

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN

**YÜKSEK DOZ RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNE
BAĞLI TÜKÜRÜK BEZİ HASARININ
ÖNLENMESİNDE AMİFOSTİN, L-KARNİTİN VE E
VİTAMİNİN RADYOPROTEKTİF ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Neşe TORUN

EDİRNE – 2009

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam süresince beni destekleyen, hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gülay Durmuş Altun'a sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları bilimsel katkılarından dolayı A.D. Başkanı Prof. Dr. Şakir Berkarda, Prof. Dr. Ömer Yiğitbaşı, Prof. Dr. Ali Sarıkaya, Doç. Dr. Mahmut Yüksel, Doç. Dr. Meryem Kaya, Doç. Dr. Tevfik Fikret Çermik, Yrd. Doç. Dr. Funda Üstün, fizik Uzmanı Alev Ergülen'e, Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına, sağladıkları çalışma ortamı nedeniyle araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TÜKÜRÜK BEZİ.....	3
TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI.....	6
TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARINDA TANISAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	8
RADYOAKTİF İYOT.....	11
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ.....	12
RADYOAKTİF İYOT ABLASYON veTEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ.....	13
RADYASYONUN TÜKÜRÜK BEZİNE ETKİLERİ.....	16
RADYOPROTEKTİF ETKİLİ AJANLAR.....	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	49
SUMMARY.....	50
KAYNAKLAR.....	52
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALK	: Asetil-L-karnitin
AMİ	: Amifostin
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DMSA	:Dimerkaptosüksinik Asit
DNA	: Dezoksiribonükleik asit
DTK	: Differansiye Tiroit Kanseri
EVİT	: E vitamini
Ga-67	: Galyum-67 sitrat
GBq	: Gigabecquerel
Gy	: Gray
I¹²³	: İyot-123
I¹²⁴	: İyot-124
I¹²⁵	: İyot-125
I¹³¹	: İyot-131
In-111	: İndium-111
KT	: Kemoterapi
LK	: L- Karnitin
Lu¹⁷⁷	:Lutesyum-177
MA	: Maksimum Akümülayon
mBq	: Megabecquerel
mCi	: Mili Curie
MIE	: Medical Imaging Electronics

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Maksimum Sekresyon
NIS	: Na-I symporter
PLK	: Propionil-L-karnitin
RAI	: Radyoaktif iyot
RhTSH	: Rekombinan Human Tiroit Sitümölan Hormon
RIT	: Radyoaktif iyot tedavisi
RP	: Radyoprotektif
RT	: Radyoterapi
SH	: Sekresyon Hızı
SJS	: Sjögren sendromu
SL	: Sublingual
SM	: Submandibular
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
SPECT	:Single Photon Emission Computed Tomography
SR	: Serbest Radikal
T₃	: Serbest tiriyodotironin
T₄	: Serbest tiroksin
TA	: α tokoferil asetat
TB	: Tükürük Bezi
TBS	: Tükürük Bezi Sintigrafisi
Tc-99m	: Teknesyum 99m
Tmaks	: Maksimum Sayımın Saptandığı Noktadaki Zaman
Tmin	: En Düşük Sayım Saptanan Zaman Aralığı
TN	: α tokoferil nikotinat
TS	: α tokoferil süksinat
TSH	: Tiroit Sitümölan Hormon
UÖAAİ	: Uyarı Öncesi Ağız Aktivitesi İndeksi
USAAİ	: Uyarı Sonrası Ağız Aktivitesi İndeksi
WR	: Walter Reed
ZA	: Vasküler Perfüzyon Piki ve Uyarı Öncesi Maksimum Ağız Aktivite Noktası Arasındaki Zaman Aralığı

GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoaktif iyot (RAI) tiroit hastalıklarının tanı ve tedavi sürecinde kullanılan bir radyofarmasötiktir. Dünyada radyoaktif iyot tedavisi (RIT) ilk kez 1940'larda kullanılmaya başlanmıştır (1,2). RIT hem benin hem de malin tiroit hastalıkların tedavisinde önemli bir role sahiptir. Benin hastalıkların tedavisinde düşük doz malin hastalıkların tedavisinde yüksek doz uygulanmaktadır (3). İyi diferansiye tiroit kanserleri (DTK) tedavi şansı yüksek, metastaz potansiyeli düşük olan ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Cerrahi sonrası rezidü tiroit dokusu ve metastazları sıklıkla RAI'yi konsantre ettiğinden RAI tedavisinden yarar görür (4).

Radyoaktif iyot tedavisi uygulamasında hedef doku tiroittir. Kemoterapi (KT) ve radyoterapiden (RT) daha az olmakla birlikte, RAI uygulaması sistemik olarak yapıldığında hedef doku dışındaki normal dokularda da radyasyona bağlı hasar oluşturur. Radyasyonun normal doku ile etkileşimine bağlı olarak erken ve geç dönem yan etkiler meydana gelir. Bu yan etkilerden en sık rastlanılan tükürük bezi (TB) hasarına bağlı gelişen yan etkilerdir. Bunlar sialoadenitis, kserostomi, tükürük kