaşır (4).

Tükürüğün organik içeriğini α -amilaz, pityalin, lingual lipaz, mukus, lizozim, Ig A, kan grubu antijenleri (A, B, AB ve O) oluşturur (4). Kallikrein metabolizması artmış tükürük bezinden salgılanır. Kallikrein plasma proteinlerini vazodilatatör bir ajan olan bradikinine çevirerek tükürük bezindeki kanlanmanın artmasını sağlar. Ig A, lizozim ve laktoferrinin tükürükle beraber salgılanması tükürüğün anti-bakteriyel ve anti-mikrobiyal özelliğini ön plana çıkarır. Ig A'nın tükürükle beraber salgılanan sekreter kısmı immün kompleks oluşturarak bakteriler ve virüsler üzerine öldürücü etki sağlar. Lizozim bakteriyel aglütinasyon ve otoliz yaparak bakteri hücre duvarlarının yıkılmasına neden olarak anti-bakteriyel özellik gösterir. Laktoferrin bakteri kolonilerinin büyümesi için çok önemli olan demir gibi elementlerin şelasyonunu sağlayarak bakterilerin büyümesine engel olur. Tükürük salgısı ağza alınan zararlı maddeleri seyreltip konsantrasyonunu düşürür. Böylece toksik maddelerin zararlı etkilerine karşı koruma sağlanmış olur. Tükürük salgısı ayrıca ağza alınan sıcak besinlerin sıcaklığını düşürüp yanığa karşı ağız mukozası ve ağız içinde bulunan diğer yapıların korunmasını sağlar. Tükürük salgısının azalması ağız içi kronik mukozal hastalıklara ve diş kayıplarına kadar varan diş ve diş eti hastalıklarına neden olur. Bu durum beslenme bozukluğu ve kilo kaybıyla sonuçlanabilir (4).

Tükürük salgısı otonom sinir sisteminin kontrolü altında daha çok parasempatik sistemin etkisi ile kontrol edilir. Majör tükürük bezlerinin parasempatik innervasyonu fasiyal ve glossofarengeal sinirlerin parasempatik dallarından gelir. Parasempatik sistemin uyarılması ile tükürük bezinde asiner hücre aktivitesinde artış, duktal transport mekanizmalarında artış, tükürük bezi damarlarında vazodilatasyon ve miyoepitelyal hücrelerde kasılma izlenir. Parasempatik sisteminin uyarılması ile tükürük bezlerinde bulunan muskarinik reseptörleri uyaran asetilkolin salgılanır. Asetilkolin, hücre duvarında bulunan reseptörüne bağlanarak hücre içinde inozitol trifosfat yolunu uyarır. Böylece hücre içinde Ca^{+2} miktarı artar. Hücre içinde artan Ca^{+2} ikinci haberci olarak

görev yapıp tükürük salgısını belirgin olarak artırır. Tükürük salgısı uzun süre artmış bir şekilde devam ettirilemez. Asetilkolin, asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enzimi tarafından parçalanır ve tükürük salgısı inhibe olur. Bir muskarinik reseptör antagonisti olan atropin, muskarinik reseptörler üzerinde asetilkolin ile yarışarak tükürük salgısını azaltır (4).

Tükürük bezlerinin sempatik innervasyonu torasik spinal sinirin süperiyor servikal gangliyonu tarafından sağlanır. Sempatik sistemin uyarısı ile tıpkı parasempatik sistemin uyarısında olduğu gibi miyoepitelyal hücreler kasılır. Tükürük bezlerine olan kan akım hızı sempatik sistemin uyarısı ile bifazik değişim gösterir. Önce α -adranerjik reseptör aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon ardından aktivasyon sonrası oluşan vazodilatör maddelerin oluşmasıyla vazodilatasyon gerçekleşir. Sempatik sistemin nörotransmitteri olan nöroepinefrinin α -adranerjik reseptöre bağlanması ile 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) oluşur. Hücre içinde cAMP çeşitli proteinlerin fosforilasyonunu sağlayarak farklı enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Bu sayede tükürük salgısında bulunan enzim ve mukus miktarı artar (4).

Tükürük bezlerinde antidiüretik hormon ve aldesteron salgının potasyum konsantrasyonunun artmasına, sodyum konsantrasyonunun azalmasına neden olurlar. Bununla birlikte bu iki hormonun tükürük akım hızı üzerinde etkisi yoktur (4).

Tükürük salgısı yaştan çok ilaç yan etkileri ve kronik hastalıkların asiner hücreler üzerindeki dejenerasyonu sonrası zamanla azalma gösterir (4).

2.5. Radyoterapi ve Yan Etkileri

Radyasyon, elektromanyetik veya parçacıklar biçimindeki enerji aktarımıdır. Günlük yaşamımız hemen her an elektromanyetik radyasyonla iç içe geçer. Görünür ışıklar, radyo yayın dalgaları, uzaktan kumanda ile kontrol edilen aygıtlar, evimizdeki ampuller vb. günlük yaşamımızdaki birçok aygıt elektromanyetik radyasyon kaynağıdır (13). Bu kaynakların canlılar üzerine etki etmeleri dalga boylarına yani taşıdıkları enerjiye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Canlı dokularla etkileşime geçebilmeleri için iyonizasyon yapmaları gerekir (13). Yüksek numaralı atomlarda çekirdekteki protonlar ve nötronlar küçük bir hacim içinde güçlü bir çekirdek kuvveti tarafından bir arada tutulur (13).

Elektromanyetik kuvvet benzer yüklü parçacıkları birbirinden ayırmaya çalışır. Elektromanyetik kuvvetler sonucu radyoaktif bozunma meydana gelir ve yeni bir atom oluşur. Kaybedilen ya da salınan enerji radyasyon olarak ifade edilir (13). Radyoterapi ise radyasyon kullanarak kanser başta olmak üzere hastalıkların tedavisini sağlamaktır (13). Günümüzde yaygın olarak kullanılan radyasyon birimi Gray (Gy) dir. Bir kg maddeye 1 joule enerji absorblanması 1 Gray (Gy) olarak tanımlanır (13).

Radyoterapi yöntemleri geliştirilen cihaz türlerine göre farklılık gösterir. Örneğin Kobalt-60 ilk geliştirilen cihazlardan biridir. Bozunma sonrası oluşan gama ışını sayesinde tedavide kullanılır (14).

Gamma Knife cihazında homojen dağılmış 201 adet Kobalt-60 kaynağı bulunmaktadır. 3-4 cm den küçük olan beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılan *Gamma Knife* anestezi ve cerrahi işlem gerektirmeden oldukça başarılı bir tedavi sağlamaktadır (14).

Lineer hızlandırıcılar ise hem proton, hem de elektron hızlandırmak için planlanan x ışını veya elektron demetini elektrik enerjisi yardımıyla kendisi üreten, düzenleyen ve hastaya gönderen uzak mesafe teleterapi cihazıdır (14). Lineer hızlandırıcı cihazlar ile BT simülasyonu yapıldıktan sonra tedavi süresi 2 dakika gibi çok kısa sürelere kadar düşebilir (15). Ayrıca bu cihazlar stereotaktik radyocerrahi, stereotaktik vücut radyoterapisi gibi farklı tekniklerin uygulanabilmesi için geniş olanaklar sağlar (16). Baş-boyun tümörleri, kraniyospinal ışınlamalar, spinal tümörler, tüm vücut ışınlanması, meme kanseri, beyin tümörleri, prostat kanseri, akciğer tümörleri, malign mezotelyoma, özefagus tümörleri, anüs tümörleri ve yaygın vücut metastazları olmak üzere çeşitli hastalık gruplarında kullanılmaktadır. Hayati organ ve dokularda başarılı doz sınırlaması sayesinde özellikle ikincil ışınlamalarda güvenlidir (14).

Tomoterapi, stereotaktik uygulamalardan tüm vücut ışınlamasına kadar geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Tomoterapi cihazı, hastanın etrafında 360° dönerek ve sarmal bir hareketle ışın demetinin yoğunluğunu ayarlayarak ışınlama yapma özelliği vardır. Tomoterapi cihazı baş-boyun tümörleri, spinal tümörler, beyin tümörleri, prostat kanserleri, akciğer kanserleri, mezotelyoma, anüs tümörleri ve yaygın vücut metastazları olmak üzere çok çeşitli hastalık gruplarında kullanılmaktadır. Tomoterapi cihazı tümör ışınlamasını homojen şekilde gerçekleştirirken etraf dokulara daha az zarar verir (14).

Cyber knife vücutta daha hassas bir şekilde kanser tedavisi yapmak amacıyla tasarlanmış radyocerrahi cihazıdır. Bu cihaz sayesinde ışın demetleri tam odaklanarak istenilen alanda kullanılır. Özellikle beyin ve vücuttaki kanserli bölgeler yüksek dozlarla tedavi edilebilmekte ve bunun yanında normal dokular da en üst düzeyde korunma sağlanmaktadır. *Cyber knife*; beyin tümörleri, akciğer kanserleri, prostat kanserleri, vertebra tümörleri, pankreas kanserleri, diğer yöntemlerle tedavi edilemeyen sayıca az olan metastazlarda, solunum ya da barsak hareketleri ile tümörün sürekli yer değiştirdiği akciğer ve karaciğer tümörlerinde ve ışınlanmış bölgelerde nüks eden kanserlerde etkin bir şekilde kullanılabilen radyoterapi cihazıdır (14).

Bor nötron yakalama tedavisi özellikle glioblastoma ve melanoma gibi tümörlerinin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bor kullanılarak yapılan bu tedavide; borun ilaçformu olan p-bronfenilalinin tümörlü dokuya verildikten hemen sonra, nötron bombardımanı yapılmaktadır. Bu yöntemde bor hücrelere yerleşip, nötron kaynağından gelen nötronları yakaladıktan sonra parçalanmakta ve açığa çıkan enerji yüklü parçacıklar sadece tümör hücrelerine zarar vermektedir (14).

Van de Graaf jeneratörü yüklü parçacıkları hızlandırmak için tasarlanmış elektrostatik hızlandırıcılardan biridir. Teknik üstünlükleri fazla olan Co-60 ve Lineer hızlandırıcı cihazlarının gelişmesi ile birlikte uzun süreli kullanılması mümkün olmamıştır (14).

Brakiterapi radyoaktif kaynakların vücut yüzeyine, vücut boşluklarına ve doku içine yerleştirilerek, malign tümörlerin ve malign olmayan lezyonların tedavisinde kullanılan kısa mesafe radyasyon tedavisi yöntemidir. Eksternal radyoterapiye kıyasla daha fazla normal doku korumak mümkün olabilir. Brakiterapi uygulamalarında kapalı radyoaktif kaynak olarak Co-60, Cs-137, Ir-192, I-125, Ta-182, Au-198, Cf-252, Pd-103 gibi radyoizotoplar kullanılır. Radyoizotopların vücut boşluklarına konulmasıyla yapılan tedavide (İntrakaviter tedavi) genellikle uzun yarı ömürlü radyoizotoplar tercih edilir. Radyoizotoplar belli bir doz verilinceye kadar hastada bırakılır ve daha sonra çıkarılır. Brakiterapi sırasıyla jinekolojik tümörler, prostat kanseri, meme kanseri baş-boyun kanserleri, gastrointestinal sistem kanserleri ve safra yolları kanserleri, akciğer kanserleri ve yumuşak doku sarkomlarında yaygın olarak kullanılan bir radyoterapi yöntemidir (17).

Stereotaktik radyoterapi tedavi edilecek hedef tümör dokusuna en yüksek, çevresindeki normal dokulara ise en düşük doz uygulamak için birçok farklı açıdan aynı

merkeze yönelen ışın demetleri prensibine dayanan radyoterapi yöntemidir. Tedavi birden fazla uygulamada gerçekleştirilirse stereotaktik radyoterapi, tek seferde uygulanırsa stereotaktik radyocerrahi olarak adlandırılmaktadır. Radyocerrahi beyinde ve vücutta bulunan farklı tümörlerde uygulanabilmektedir (18).

Tümör dokusunun stabil olmaması ve tedavi süresince organ hareketlerinin olması, görüntü eşliğinde radyoterapiye ihtiyaç duyulmasına sebep olmuştur. *Image Guided Radiotherapy* günlük görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıyla tedavi sırasında tümörün gerçek boyutunu ve yerleşiminin doğru olarak belirlenmesine olanak sağlayan bir radyoterapi yöntemidir. Tümörün daha iyi belirlenmesinin yanı sıra, yumuşak doku görüntülenmesi avantajı ile tümör ve normal dokular arasındaki zamana bağlı değişiklikleri belirlemesi sayesinde çok önemli bir avantaj sağlar. *Image Guided Radiotherapy* sayesinde normal dokulara daha az zarar verilerek tümör dokusuna yeterli ışınlama gerçekleştirilmiş olur (15).

Küratif radyoterapi, lokal ve bölgesel kanserlerin başka bir tedavi yöntemi kullanılmaksızın tek başına veya bazı ilaçlarla birlikte radyoterapi ile kontrolünü amaçlayan radyoterapi yöntemidir. Küratif radyoterapinin kullanılmasında kanserin histolojik tipi, tutulan vücut bölgesi ve hastalık evresi önemli yer tutar. Histolojik olarak radyasyona duyarlı kanser tipleri bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinomlar (cilt, baş-boyun, serviks uteri, anal kanal gibi), adenokarsinomlar (akciğer, prostat, pankreas gibi), ürotelyal karsinom ve Ewing sarkomudur (Tablo 1).

Tablo 1. Histolojik tipe göre kanserlerin radyasyon duyarlılıkları

Radyasyona çok duyarlı kanserler	Radyasyona duyarlı kanserler	Radyasyona dirençli kanserler
Seminom	Bazal hücreli karsinom	Mailgn melanom
Seminom dışı testis kanserleri	Yassı hücreli karsinomlar	Renal hücreli karsinom
Lenfomalar	Adenokarsinomlar	fibrosarkom
Lösemiler	Ürotelyal karsinom	
Kaposi sarkomu	Ewing sarkomu	

Bu tip tümörlerin özellikle erken evrelerinin tedavisinde cerrahi ile radyoterapi birbirinin alternatifidir ve tedavi sonuçları birbirine oldukça yakındır. Tedavi kararı hastalık evresi, her iki tedavi yöntemi ile meydana gelebilecek yan etkiler, organ kaybı, hastanın tercihi gibi unsurlar göz önüne alınarak multidisipliner bir yaklaşımla hasta ile enine boyuna tartışıldıktan sonra alınmalıdır. Örneğin T1 glottik larinks kanserlerinde ses fonksiyonu daha iyi korunduğundan radyoterapi cerrahi yerine tercih edilebilir bir seçenek olarak hastaya sunulabilir (18).

Preoperatif radyoterapi esas tedavi olarak cerrahi planlanan olgularda cerrahi öncesi radyoterapi uygulanmasıdır. Genellikle mikroskobik hastalığı kontrol altına alacak dozlar verilir ve böylelikle toksisite artmamış olur. Amaç cerrahi tedavi sonrası oluşabilecek lokal ve bölgesel nüksleri, özellikle cerrahi alanda ve ekilme nükslerini önlemektir. Rezektabilitesi sınırdan geçen olgular için de kullanılarak tümörü cerrahiye uygun hale getirmek mümkün olabilir. Cerrahi sonrası oluşan hipoksiden kaçınılarak radyoterapinin etkinliği artırılmış olur. Preoperatif radyoterapi diğer yönden cerrahi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar ve yan etkilerin artması gibi hiç istenmeyen olumsuz etkilere sahiptir. Bu yüzden rektal kanserler, yumuşak doku sarkomları ve pelvis içi tümörler dışında nadir olarak kullanılır (18).

Vena kava süperiyor sendromu, akut büyük hava yolu obstrüksiyonu, spinal kord kompresyonu, jinekolojik kanama, artmış kafa içi basıncı ve şiddetli kemik ağrısı gibi durumlar onkolojik aciller içinde yer alır ve bu durumlarda acil radyoterapi uygulanabilir (18).

Birçok tümör grubunda cerrahi tedavi esas tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Cerrahi alanda kalan mikroskobik tümör varlığı, invaziv olmuş ancak dissemine edilmemiş lenf nodlarının varlığı temel olarak lokal ve bölgesel nükslerin sebepleri arasında gösterilir. Cerrahi tedavi sonrası patolojik risk faktörlerinden bir veya bir kaçının olması o tümörün nüks etme olasılığını belirler. Cerrahi rezeksiyon sınırlarının yakın ya da pozitif olması, lenf nodu tutulumu, ekstrakapsüler invazyon, perinöral invazyon, lenfovasküler mesafe tutulumu, tümör *grade*'i gibi olumsuz faktörler yüksek lokal ve bölgesel nüks olma olasılığını artırır. Nüks olasılığı yüksek olan vakalarda ek lokal tedaviye ihtiyaç duyulur. Birçok lokalizasyonda eklenen postoperatif radyoterapinin lokal ve bölgesel kontrolü hatta sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin lokal ve bölgesel olarak ilerlemiş baş-boyun tümörlerinde tüm tedavi yöntemlerine rağmen nüks oranı oldukça yüksektir. T evresinin ileri olması, lenf

nodu tutulumu olması, cerrahi sınırın pozitif olması veya cerrahi sınıra mikroskopik yakınlık olması nüks oranlarını arttıran etmenlerden başlıcalarını oluşturur. Cerrahi sonrası bu tür riskleri bulunan hastalara radyoterapi uygulanması özellikle önerilir. Geriye dönük olarak yapılan çalışmalara göre cerrahi sonrası yapılan radyoterapinin lokal tümör kontrolünü belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (19). Baş-boyun bölgesinin yassı hücreli tümörlerinde cerrahi sonrası, ekstrakapsüler yayılım ve/veya cerrahi sınır pozitifliği varlığında radyoterapi ve kemoterapinin birlikte verilmesi ile sağkalım oranlarında anlamlı artışlar bulunmuştur. Yassı hücreli kanserlerin dışında tükürük bezlerinin tümörlerinde de cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği, perinöral tutulum ve tümörün histolojik tipine göre radyoterapi önerilir (19).

Radyoterapi sırasında tümörlü dokulara ve organlara tedavi edici dozları verilirken, çevre dokuların en üst düzeyde korunması amaçlanır. Buna rağmen tümörlü dokulara radyasyon verirken çevre dokuların etkilenmemesi kaçınılmaz bir durumdur. Tümör çevresinde bulunan sağlıklı dokuların radyasyona maruz kalması sonucunda erken ve geç olmak üzere bir takım yan etkiler ortaya çıkar. Bu yan etkiler kişiye özgü genetik özellikler, kişinin kronik hastalıkları olması, verilen radyasyonun dozu ve radyasyonun toplam dozu, fraksiyonu, dağılım alanı gibi faktörlerden etkilenir. Ayrıca salınan mediyatörler yüzünden radyasyon alanından uzak organ ve dokularda da hasar görülebilir. Radyoterapiye bağlı yan etkiler erken (akut) ve geç etkiler olarak tanımlanır. Erken yan etkiler tedavi sırasında ve hemen sonrasında ortaya çıkar. Tedaviyi takiben birkaç hafta içinde görülen yan etkilere ise subakut etkiler denir. Radyoterapiden 3 ay sonra görülen yan etkiler de geç yan etkiler olarak tanımlanır. Erken yan etkiler hücre bölünme hızı yüksek olan dokularda, kök hücrelerde daha fazla görülürken (kemik iliği, ince barsak vb.), geç dönem yan etkiler daha çok yavaş bölünme hızı olan dokularda görülür. Geç görülen yan etkiler belli bir latent dönemden sonra gözlenirler. Geç yan etkilerde daha çok endotel hasarı ve fibroz doku gelişimi rol oynar. Erken yan etkilerin görülmesinde tedavinin toplam süresi daha önemliken; geç yan etkilerde fraksiyon dozunun büyüklüğü daha ön plana çıkar. Erken yan etkiler çoğu zaman düzelirken; geç yan etkilerin çoğunun geri dönüşümü olmaz. Erken ve geç yan etkiler birbirinden bağımsız gelişebileceği gibi akut ülserasyonun nekroz veya fibrozise dönüşümü örneğinde olduğu gibi erken bir yan etki daha sonra geç bir yan etkiye dönüşebilir (19).

Cilt reaksiyonları genelde dıştan ışınlamaya bağlı olarak erken yan etki şeklinde ortaya çıkabilir. Ciltte görülen yan etkiler eritem, ödem, kuru deskuamasyon, yaş

deskuamasyon, ülserasyon ve nekroz şeklinde gözlenebilir. Işınlanan bölgede kıl foliküllerinin hasarına bağlı olarak kıllarda dökülme görülebilir. Modern radyoterapi cihazları sayesinde eritem dışındaki cilt yan etkileri son yıllarda oldukça nadir olarak görülmektedir. Ancak modern radyoterapi cihazlarının kullanımına rağmen cilt katlantısı olan bölgelerin olduğu alanlarda veya bazı sitotaktik ajanların kullanıldığı durumlarda istenmeyen yan etkiler görülebilir. Ciltte meydana gelen geç etkiler ise daha çok cilt altı dokularda fibroblast hücrelerinin uyarılması ile oluşan kollajen miktarındaki artışa ve fibrozise bağlı olarak gelişir. Fibrozisin sonucunda cilt sertleşir ve esnekliğini kaybeder. Fibrozis gelişimi hareket kısıtlılığı, eklemlerde fonksiyon bozukluğu ve ekstremitelerde ödeme neden olabilir (19).

Kemik iliği hücreleri radyasyona karşı oldukça duyarlıdır. Tüm vücudun 1 Gy den daha düşük dozlarda ışınlanması sonucunda lenfopeni, granüloopeni, trombositopeni ve eritrosit sayısında düşmeye bağlı bir süreç sonunda anemi gözlenebilir. Genelde bu yan etkiler ilk 1 hafta içinde gözlenir. Çocuklarda kemik iliği daha aktif çalıştığı için radyasyona karşı yetişkinlere göre daha duyarlıdır. Yüksek dozlarda tüm vücut ışınlanması sonrasında kemik iliği fonksiyonlarının normale dönmesi 1 yıldan 5 yıla kadar zaman alabilir (19).

Santral sinir sistemi ışınlanması sonrası erken dönemde gelişen enflamasyona bağlı kafa içi basıncı artar. Kafa içi basıncı artışı sonrası uykuya eğilim, baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ve bilinç kaybı gibi durumlar görülebilir. Santral sinir sisteminde endotel ve glial hücre hasarı sonrası yan etkiler oluşur. Endotel ve düz kaslarda meydana gelen hasara bağlı olarak 1-10 yıl içinde gelişen vaskülopati, 6-12 ayda gelişen beyaz cevher nekrozu görülebilir. Oligodendrositlerin hızlı bir şekilde programlı hücre ölümü ile sayıları azalır ve demyelinizasyon ortaya çıkar. Boyun bölgesinde spinal kordun yoğun ışınlanması sonrasında boyunun fleksiyona getirilmesi ile oluşan elektrik çarpma hissi demyelinizasyona iyi bir örnek teşkil eder. Bu bulgu genellikle 2 ay içinde ortaya çıkar ve 6 aydan sonra kendiliğinden kaybolur. Medulla spinalisin 45-50 Gy'in üstünde radyasyon alması ile kronik myelit gelişebilir. Myelit radyoterapiden aylar sonra başlar ve genellikle ilerleme eğilimindedir. Yüksek doz, sık doz aralığı ve medulla spinalisin 10 cm ve üzerindeki ışınlamalarında myelit gelişme riski belirgin olarak artar. Hastalarda 6 ay sonra uyuşma hissi, parezi gibi myelit bulguları gözlenebilir. Çocuklarda santral sinir sistemi radyasyona karşı çok daha duyarlıdır. Erken yaşlarda uygulanan santral sinir sistemi ışınlanması sonucunda

nörokognitif fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak zeka geriliği, okuma ve yazmada bozulma, dikkat eksikliği gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra hipotalamus ve hipofiz ışınlanan alan içinde kalırsa büyüme hormonu ve diğer hormonların eksikliğine bağlı olarak büyüme ve gelişme geriliği görülebilir. Çocukluk döneminde 18 Gy ve üzerinde dozlarda radyoterapi alan çocukların çoğunda yaklaşık 5 yıl içinde büyüme hormonu yetersizliği gözlenir. Radyoterapinin 5 yaşından önce yapılması ve tüm beyin bölgesinin yüksek dozlarda ışınlanması sonucunda bu yan etkiler daha belirgin hale gelebilir. Yüksek doz ışınlamanın nadir yan etkilerinden biri de nekrozdur. Eğer ışınlanma sonrası yaygın nekroz gelişirse baş ağrısı ve kafa içinde kitle etkisi oluşabilir. 40 Gy ve daha üzerindeki dozlarda alınan radyoterapi sonrası yaklaşık olarak % 5 civarında hipotiroidi, bunun yanında hiperprolaktinemi ve östradiol yetmezliği görülebilir. Büyüme hormonu ve tiroid hormonu başta olmak üzere hormon replasman tedavisi gerekebilir (19).

Akciğerler de radyasyona karşı oldukça duyarlı dokular içinde yer alır. Her iki akciğerin aldığı ortalama doz 20 Gy' in üzerinde olmamalıdır. Akciğer ışınlanmasına bağlı olarak erken dönemde öksürük, nefes darlığı, balgamda artma gibi bulgular görülebilir. İlk 24 saatte başlayan bu faza eksüdatif faz denir. Tedaviden yaklaşık 6-8 hafta sonra alveoler alanlarda tip 2 hücrelerin ve proteinlerin birikmesiyle birlikte proliferasyon fazı başlar, ardından interstisyel ödem, alveoler septaların bozulması ve sürfaktan sentezinde bozulma olması üzerine sonu pnömoni bulgularının ortaya çıkabildiği bir tablo oluşabilir. Akciğerde tip I-II pnömositler, endotel hücre hasarı ve fibroblast aktivasyonu sonrasında fibrozis gelişir. Hastaların bir kısmında belirgin semptom ve bulgular oluşmazken bazılarında nefes darlığı başta olmak üzere farklı semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Radyasyona bağlı erken ve geç dönem yan etkilerin ortaya çıkmasında interlökin-1 gibi sitokinlerin rolü büyük olduğu için akciğerler ışınlanan alanın dışında kalsa bile radyoterapi sonrası pnömoni ve firozis gelişebilir (19).

Kalp radyasyona karşı orta düzeyde duyarlı dokular arasında yer alır. Perikard, kalp kası, iletim sistemi ve kalp kapaklarının etkilenmesine bağlı olarak farklı bulgular ortaya çıkabilir. Bütün kalbin aldığı toplam dozun 40 Gy' i geçmemesi önerilir. Radyoterapiden sonraki 6 ay içinde konstrüktif perikardit ve perikardiyal efüzyon gelişebilir. Halsizlik ve egzersiz dispnesi görülebilir. Bu klinik tablo genellikle kendiliğinden geçer. Miyokartta gelişen interstisyel fibrozis sonrası miyokardiyal hasar

ve kalp kapaklarının fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte kalp yetmezliği gelişebilir. Kalp bölgesine 35 Gy ve üzeri radyasyon alanlarda çoğu zaman fibröz kapak hastalıkları gözlenmektedir. Efor dispnesi, üfürüm ve öksürük fibröz kapak hastalıkları sonrası gözlenir. Atrioventriküler sinüsün fibrozisine bağlı olarak bloklar görülebilir. Bu bloklar genellikle radyoterapi alındıktan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Kalp damarlarında oluşan endotel hasarı sonrasında mikrovasküler obliterasyon ve büyük damarlarda ateroskleroza bağlı olarak iskemik kalp hastalığı gelişebilir. Özellikle sol memeye yapılan ışınlamalarda radyasyon dozuna dikkat etmek gerekir. Yüksek dozlarda radyoterapi sonrası özellikle kalbin sol desenden arterinde koroner arter hastalığı gelişme riski oldukça yüksektir (19).

Sindirim sistemi mukozasını kaplayan epitel hücreleri labil oldukları için radyasyona karşı en duyarlı hücre grupları arasında yer alır. Bu nedenle ilk tedavilerden itibaren gastrointestinal semptomlardan bulantı, kusma, ishal vb. bulgular görülebilir. Bu bulgular genellikle tedaviye ara verildiğinde veya tedavi bitiminde geriler. Oral bölge ışınlamalarında mukozit bulguları görülmektedir. Kırk Gy ve üstündeki dozlarda barsaklarda bitler ve perforasyonlar meydana gelebilir. Bu yan etkiler daha önceden geçirilmiş cerrahi varsa daha yüksek oranlarda gözlenir. Bağırsak kriptlerindeki atrofiye bağlı olarak besinlerin emilimi bozulur. Kilo kaybının yanı sıra birçok vitaminin eksikliği görülebilir. Gastrointestinal sistem boyunca ülserasyon ve fistüller gelişebilir (19).

Hepatik lobüllerin santral venlerinde meydana gelen oklüzyona bağlı retrograd konjesyon ve hepatositlerin sekonder nekrozu sonucunda karaciğer hasarı görülebilir. Bu etkiler ışınlanan karaciğer hacmi ve toplam dozla ilişkilidir. Radyoterapiden yaklaşık 2 ay sonra hepatomegali, ağrı ve asit gibi durumlar ortaya çıkabilir. Karaciğere verilen total dozun 30 Gy civarını aşmaması önerilir. Beraberinde kemoterapi alan hastalara radyoterapi dozunun düşürülmesi önerilir. Geç dönemde radyasyona bağlı olarak veno-oklüziv hastalık gelişebilir (19).

Böbreklerde radyasyon etkisiyle ciddi akut yan etki gözlenmezken geç dönem yan etkiler daha kalıcı hasarlara neden olabilir. Bu hasar yavaş gelişir ve fraksiyon dozu ile ilişkilidir. Hastalarda akut radyasyon nefriti, kronik nefrit, benign hipertansiyon, malign hipertansiyon, hiperreninemik hipertansiyon görülebilir. Mikroskobik hematüri, proteinüri görülebilir. Böbreğe verilen dozun toplamda 17.5 Gy'i geçmemesi önerilir. Sisplatin ve aktinomisin-d gibi nefrotoksik sitotaktik ajanların kullanılması durumunda

radoterapi dozlarının daha aşağılara çekilmesi önerilir. İlk 1 yıldan sonra glomeruler endotel hasarı sonrasında glomeruloskleroz ve ardından tübüler fibrozis gelişebilir (19).

Mesane radyasyona karşı orta derecede duyarlı organlar arasında yer alır. Radyoterapinin ilk 1 ayından sonra mukozal ödem ve enflamasyon sonrasında sistit bulguları ortaya çıkabilir. Geç dönem yan etkiler genellikle 2 yıldan sonra gözlenir. Fibrozis sonucunda mesane kapasitesinde azalma ve hemorajik sistit görülebilir (19).

Spermatozitler ve oositler radyasyona karşı en duyarlı hücrelerdendir. Oositler spermatozitlere göre daha hassastırlar. Radyoterapi kemoterapi ile birlikte uygulanıyorsa gonadlar radyoterapiden daha çok etkilenir. Radyoterapi sonrası overlerde folikül sayısında belirgin azalma, kortikal atrofi, hipoplazi ve matürasyon bozuklukları gözlenir. Overler 4 Gy gibi düşük dozlara karşı bile duyarlıdırlar. Overleri askıya alarak radyasyon verilen alandan uzaklaştırma ya da oosit dondurma işlemi bazı hastalarda işe yarayabilir. Çocuk yaşlarda alınan radyoterapi sonrası hormon replasmanı gerekebilir (19).

Spermatozitler 15 Gy ve daha fazla radyasyondan belirgin olarak etkilenirler. Testisler saçılan dozlardan da etkilenirler. Testis koruması olsa bile çoğu hastada radyoterapi sonrası azospermi görülür. Hasarın geri dönüşümü 4-6 Gy dozlardan sonra mümkün değildir. Gerekli durumlarda sperm dondurma işlemi hastalara önerilir (19).

Radyoterapi sonrası % 10 civarlarında avasküler kemik nekrozu görülebilir. Steroid kullananlarda, alkol kullananlarda, vaskülitli olanlarda avasküler kemik nekrozu radyoterapi sonrası daha sık gözlenmektedir. Bu yan etki 40 Gy ve üzerindeki dozlarda daha belirgin olarak gözlenir. Femur ve humerus başı avasküler nekrozu ileri yaş ve erkek hastalarda daha sık görülür. İlerleyen dönemlerde kırıklar görülebilir. Radyoterapinin kemiklerin büyümesinde ve beslenmesinde önemli yan etkileri mevcuttur. Büyüme çağındaki çocukların ışınlanması sonrası uzun kemiklerde kemik boyunun kısalması, düz kemiklerde hipoplazi, skolyoz, kifoz ve oturma yüksekliğinde azalma görülebilir. Oturma yüksekliğinin orantısını sağlamak adına femur epifizinin korunması önemlidir. Radyasyon özellikle epifiz kırıkdağında bulunan proliferatif zondaki hücreleri etkileyerek kemiklerin uzamasını engeller. Epifizyal kan damarları avasküler olan epifiz kırıkdağının tüm katlarını besler. Radyasyon sonrasında gelişen endotel hasarına bağlı olarak epifizyal kan damarları hasarlanır ve epifiz kırıkdağı yeterince beslenemez. Skolyoz çocukluk çağında tüm vertabraların 20 Gy ve üzerindeki dozlarda ışınlanması sonrası ortaya çıkabilir (19).

Kas dokusunda radyasyona bağlı daha çok geç hasarlar gözlenir. Tek doz 20 Gy radyasyondan yaklaşık 3 ay sonra fokal kas dejenerasyonları gözlenir. Tek ve yüksek dozlardan sonra kas dokusunda fibrozis, kas nekrozu ve atrofi görülebilir. Fibrozis sonucunda dem, ağrı, kontraktür ve hareket kısıtlılığı görülebilir (19).

Periferik sinirler radyasyona karşı oldukça dirençli dokular olmalarına rağmen fibrozis ve sinir kılıfında demiyelizasyon sonrasında nöropati ve demiyelinizasyon gelişebilir (19).

Baş- boyun ve santral sinir sistemi ışınlanmaları sonrasında hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi hasarına bağlı olarak tiroid fonksiyon bozuklukları görülebilir. Tiroid bezi 20 Gy ve üzerindeki dozlarda belirgin fonksiyon kaybına uğrayabilir. Foliküler hasara bağlı olarak genelde hipotiroidi izlenirken az oranda da olsa hipertiroidi görülebilir. Tirotoksikoz bulguları genelde 3-5 yıl içinde görülür ve sonrasında hastalar hipotiroidiye dönerler (19).

Radyoterapi alan kişilerde hem var olan genetik yatkınlık hem de radyasyon nedeniyle sekonder kanser gelişme ihtimali normal popülasyona göre oldukça yüksektir. Pirmir tümörün tipi, yaş, cinsiyet, tedavi şekli ve tekniği sekonder tümör gelişiminde rol oynayan diğer önemli faktörlerdir. Sekonder kanserlerin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte kemik tümörleri ve sarkomların oluşumunda verilen doz önemlidir. Sekonder tümörler genellikle ışınlanan alan içinde yaklaşık 5-20 yıl içinde gelişir. Bu tümörler içinde en sık görülen sarkomlardır. Genel itibariyle yüksek doza maruz kalan alanlarda gelişirler. Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi alan hastalarda yaklaşık 15-20 yıl sonra meme kanseri gelişebilir. Sekonder kanser gelişme riski dozla birlikte artar ve tümör genellikle ışınlanan alan içinde veya etrafında gelişir. Boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı artar. Erken yaşta boyuna radyoterapi alan bayan hastalarda tiroid kanseri gelişme riski daha yüksektir. ocuk yaşta radyoterapi alan hastalar geç dönemde gelişebilecek sekonder kanserler için iyi takip edilmelidir (20).

2.6. Radyasyonun Tükürük Bezleri zerine Olan Etkisi

Tükürük bezleri radyasyona karşı en duyarlı dokular arasında yer alır. Radyoterapi sonrası tükürük kalite ve kantitesi sıklıkla düşer ve başlangıç tedavisinden

sonra akışın azalması iki gün içinde hissedilebilir. Hastalar ağız kuruluşundan ve yapışkan mukustan şikayet ederler. Bu duruma kserostomi denilir. Uzamış kserostomi ve düşük pH, periodontal hastalık, diş çürüğü ve enfeksiyona neden olmaktadır. Radyoterapiden kaynaklanan ağız içi komplikasyonların yaklaşık olarak %21'ini kserostomi oluşturmaktadır. Kserostomi orofarinksve özofagusu da kapsayabilir. Tükürük akımındaki azalma genellikle en erken 2. günde ortaya çıkmaktadır. Radyoterapinin süresi ve dozu kserostominin oluşumunda önemli bir faktördür (21).

Radyasyonun akut etkileri ilk bir hafta içinde, kronik etkileri ise aylar ve yıllar içinde ortaya çıkar. Akut fazda glandüler küçülme ve asiner hücre kayıpları gözlenir (22). Birçok çalışmaya göre radyasyonun tükürük bezleri üzerindeki kronik etkisi akut dönemde oluşan hasara bağlıdır (23). Akut fazda çoğu hayvan modelinde tek doz radyasyon ile asiner hücre kaybı, bez ağırlığında belirgin azalma ve tükürük üretiminde azalma gözlenmiştir (24). Hem ratlar da hem de insanlarda tükürük bezinde radyasyona en duyarlı bölge seröz asinilerdir (25). Seröz asinilerdeki hücreler labil hücreler olduğundan radyasyon maruziyeti sonrası, metabolik aktiviteleri yüksek olduğu için salgı granüllerinde aşırı derecede serbest radikal ortaya çıkar. Demir ve bakır gibi metal iyonu içeren serbest radikaller hücre çekirdeğiyle yakın temas halinde olup çok kolay DNA hasarı yapabilirler. DNA hasarı sonrası hemen hücre ölümü gerçekleşmez. Hücreler DNA onarım mekanizmalarını devreye sokar. Eğer bu mekanizma da yetersiz kalırsa hücre ölümü gerçekleşir. Hücre ölümü temel olarak hücre nekrozu, otafaji ve apoptozis yoluyla gerçekleşir. Radyasyona bağlı tükürük bezi hasarının ve fonksiyon kaybının nedenleri arasında innervasyon kaybı, kanlanmanın bozulması ve stroma kaybı da mevcuttur (26). Radyasyonun ilk dozundan itibaren tükürük salgısı azalmaya başlar. Baş ve boyuna uygulanan radyasyonun ilk dozundan sonraki birkaç saat içerisinde geçici hassasiyet ve bazen de tükürük bezlerinde şişme olabilir. Bu durum 24 saat içerisinde gerileyebilir. 2,25 Gy lik tek doz radyasyon uygulamasından 24 saat sonra tükürük salgısında belirgin azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (27). Tükürük bezinin radyasyona maruz kalan toplam hacmi ve maruz kalınan doza bağlı olarak birkaç ay veya yıl boyu süren ağız kuruluşunun yanı sıra kalıcı ağız kuruluşu gelişebilir (28). Tükürük salgısının azalmasının yanı sıra tükürüğün viskozitesinde, sodyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve protein konsantrasyonlarında artış, pH, bikarbonat konsantrasyonu ve Ig A miktarında azalma görüldüğü bildirilmiştir (29). Tükürük salgısının azalması ve niteliğini kaybetmesi ağız kuruluşu ile sonuçlanır. Ağız kuruluşu

oral mukozit, diş çürümesi ve kayıpları, beslenmede zorluk ve kilo kaybı gibi birçok probleme yol açarak yaşam kalitesini düşürür. Radyoterapiden sonra çürük lezyonları gelişen hastaların hepsinde tükürük bezlerinin radyoterapi uygulama alanında olduğu gözlenmiştir (30).

2.7. Radyasyona Karşı Tükürük Bezlerinin Korunması

Radyoterapi öncesi ve sonrasında tükürük bezlerini korumak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Radyasyona maruziyet sonrası oluşan serbest radikallerin kalsiyum ve magnezyum gibi ağır metallere etkileşimi hücre yıkımını arttırmaktadır. Radyoterapi öncesi verilen pilokarpin ve betanekonol parotis bezinde asiner hücreleri uyararak salgı miktarını arttırmaktadır. Böylece radyoterapi sonrası tükürük salgısı daha az miktarda azalmaktadır (31). Çoğu hasta pilokarpine bağlı kalp ritim bozukluğu ve aşırı terleme gibi yan etkileri tolere edemeyebilir (31)

Amifostin Amerikan Ordusu tarafından nükleer saldırılarda askerlerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Amifostin radyasyona maruziyet sonrası oluşan serbest radikalleri parçalayarak radyasyonun indirekt etkilerini kısmen azaltmaktadır. Baş boyun kanseri olup radyoterapi alan hastalarda denenip ağır bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle çoğu hasta ilacı tolere edememiştir (32, 33). Ratlarda amifostin uygulanması tıbya ve femurda radyasyona bağlı kemik iliği baskılanmasını önlemiştir (34).

Isı şok proteini olan tempol (4 hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl) ile ratlarda yapılan çalışmada radyasyon verilmeden bir gün önce ratların submandibuler bezlerine enjeksiyon yapılmıştır. Tükürük salgısının ve histopatolojik yapının korunması anlamında kısmi yanıt alınmıştır (35).

Büyüme faktörleri DNA onarım mekanizmalarını aktive ederek hücre ölümünü engellemektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün rat parotis bezi hücre kültüründe asiner hücreleri aktive ettiği gözlenmiştir (36). Palifermin (keratinosit büyüme faktörü) faz II çalışmaları yapılmış olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (37). Ratlarda tek doz

radasyondan dört saat önce verilen fibroblast büyüme faktörü sayesinde programlı hücre ölümünün % 44 oranında azaldığı gözlenmiştir (38).

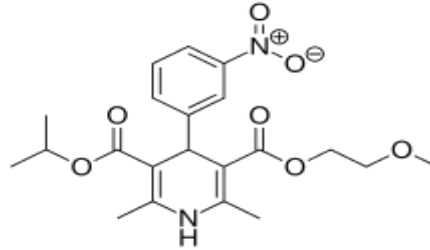
Submandibuler bezi radyasyon verilen alandan cerrahi olarak uzaklaştırma yöntemi denenmiştir. Submandibuler bez submental alana alınmıştır (39). Cerrahi sırasında tükürük bezinin kanlanması bozulduğu için yüz güldürücü yanıt alınamamıştır.

Bunların dışında E vitamini, alfa-tokoferol gibi antioksidanlar, gen transferi, kök hücre nakli, yapay tükürük bezi üretilmesi gibi tekniklerle çalışmalar mevcuttur (1).

Şüphesiz radyasyon cihazlarındaki teknolojik gelişmelerde tükürük bezi ve diğer sağlıklı organların korunmasında önemli rol oynamaktadır. Üç boyutlu planlama tekniği ve konfirmasyonel doz verme tekniği sayesinde tükürük bezleri korunup radyoterapi sonrası ağız kuruluğu azaltılmıştır (40, 41).

2.4. Nimodipin

Moleküler formülü isopropil (2 - metoksietil) 1, 4 - dihidro - 2, 6 - dimetil - 4 - (3 - nitrofenil) - 3, 5 - piridin – dikarboksilat olan nimodipin dihidropridin türevi L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokörüdür. Moleküler formülü şekil 5 'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Nimodipinin moleküler formülü.

Nimodipin esas olarak kan basıncını dengelemek için geliştirilmiştir. Günümüzde bu endikasyon için kullanılmamaktadır. Daha çok subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmı önlemek için kullanılmaktadır (42). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ağır preeklampsi hastalarında magnezyum sülfata göre nöbetleri önlemede daha başarılı olduğu gözlenmiştir (43).

Oral alımından yaklaşık 30-60 dakika sonra en yüksek kan seviyesine ulaşır. Nimodipin karaciğerde metabolize olur. Metabolizmasında sitokrom P450 enzim sistemi rol aldığı için bu enzim sistemini etkileyen ajanlar nimodipinin metabolizmasını

etkilerler. Yarılanma ömrü intravenöz kullanımda 1,2-1,8 saat iken oral kullanımda 8-10 saattir (38). Mutlak biyoyararlanımı %5-15, plazma proteinlerine bağlanma oranı %97-99'dur. Nimodipin başlıca dihidropridin halkasının dehidrojenasyonu ve oksidatif O-demetilasyonu ile metabolize olur. İnsanda oluşan metabolitler %50 böbreklerden ve %30 safra yollarından atılır. Beyin damarlarında, nöronlarda ve iskelet kaslarında, voltaj değişimine duyarlı olduğu bilinen en az üç farklı kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır (L, N, T kanalları). Bunlardan N tipi kanallar presinaptik nörotransmitter salınımından sorumlu olan kalsiyum girişinde rol oynarlar. Bu kanallar dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleriyle inhibe edilemez. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği nimodipin ile engellenebilir. T kanalları da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. Ayrıca postsinaptik olarak yerleşmiş ve travma ya da iskemi gibi patolojik durumlarda hücre içi aşırı kalsiyum girişinden sorumlu olan reseptör bağımlı kalsiyum kanalları da bulunmaktadır. Beynin mikrovasküler tonusunun kontrolünde kalsiyum iyonlarının rol oynadığı ve artmış hücre içi kalsiyumun serebral vazospazma yol açtığı bilinmektedir. Nimodipinin, damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek vazospazmı önlediği ve böylece serebral kan akımını ve iskemiye karşı olan toleransı arttırdığı düşünülmektedir. Nimodipinin, vazotropik etkileri yanı sıra iskemi sonrası sinir hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak ya da hücre içi kalsiyumu antagonize eder. Hücresel proteolizi ve lipid yıkımını önlediği ve buna bağlı olarak da, yağ asitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını engelleyerek sinir hücrelerinin erken morfolojik ve fonksiyonel hasardan koruduğunu ileri süren görüşler mevcuttur (44).

Hücre içinde kalsiyum birikimi, toksik nöronal hücre ölümünün son ortak yolunu oluşturur. Serbest kalsiyum iyonlarının nörotransmitter kanallardan fazla miktarlarda geçmesiyle doku yıkım enzimleri olan fosfolipaz, proteaz ve fosfatazin aktive olmaları doku hasarına neden olmaktadır. Kalsiyumun doğrudan nörotoksik etkisinin yanında vasküler düz kas hücrelerinde kasılma sonucu vazokonstrüksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak kalsiyum hem doğrudan hücreyi etkileyerek programlı hücre ölümüne yol açmakta, hem de kan akımını bozup enerji metabolizmasını etkileyerek komşu hücrelerde sekonder yaralanmaya neden olmaktadır (45).

Nimodipin ve diğer dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin radyoprotektif etkilerini inceleyen bir çalışmada ölümcül dozlardaki radyasyona karşı

farelerde sağ kalım oranını anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir. Kalsiyum antagonistleri hücre içinde aşırı kalsiyum birikimini önleyerek radyasyonun hücre duvarında serbest radikallerle oluşturduğu hasarları önlediği düşünölmektedir (3).

Nimodipinle yapılan çalışmalarda nimodipin normal dokularda radyoprotektif etki gösterirken tümör dokularında kalsiyum antagonizması ile tümör kanlanmasını arttırıp tümör dokularının radyasyona karşı duyarlılığını arttırdığı gözlenmiştir (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deney Hayvanı Etik Kurulu'nun "2015" tarihli ve "02" numaralı onayını aldıktan sonra KSÜ deney hayvanları laboratuvarından temin edilen 250-350 gram ağırlığındaki sağlıklı erişkin 18 adet erkek, wistar albino rat üzerinde KSÜ deney hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi. Ratlar tüm çalışma boyunca 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ışık periyodunda, 20 ± 2 °C sıcaklık ve 50 ± 10 nisbi nem sağlanmış, çelik kafesler içinde barındırılarak, herhangi bir besin kısıtlaması içermeyen taze sebze ve yemle beslendi. Çalışmamızda uluslararası Helsinki deklarasyonunda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara itina ile uyuldu.

18 adet rat rastgele her bir grupta 6 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol): Bu gruba dahil edilen 6 rata intraperitoneal 1 ml salin verildi.

Grup 2 (Radyasyon): Bu gruptaki 6 rata bir defa olmak üzere 5 Gy radyasyon her bir hayvana ayrı ayrı baş-boyun bölgesine verildi.

Grup 3 (Nimodipin): Bu gruptaki 6 rata tek doz 2 mg/kg intraperitoneal nimodipin (Nimotop®, Bayer AG, Almanya) radyasyon verilmeden yarım saat önce verildi ve sonrasında bir defa olmak üzere 5 Gy radyasyon her bir hayvana ayrı ayrı baş-boyun bölgesine verildi.

3.1. Radyasyonun Verilişi

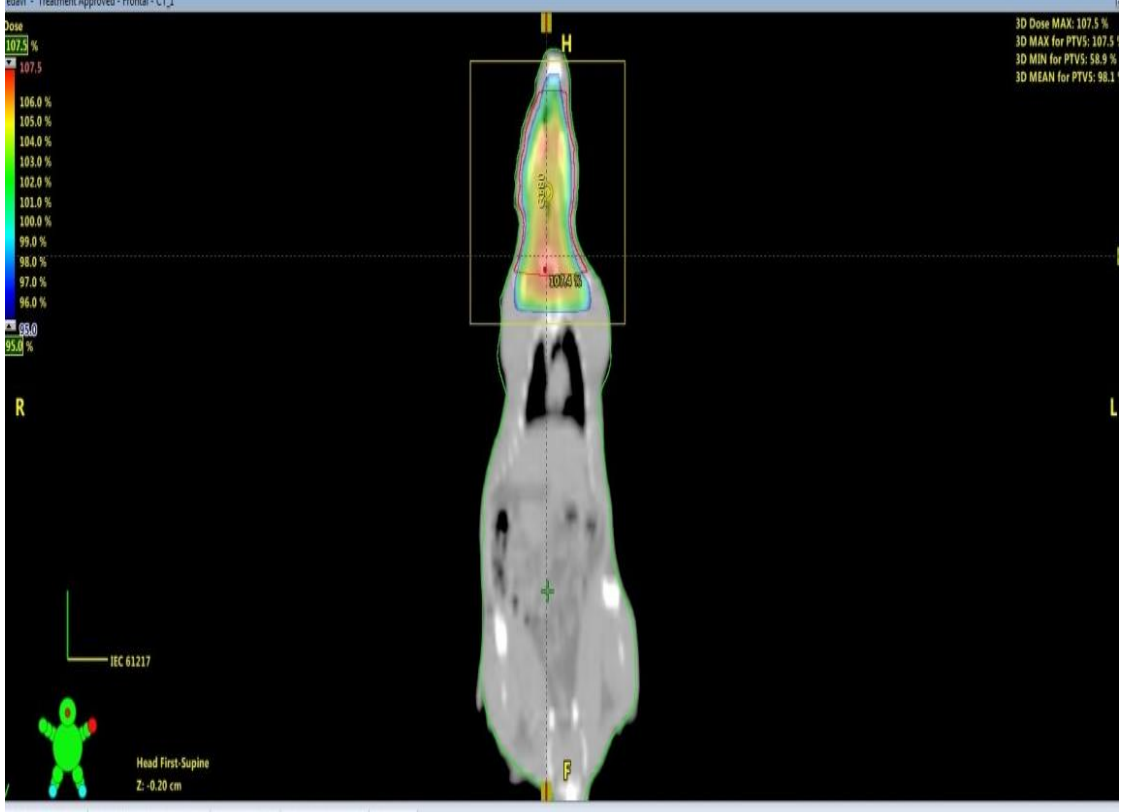
Işınlanma öncesi ketamin hidroklorür (Ketalar ampul, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg + xylazine hidroklorür (Rhompun flakon, Bayer, İstanbul) 5 mg/kg intramusküler (i.m) ile ratlara genel anestezi yapıldı. Baş-boyun bölgesinin ışınlanması KSÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda Varian Trilogy (Seri No: 5791 USA) marka lineer akseleratör cihazıyla SAD yöntemiyle tedavi planlama sisteminde doz yarı kalınlığa hesaplanarak 6 MV enerji ile tek fraksiyonda toplam 5 Gy ön-arka alanlardan baş-boyun bölgesi foton ışınlanması şeklinde uygulandı. Işınlama uygulanacak rat, anestezi sağlandıktan sonra prone pozisyonda sabitlendi ve BT cihazında tomografi

görüntüleri 2,5 mm kesit kalınlığında alınarak tedavi planlama sistemine aktarıldı (Şekil 6).



Şekil 6. Radyasyonun verilışı.

Baş-boyun bölgesi kontrol edilerek SAD tekniği ile yarı kalınlığına 6 MV enerji ile 5 Gy doz verilecek şekilde, doz hesaplaması yapıldı (Şekil 7). Anestezi altında, prone pozisyonda, Varian Trilogy (Seri No: 5791 USA) marka lineer akseleratör cihazıyla, tek fraksiyonda, ön-arka alanlardan, baş-boyun bölgesine toplam 5 Gy foton (X-ray) ışınlanması uygulandı.



Şekil 7. Koronal kesit doz dağılımı.

3.2. Submandibuler Bezlerin Eksizyonu ve Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmanın 7. günü bütün hayvanlara intraperitoneal olarak tiyopental sodyum verilerek servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi uygulandı. Bisturi ile ön boyun orta hatta çene altından başlayıp sternuma kadar uzanan yaklaşık 3 cm kesi oluşturuldu. Kesi boyunca boyun orta hattan yanlara doğru boyun arka kısmına kadar cilt flebi oluşturuldu. Açılan alan subkutan yağ dokusundan temizlendi. Boyun ön orta kısmından yağ dokusu temizlendikten sonra submandibuler bezler seçilip keskin ve küt diseksiyon ile çıkarıldı. Çıkarılan submandibuler bezler ayrı kaplarda %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Diseke submandibuler bezler oda sıcaklığında %10 formaldehitte 24 saat bırakıldı. Sonrasında spesmenler xylene solüsyonunda 1 saat, parafinde ise 3 saat bekletilerek bloklara gömüldü. Mikrotom kullanarak 5 µm incelikte seri kesitler alındı. Hemotoksilen ve eosin ile muamele edildi. Kesitler 400x ışık mikroskobu ile incelendi ve dijital görüntüler alındı. Histopatolojik değerlendirme

kriteri olarak rastgele seçilen beş farklı alandaki interkale, intralobüler, interlobüler kanal ve asinüs hücreleri sayılıp ortalamaları alındı (Tablo 2).

3.3.İstatistiksel Analiz

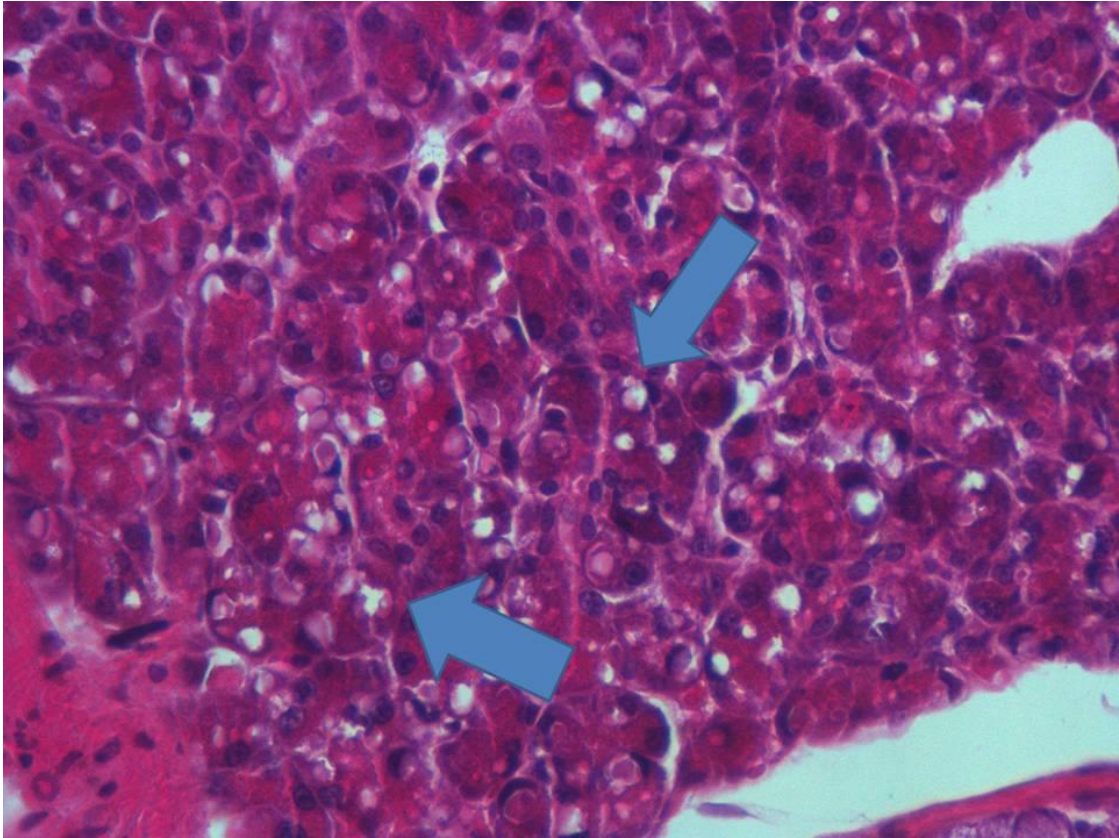
İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows Version 16.0 programı kullanılmıştır. Ölçülebilir değişkenler Ortalama (\bar{X}) \pm Standart hata (SE) olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Bütün gruplar hücre sayıları ortalamaları.

Gruplar	İnterkale kanal	İntralobüler kanal	İnterlobüler kanal	Asinüs
1	54.0	92.0	139.0	972.0
1	76.0	83.0	182.0	932.0
1	112.0	93.0	168.0	938.0
1	75.0	102.0	143.0	962.0
1	87.0	100.0	154.0	979.0
1	99.0	100.0	150.0	848.0
2	74.0	109.0	141.0	969.0
2	41.0	99.0	156.0	945.0
2	40.0	103.0	145.0	938.0
2	73.0	94.0	144.0	934.0
2	54.0	99.0	158.0	967.0
2	73.0	102.0	159.0	947.0
3	70.0	101.0	151.0	926.0
3	89.0	99.0	153.0	974.0
3	43.0	100.0	153.0	938.0
3	79.0	99.0	175.0	950.0
3	74.0	93.0	143.0	962.0
3	69.0	101.0	162.0	963.0

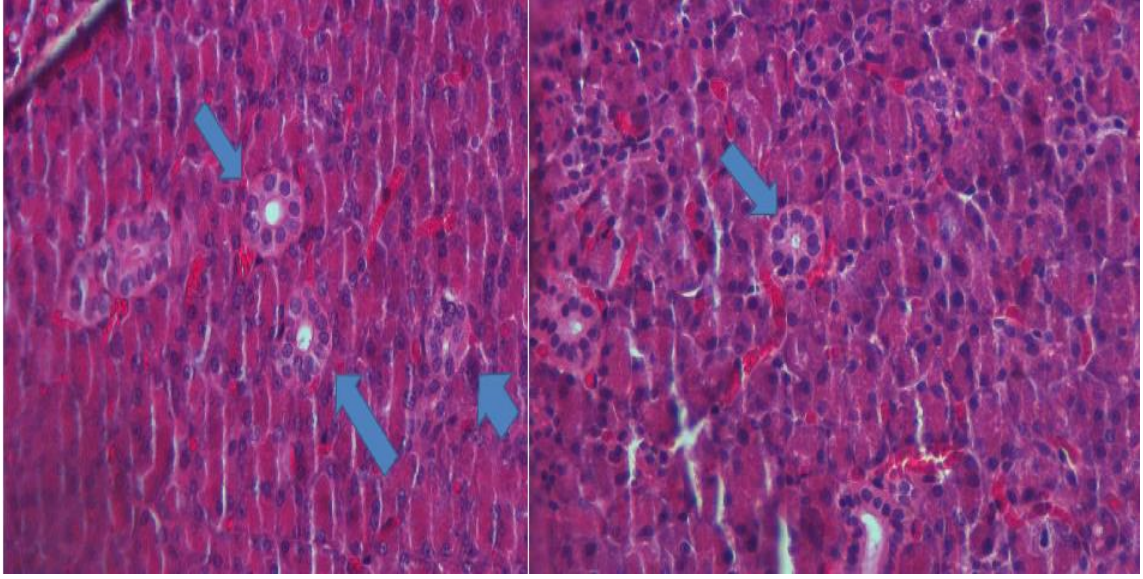
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 18 ratta çalışmayı tamamladı. Kontrol grubundaki ratlarda bir değişiklik olmazken radyasyon alan gruplarda hafif kilo kaybı oldu. Çalışmaya dahil edilen 18 ratın submandibuler bezleri histopatolojik olarak incelendi. Spesmenler arasında belirgin makroskobik fark yoktu. Her bir ratın submandibuler bezi ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her bir rat için rastgele seçilen 5 farklı alanda interkale, interlobuler, intralobuler kanal ve asinüs hücreleri sayılıp ortalamaları hesaplandı. Ortalama hücre sayıları gruplar arasında istatistiksel açıdan karşılaştırıldı (Tablo 2). Histopatolojik açıdan radyasyon alan gruplarda intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyon dikkat çekti (Şekil 8).



Şekil 8. Işık mikroskopisinde intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyon grup 1 (H&E, X200).

İnterkale kanal hücre sayıları ortalamaları (Şekil 9) radyasyon grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında radyasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p < 0,05$).



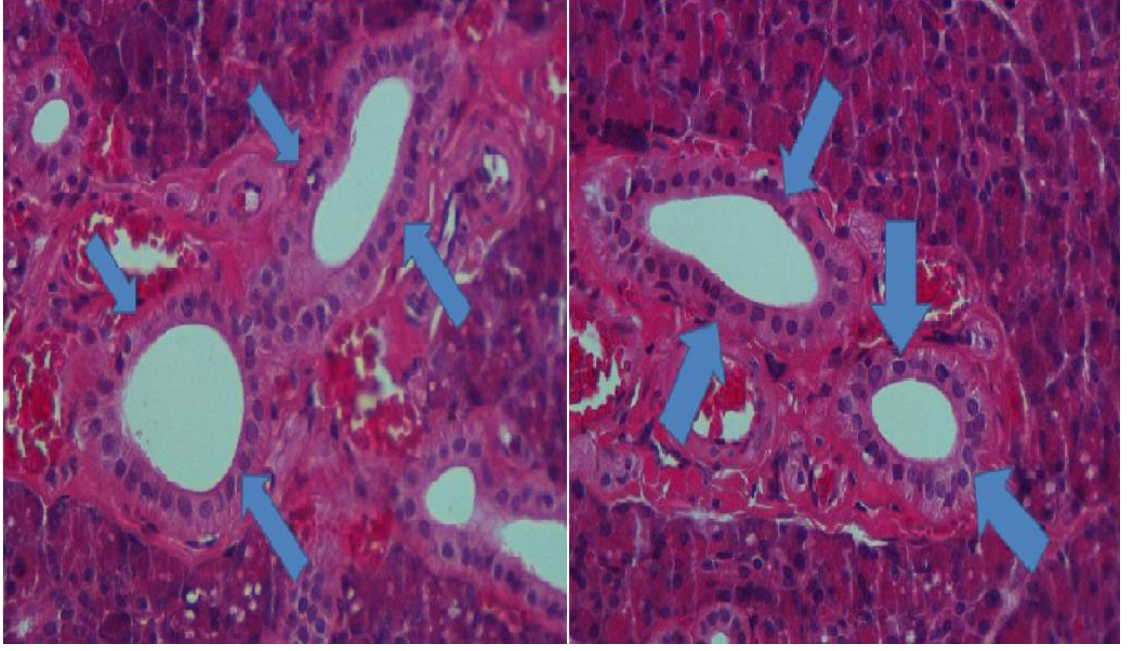
Şekil 9. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 1 ve 2 interkale kanal hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X400).

İnterkale kanal hücre sayıları ortalamaları radyasyon grubu ile nimodipin grubu arasında karşılaştırıldığında nimodipin grubunda istatistiksel olarak anlamlı artma izlendi ($p<0,05$). İnterkale kanal hücre sayıları ortalamaları nimodipin grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

İntralobüler kanal hücre sayıları ortalamaları bütün gruplar kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında (Şekil 10) istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

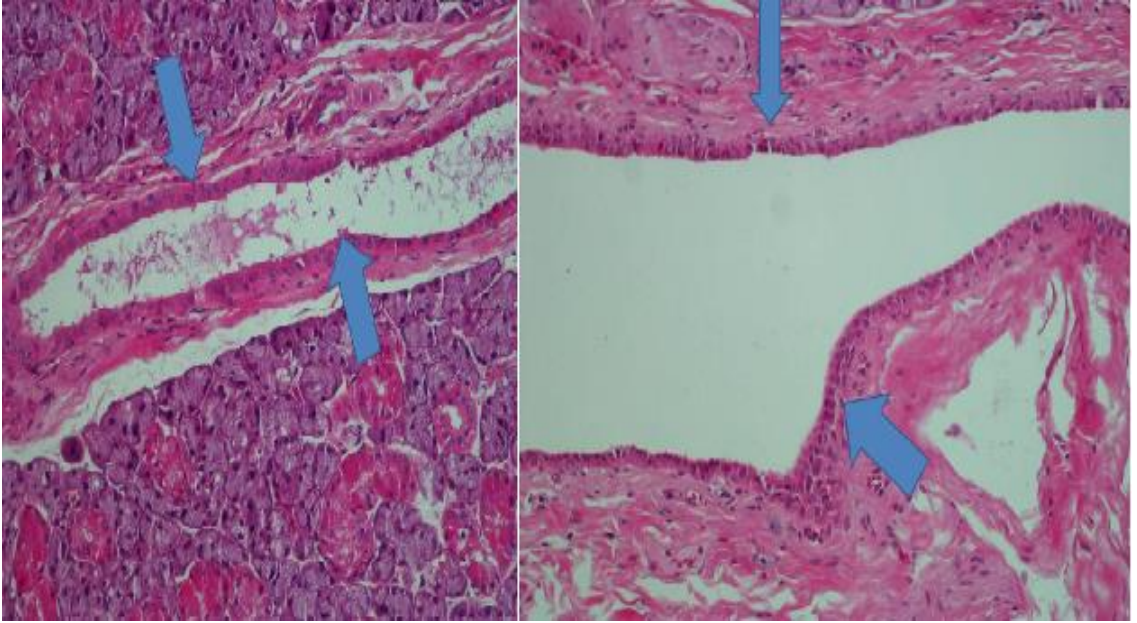
Tablo 3. Gruplar arası istatistiksel analiz sonuçları.

HÜCRELER	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup2-3
Asinüs	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
İnterkale kanal	$p<0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$
İntralobüler kanal	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
İnterlobüler kanal	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

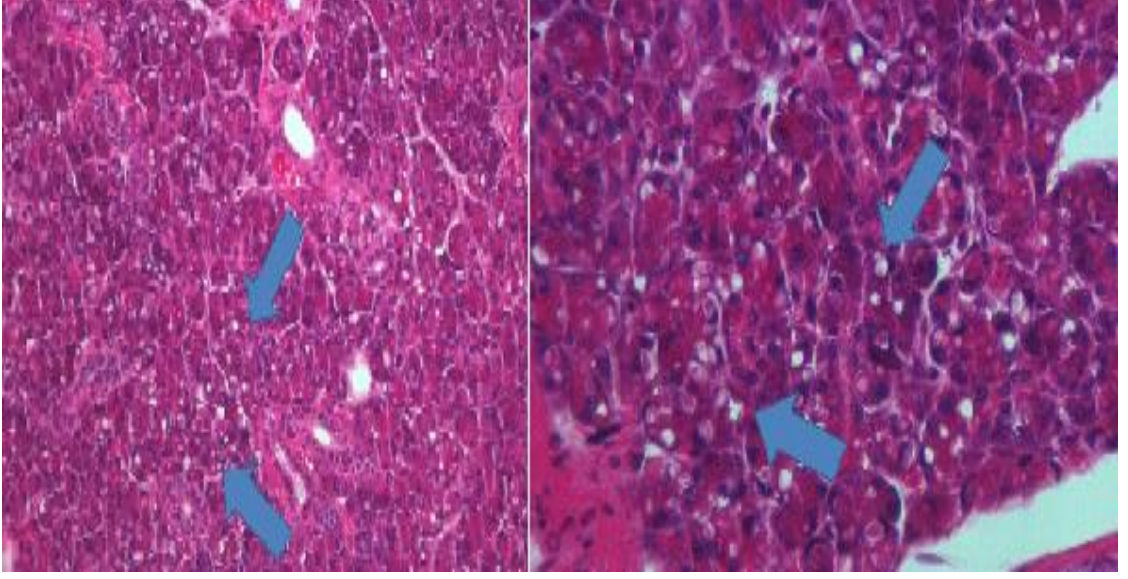


Şekil 10. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 2 ve 3 intralobüler kanal hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X400).

İnterlobüler kanal hücre sayıları ortalamaları bütün gruplar kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında (Şekil 11) istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Asinüs hücre sayıları ortalamaları bütün gruplar kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında (Şekil 12) istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Şekil 11. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 1 ve 2 interlobüler kanal hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X200).



Şekil 12. Işık mikroskopisinde sırasıyla grup 2 ve 3 asinüs hücrelerinin sayıldığı bir alan (H&E,X400).

5.TARTIŞMA

Radyoterapi iyonizan radyasyon kullanılarak normal dokulara zarar vermeden tümörlü dokuyu hedef alıp yok etmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Ancak tüm teknolojik gelişmelere rağmen bu henüz mümkün değildir. Radyoterapi birçok kanser türünde kullanılan oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Tek başına veya cerrahi ve kemoterapi ile birlikte kullanılabilir. Radyasyon tümör dokusunun yanında diğer sağlıklı doku ve hücrelere de zarar verir. İyonizan radyasyonun etki hızı saniyenin çok küçük bir kesrinde ortaya çıkarken biyolojik etkileri yıllar sonra bile görülebilir (47). Radyasyon direkt etkisini hücre çekirdeğinde DNA'yı hedef alarak ortaya çıkartır. DNA hasarı sonrası hücre metabolizması ve hücre bölünmesi gibi süreçler aksar. Radyasyon DNA üzerinde elektron bağlarını kırıp (iyonizasyon) kimyasal bütünlüğü bozar (13). Hücre tamir mekanizmaları bu hasarı düzeltemez ise hücre ölümü gerçekleşir (13). Radyasyon hücre ölümünü direkt etkiden çok indirekt etki ile gerçekleştirir. Memeli hücrelerinin yaklaşık olarak %75' i sudan oluşur. Fotonlar biyolojik etkilerini suyun radyolizisi sonrası gerçekleştirir. Su molekülünü bir arada tutan bağlarda kopma sonrası O ve OH'den oluşan iyonize parçalar ortaya çıkar. İyonize olmuş bu parçalar çevrelerinde bulunan oksijen ve su ile reaksiyona girerek hücre için zararlı serbest radikallerin oluşmasına neden olurlar. Serbest radikaller DNA hasarına ve hücre metabolizmasının durmasına neden olur(13). Serbest radikaller hücre içinde yağ asitleri ile reaksiyona girip lipid peroksidazları meydana getirirler. Oluşan bu maddeler plazma membranında ve organallerde hasara neden olurlar. Proteinlerin oksidasyonu sonrası enzimatik aktivite durur. Proteinlerin yapısında kıvrılma ve katlanma gibi etkiler ortaya çıkar. DNA oksidasyonu sonucunda mutasyon ve kırıklar oluşur. Serbest radikaller mitokondrilerde ve peroksizomlarda elektron verici veya serbest elektronları ortamdaki uzaklaştıran elektron afinitik maddeler tarafından nötralize edilir. Süper oksid dismutaz, Glutasyon ve benzeri kimyasallar bir anlamda detoksifikasyon yaparak, radyasyonun biyolojik etkilerini azaltır (47). İyonizan radyasyonun biyolojik sonuçlarını belirleyen bir takım etkenler vardır. Örneğin dozun bölünerek verilmesi sayesinde normal hücrelerin tamir kapasitesi kanser hücrelerine göre daha hızlı olduğu için toplam dozun etkisinden normal hücreler korunmuş olur. Küçük radyasyon alanları yüksek

radyoterapi dozlarını büyük alanlara göre daha iyi tolere eder. Işınlanan vücut hacmi arttıkça daha düşük dozlar ölümcül sonuçlar doğurabilir. Hızlı bölünen hücrelerde DNA hasarının sonuçları, hücre siklusunun kontrol mekanizmaları tarafından programlı hücre ölümünü tetikler. Yüksek hızla bölünen kemik iliği, gastrointestinal sistem epitel gibi dokularda radyasyonun etkileri hızla ortaya çıkar. Radyasyonun etkisinin büyük bir kısmı oluşan reaktif oksijen yapıları ile ilişkilidir. Ortamda yeterli miktarda oksijen olmaması iyonize olmuş suyun oluşturacağı kimyasal süreçlerin sıklığını azaltır. Tümörlerin hemen hepsinde oluşan hipoksi radyasyona direncin başlıca nedenlerinden biridir. Vasküler endotelial hücrelerin tamiri ile oluşan damarsal kalınlaşma giderek tıkanma oluşumu, fibrozis ve iskemiye neden olup yıllar sonra ciddi yan etkilere yol açabilir (16).

Hem insanlarda hem de ratlarda tükürük bezleri hızlı bölünen hücrelerden oluştuğu için küçük dozlarda bile iyonize radyasyona oldukça duyarlıdır (48). Düşük dozlarda hücreler kendini yenilerken yüksek dozlarda yenileyemez. Fonksiyonel hücreler kaybolup yerini zamanla fibrozise bırakır. Seröz hücreler hızlı bölünen hücreler olduğundan radyasyona karşı oldukça duyarlıdırlar (49). Radyasyon sonrası oluşan serbest radikaller sekretuar proteinlerde bulunan bakır, demir, çinko ve manganez gibi metallerle taşınır. Bundan yola çıkarak radyasyon verilmeden önce sekretuar ajanlarla bu proteinleri alandan uzaklaştırmak ratlarda parotis bezindeki asiner hücre kaybının önüne geçse de submandibuler bezde etkili olamamıştır (49, 50). Sekresyon artışı mitozu arttırıp hücreyi radyasyona karşı daha duyarlı hale getirir. Fakat radyasyon verilmeden hemen önce ilaç verilir ve mitoz radyasyon verildikten sonra başlar (51). Radyasyon ayrıca sinir innervasyonu hasarı, stroma hasarı ve damar hasarı yaparak tükürük bezlerine zarar verir. Bu hasar tükürük bezleri üzerindeki sinirsel uyarıyı bozar. Tükürük bezi yeterince uyarılamadığı için hücre döngüsünün hızı yavaşlar ve doku kendini yenileyemez (26). Diğer taraftan radyasyon maruziyeti sonrası sekretuar innervasyonun büyük oranda etkilenmediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (49, 52-54). Ayrıca radyasyon verildikten yaklaşık 10 gün sonra submandibuler gangliyonda substance P ve bombesin gibi nöropeptidlerde artış gözlenmiş ve bu artış 3 aya kadar devam etmiştir (52).

İnsanlarda yüksek doz radyasyon parotis ve submandibuler bezlerin stromasında sırasıyla adipoz doku artışı ve fibrozise neden olur (30). Ratlarda bazı çalışmalarda yüksek dozlarda radyasyon verilmesi sonrası stromal hasar gözlenmiştir (2, 48, 55). Kan

damarlarında bulunun endotel radyasyon hasarına karşı oldukça hassastır (56). Yüksek doz radyasyon sonrası ekstraselüler matriks kalınlaşır. Bütün bu stromal değişiklikler sonucunda besin, mineral ve oksijen difüzyonu bozulup parankimal hücrelerin metabolizması bozulur (57). Sonuç olarak hücre rejenerasyonu yavaşlar ve doku kendini yenileyemez. Parankimal hücrelerin kaybı tükürük salgısının azalmasına neden olur. Radyasyonun fonksiyonel ve histopatolojik etkileri hayvan deneylerinde yaklaşık tek dozda 1 Gy den başlar (58-62). Tükürük bezlerinde salgının bozulmasının ana nedeni genellikle seröz hücre kaybına bağlıdır (62, 63). Tüm vücuda yaygın radyasyon vermek öldürücüdür. Bu yüzden çalışmalarda genellikle hedef organ belirlenmiştir. Bizde çalışmamızda tek doz 5 Gy radyasyonla baş ve boyun bölgesinde yaklaşık 7×7 cm' lik bir alanı ışınladık. Radyasyonun tükürük bezi üzerinde oluşturduğu seröz hücre dejenerasyonu, nekroz, fokal asini kaybı ve akut enflamasyon gibi histolojik değişikliklerin radyasyon verildikten sonraki ilk 24 saat sonra görülmeye başladığı bildirilmiştir (64). Çalışmamızda radyasyonun tükürük bezleri üzerine olan akut etkilerini araştırdık. Histopatolojik inceleme olarak 400x büyütmede ışık mikroskobu ile her grubun submandibuler bezlerinde interkale, intralobüler, interlobüler kanal ve seröz asinüs hücreleri her bir rat için rastgele seçilen 5 farklı alanda sayıp hücre sayıları ortalamalarını hesapladık. Submandibuler bez üzerindeki fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler ilk 10 gün içinde gerçekleşmektedir (65). Biz de çalışmamızın 7. günde ratlara ötenazi uyguladık ve histopatolojik incelememiz sonucunda radyasyon alan gruplarda özellikle interkale kanal hücre sayılarında anlamlı düşüş olduğunu saptadık. Bunun yanı sıra radyasyon alan gruplarda intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyon dikkati çekti.

Radyasyondan tükürük bezlerini korumak için birçok ajan kullanılmıştır. Vissink ve ark. (31) yaptıkları çalışmada radyoterapi öncesi verilen pilokarpin ve betanekonolün, parotis bezinde asiner hücreleri uyararak salgı miktarını arttırdığını, böylece radyoterapi sonrası tükürük salgısının daha az miktarda azaldığını göstermişlerdir. Tamurian ve ark. (34) ratlarda amifostin uygulanması sonrasında tibia ve femurda radyasyona bağlı kemik iliği baskılanmasının önlendiğini kanıtlamıştır. Lee ve ark.(35) tempol ile ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada radyasyon alan gruplarda histopatolojik olarak intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyona rastlamışlar ve çalışma grubunda bu bulguların submandibuler bezlerin morfolojisinin korunmasında kısmi etkileri olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda radyasyon alan gruplarda

histopatolojik olarak intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyona rastladık, ancak radyasyon ile birlikte nimodipin alan grup ile radyasyon grubu karşılaştırıldığında bu histopatolojik bulgu açısından belirgin bir fark yoktu. Thula ve ark. (38) elektron mikroskobu ile yaptıkları çalışmada ratların parotis bezinden elde ettikleri dokudan hücre kültürü yapmışlar ve bu hücre kültürüne tek doz radyasyondan dört saat önce verilen fibroblast büyüme faktörü sayesinde programlı hücre ölümünün % 44 oranında azaldığını gözlemişler. Bizim çalışmamızda ışık mikroskopisiyle submandibuler bezler değerlendirildi. Nimodipin ve radyasyon verilen grup ile sadece radyasyon alan grup arasında interkale kanal hücre sayıları karşılaştırıldığında anlamlı artış izlendi. FM de Moraes Ramos ve ark. (66) ratlar üzerinde yaptıkları fonksiyonel çalışmada E vitamini potansiyel radyoprotektif bir madde olarak bildirmişlerdir. Tuji ve ark. (67) ratlarda elektron mikroskobu ile yaptıkları çalışmada sodyum selenitin radyasyona karşı parotis bezleri üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada elektron mikroskopisinde radyasyon alan gruplarda hücre içi organellerin bozulmasının yanında kromatin artışı ve intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyona rastlamışlardır. Biz de çalışmamızda radyasyon alan gruplarda ışık mikroskopisinde intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyona rastladık. Lotz ve ark. (68) minyatür domuzlarda orkiprenalin ve karbokolün radyasyona karşı uzun dönemdeki etkilerini elektron ve ışık mikroskobu ile araştırmışlar. Ötenaziyi radyasyon verildikten 6 ay sonra uygulamışlardır. Çalışmanın sonunda çalışma gruplarında asinüs hücrelerinde ve interkale kanal hücrelerinde anlamlı artış bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ratlarda submandibuler bez üzerinde nimodipin ve radyasyon alan grupla sadece radyasyon alan grup karşılaştırıldığında interkale kanal hücre sayıları ortalamalarında anlamlı artış bulundu. Literatürde bunlara benzer daha birçok madde ile değişik çalışmalar mevcuttur. Literatür taramamızda tükürük bezlerini radyasyona karşı korumada nimodipinin kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu yüzden çalışmamızda nimodipin kullanımını tercih ettik.

Radyasyona maruziyet sonrası oluşan serbest oksijen radikalleri magnezyum ve kalsiyum gibi ağır metallerle etkileşime girerek hücre hasarını arttırmaktadır (2). Ayrıca bu metaller tükürük bezi salgı granüllerinde proteinlere bağlı şekilde bol miktarda bulunurlar. Kalsiyumun programlı hücre ölümündeki rolü de tartışılmaz. Sonuç olarak kalsiyum hem doğrudan hücreyi etkileyerek programlı hücre ölümüne yol açmakta, hem de kan akımını bozup enerji metabolizmasını etkileyerek komşu hücrelerde sekonder

yaralanmaya neden olmaktadır (45). Bunları göz önüne alarak bizde çalışmamızda radyasyona karşı submandibuler bezlerin korunmasında dihidropiridin türevi, L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokörü olan nimodipini tercih ettik. Nimodipin esas olarak kan basıncını dengelemek için geliştirilmiştir. Günümüzde bu endikasyon için kullanılmamaktadır. Daha çok subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmı önlemek için kullanılmaktadır (42). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ağır preeklampsi hastalarında magnezyum sülfata göre nimodipinin nöbetleri önlemede daha başarılı olduğu gözlenmiştir (43). Floersheim ve ark. (3) nimodipin ve diğer dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin radyoprotektif etkilerini inceledikleri çalışmada ölümcül dozlardaki radyasyona karşı farelerde sağ kalım oranını yüksek bulmuşlardır.

Antioksidan maddelerin radyoprotektif etkilerinin yanı sıra tümör dokusunda radyasyonun etkisini azaltabileceği yönündeki tezler kullanımları sırasında bazı soru işaretleri doğurur. Floersheim ve ark. (46) 1 adet ewing sarkomu ve 2 adet kolon kanserini immün süprese fareler üzerine ksenograft olarak aktarıp, radyasyon verilmeden önce farelere diltiazem, nimodipin, nifedipin ve nitrendipin uygulamışlardır. Bu çalışmada kalsiyum kanal blokörlerinin normal dokularda radyoprotektif etki gösterirken tümör dokularında kalsiyum antagonizması ile tümör kanlanmasını arttırıp tümör dokularının radyasyona karşı duyarlılığını arttırdığı gözlenmiştir. Bu yüzden radyoprotektif ajan olarak nimodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerini kullanmak ayrı bir avantaj sağlar. Nagler ve ark. (64) ratlarda radyasyonun tükürük bezi üzerinde oluşturduğu seröz hücre dejenerasyonu, nekroz, fokal asini kaybı ve akut enflamasyon gibi histolojik değişikliklerin histopatolojik olarak incelemişler ve skorlamışlardır. Çalışmamızda histopatolojik olarak intrasitoplazmik vakuolar dejenerasyon dışındaki diğer patolojik bulgulara belirgin olarak rastlanmadı. JW Zeilstra ve ark. (69) ratlarda radyasyonun submandibuler bez üzerindeki etkisini incelemek için 400x ışık mikroskobu 5 farklı alanda asiner, interkale ve boşaltıcı kanal hücrelerini saymış ve radyasyon alan gruplarda hücre sayıları ortalamalarında anlamlı düşüş bulmuştur. Bizde çalışmamızda 5 farklı alanda interkale, interlobüler, intralobüler kanal ve asiner hücreleri sayıp ortalamalarını tüm gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirdik. Çalışmamızda sadece radyasyon alan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında interkale kanal hücre sayısında anlamlı düşüş izlendi

Çalışmamızda literatürde ilk defa nimodipin kullanımı ile radyasyona maruz kalmış ratların submandibuler bezlerinde oluşan histopatolojik değişiklikleri araştırdık.

Çalışmamızda radyasyona karşı sayısı en çok düşen hücre grubu interkale hücreleri olmuştur. Diğer hücre gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmedi.

Ratlarda radyasyon kullanımı öncesi verilen nimodipin submandibuler bezler üzerinde nimodipin ve radyasyon alan grupla sadece radyasyon alan grup karşılaştırıldığında interkale kanal hücre sayıları ortalamalarında anlamlı artış izlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda nimodipinin radyasyona karşı submandibuler bezleri korumadaki etkinliği çok az veya kısımidir. Ancak bu konuda farklı radyasyon ve nimodipin dozlarında ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda nimodipinin, radyasyona maruz kalmış ratların tükürük bezleri üzerine etkisini, histopatolojik olarak değerlendirdiğimiz çalışma sonucunda;

- 1- Radyasyona maruz kalan tüm ratlarda submandibuler bezde interkale hücreler etkilenirken diğer hücreler yeterince etkilenmemiştir.
- 2- Nimodipin kullanılan tüm ratlarda interkale hücre sayı ortalamalarında sadece radyasyon alan ratlara göre anlamlı artış izlendi.
- 3- Elde ettiğimiz sonuçlara göre nimodipinin submandibuler bez üzerindeki radyoprotektif etkinliği kısımdır. Ancak bu etkiyi destekleyecek birçok deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Grundmann O, Mitchell G, and Limesand K, Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *Journal of dental research* 2009; 88(10): 894-903.
2. Redman R, On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development. *Biotechnic & Histochemistry* 2008; 83(3-4): 103-130.
3. Floersheim G, Calcium antagonists protect mice against lethal doses of ionizing radiation. *The British journal of radiology* 1992; 65(779): 1025-1029.
4. Myers EN and Ferris RL, *Salivary gland disorders*. pp. 2-16, Springer Science & Business Media, USA, 2007.
5. Ballenger JJ and Snow JB, *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery*. Vol. 1. pp. 1441-1450, Pmph, USA, 2003.
6. Orabi A, Riad M, and O'Regan M, Stylomandibular tenotomy in the transcervical removal of large benign parapharyngeal tumours. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002; 40(4): 313-316.
7. Pogrel MA, Schmidt B, and Ammar A, The relationship of the buccal branch of the facial nerve to the parotid duct. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 1996; 54(1): 71-73.
8. Hays LL, Novack AJ, and Worsham JC, The Frey syndrome: a simple, effective treatment. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 1982; 90(4): 419-425.
9. Wang S, Lou J, Zhang S, Guo L, Wang K, and Ge M, Metastasis of nasopharyngeal carcinoma to parotid lymph nodes: a retrospective study. *World journal of surgical oncology* 2015; 13(1): 1.
10. Katz AD and Catalano P, The clinical significance of the various anastomotic branches of the facial nerve: Report of 100 patients. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 1987; 113(9): 959-962.
11. Junqueira L, Carneiro J, and Kelly R, *Basic histology (text and atlas)*, McGraw-Hill. pp.411-415, Medical publishing division, New York, London, Sydney, 2003.

12. Johnson LR, Essential medical physiology. Academic Press, 2003.
13. Khan FM, The physics of radiation therapy. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
14. Mayles P, Nahum A, and Rosenwald J-C, Handbook of radiotherapy physics: theory and practice. CRC Press, 2007.
15. Bortfeld T, IMRT: a review and preview. Physics in medicine and biology 2006; 51(13): R363.
16. Haffty BG and Wilson LD, Handbook of radiation oncology: basic principles and clinical protocols. Jones & Bartlett Learning, 2009.
17. Ash D and Gerbaulet A, The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2002.
18. Perez CA and Brady LW, Principles and Practice of Radiation Oncology. 2004. Chapter. Vol. 33. pp. 905-917.
19. Dörr W, Pathogenesis of normal tissue side effects. Basic clinical radiobiology, 4th edn. Hodder Arnold, London 2009: 169-190.
20. Rubin P, Constine L, Marks LB, and Okunieff P, CURED I-LENT Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. Springer Science & Business Media, 2007.
21. Hall EJ and Giaccia AJ, Radiobiology for the Radiologist. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
22. Robar JL, Day A, Clancey J, Kelly R, Yewondwossen M, Hollenhorst H, et al., Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 68(4): 1121-1130.
23. Stephens LC, Ang KK, Schultheiss TE, King GK, Brock WA, and Peters LJ, Target cell and mode of radiation injury in rhesus salivary glands. Radiotherapy and Oncology 1986; 7(2): 165-174.
24. Vissink A, EJ's-Gravenmade, Ligeon E, and Konings A, A functional and chemical study of radiation effects on rat parotid and submandibular/sublingual glands. Radiation research 1990; 124(3): 259-265.
25. Abok K, Brunk U, Jung B, and Ericsson J, Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat

- submandibular gland. *Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-pathologie* 1984; 45(1): 443-460.
26. Chomette G, Auriol M, Vaillant J, Bertrand JC, and Chenal C, Effects of irradiation on the submandibular gland of the rat. *Virchows Archiv A* 1981; 391(3): 291-299.
 27. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, and Shannon IL, Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1981; 7(4): 535-541.
 28. Kuhnt T, Jirsak N, Müller A, Pelz T, Gernhardt C, Schaller H-G, et al., [Quantitative and qualitative investigations of salivary gland function in dependence on irradiation dose and volume for reduction of xerostomia in patients with head-and-neck cancer]. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft...[et al]* 2005; 181(8): 520-528.
 29. Franzén L, Funegård U, Ericson T, and Henriksson R, Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *European Journal of Cancer* 1992; 28(2): 457-462.
 30. Frank RM, Herdly J, and Philippe E, Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *The Journal of the American Dental Association* 1965; 70(4): 868-883.
 31. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Veerman EC, and Amerongen AVN, Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. *Supportive cancer therapy* 2004; 1(2): 111-118.
 32. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al., Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(19): 3339-3345.
 33. Dirix P, Nuyts S, and Van den Bogaert W, Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2006; 107(11): 2525-2534.
 34. Tamurian R, Damron T, and Spadaro J, Sparing radiation-induced damage to the ptyxis by radioprotectant drugs: Laboratory analysis in a rat model. *Journal of orthopaedic research* 1999; 17(2): 286-292.

35. Lee H-J, Lee Y-J, Kwon H-C, Bae S, Kim S-H, Min J-J, et al., Radioprotective effect of heat shock protein 25 on submandibular glands of rats. *The American journal of pathology* 2006; 169(5): 1601-1611.
36. Limesand KH, Grundmann O, Fillinger JL, Victory K, and Burd R, Restoration of Radiation Therapy-induced Salivary Gland Dysfunction in Mice by Post Therapy IGF-1 Administration. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78(3, Supplement): S579.
37. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Glück S, Brizel HE, et al., Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(15): 2489-2496.
38. Thula TT, Schultz G, Tran-Son-Tay R, and Batich C, Effects of EGF and bFGF on irradiated parotid glands. *Annals of biomedical engineering* 2005; 33(5): 685-695.
39. Al-Qahtani K, Hier MP, Sultanum K, and Black MJ, The role of submandibular salivary gland transfer in preventing xerostomia in the chemoradiotherapy patient. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101(6): 753-756.
40. Henson B, Inglehart M, Eisbruch A, and Ship J, Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral oncology* 2001; 37(1): 84-93.
41. Malouf JG, Aragon C, Henson BS, Eisbruch A, and Ship JA, Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. *Cancer detection and prevention* 2003; 27(4): 305-310.
42. Janjua N and Mayer SA, Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Current opinion in critical care* 2003; 9(2): 113-119.
43. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, and Allen Jr JC, A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(4): 304-311.
44. Rang H, Dale M, and Ritter J, *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2003, XII.

45. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al., Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clinical neuropharmacology* 2001; 24(5): 265-279.
46. Floersheim G and Racine C, Calcium antagonist radioprotectors do not reduce radiotherapeutic efficacy in three human tumor xenografts. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft...[et al]* 1995; 171(7): 403-407.
47. Van der Kogel A and Joiner M, *Basic clinical radiobiology*. Hodder Arnold Publ., 2009.
48. Sholley M, Sodicoff M, and Pratt N, Early radiation injury in the rat parotid gland: reaction of acinar cells and vascular endothelium. 1974.
49. Coppes R, Zeilstra L, Kampinga H, and Konings A, Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *British journal of cancer* 2001; 85(7): 1055.
50. Peter B, Van Waarde MA, Vissink A, J.'s-Gravenmade E, and Konings AW, The role of secretory granules in radiation-induced dysfunction of rat salivary glands. *Radiation research* 1995; 141(2): 176-182.
51. Schneyer CA, Mitosis induced in adult rat parotid following normal activity of the gland. *Experimental Biology and Medicine* 1970; 134(1): 98-102.
52. Aalto Y, Forsgren S, Kjöll U, Franzén L, Gustafsson H, and Henriksson R, Time-and dose-related changes in the expression of substance P in salivary glands in response to fractionated irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995; 33(2): 297-305.
53. Forsgren S, Franzén L, Liang Y, Gustafsson H, and Henriksson R, Effects of irradiation on neuropeptide expression in rat salivary gland and spinal cord. *The Histochemical Journal* 1994; 26(8): 630-640.
54. Kohn W, Grossman E, Fox P, Armando I, Goldstein D, and Baum B, Effect of ionizing radiation on sympathetic nerve function in rat parotid glands. *Journal of oral pathology & medicine* 1992; 21(3): 134-137.
55. Cherry CP and Glucksmann A, Injury and repair following irradiation of salivary glands in male rats. *The British journal of radiology* 1959; 32(381): 596-608.

56. Mandel SJ and Mandel L, Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13(3): 265-271.
57. Bartel-Friedrich S, Friedrich R, Lautenschläger C, and Holzhausen H, Dose-response relationships and the effect of age and latency period on the expression profile of laminin in irradiated rat mandibular glands. *Anticancer research* 1999; 20(6D): 5221-5228.
58. Bralic M, Urek M, Stemberga V, Golemac M, Jurkovic S, Borcic J, et al., Cell death and cell proliferation in mouse submandibular gland during early post-irradiation phase. *Acta Medica Okayama* 2005; 59(4): 153.
59. Humphries MJ, Limesand KH, Schneider JC, Nakayama KI, Anderson SM, and Reyland ME, Suppression of apoptosis in the protein kinase C δ null mouse in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(14): 9728-9737.
60. Li J, Shan Z, Ou G, Liu X, Zhang C, Baum BJ, et al., Structural and functional characteristics of irradiation damage to parotid glands in the miniature pig. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 62(5): 1510-1516.
61. Muhvic-Urek M, Bralic M, Curic S, Pezelj-Ribaric S, Borcic J, and Tomac J, Imbalance between apoptosis and proliferation causes late radiation damage of salivary gland in mouse. *Physiological research* 2006; 55(1): 89.
62. Stephens L, King G, Peters L, Ang KK, Schultheiss T, and Jardine J, Acute and late radiation injury in rhesus monkey parotid glands. Evidence of interphase cell death. *The American journal of pathology* 1986; 124(3): 469.
63. Turner RJ, Mechanisms of fluid secretion by salivary glands. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 694(1): 24-35.
64. Nagler RM, Baum BJ, and Fox PC, Acute effects of X irradiation on the function of rat salivary glands. *Radiation research* 1993; 136(1): 42-47.
65. Vissink A, Kalicharan D, Jongebloed W, Ligeon E, Nieuwenhuis P, and Konings A, Acute irradiation effects on morphology and function of rat submandibular glands. *Journal of oral pathology & medicine* 1991; 20(9): 449-456.
66. de Moraes Ramos FM, dos Anjos Pontual ML, de Almeida SM, Bóscolo FN, Tabchoury CPM, and Novaes PD, Evaluation of radioprotective effect of

- vitamin E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Archives of oral biology* 2006; 51(2): 96-101.
67. Tuji FM, Pontual MLdA, Barros SP, Almeida SMD, and Bóscolo FN, Ultrastructural assessment of the radioprotective effects of sodium selenite on parotid glands in rats. *Journal of oral science* 2010; 52(3): 369-375.
 68. Lotz S, Caselitz J, Tschakert H, Rehpenning W, and Seifert G, Radioprotection of minipig salivary glands by orciprenaline-carbachol. *Virchows Archiv A* 1990; 417(2): 119-128.
 69. JW Zeilstra AV, AWT Konings, RP Coppes, L, Radiation induced cell loss in rat submandibular gland and its relation to gland function. *International journal of radiation biology* 2000; 76(3): 419-429.

8. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Silifke’de doğdum. İlköğrenimi Yarenler İlkokulu’nda, orta öğrenimi Erdemli Mehmet Akif ERSOY İlköğretim okulunda tamamladım. Lise öğrenimimi Erdemli 700. Yıl Lisesi’nde tamamladım. 2004 yılında On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yükseköğrenime başlayıp 2011 yılında mezun oldum. Hekimliğe 2011 yılında Şanlıurfa Mehmet Akif İNAN Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde başladım. 2011 Eylül döneminde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı’nda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı’na araştırma görevlisi olarak yerleştim. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.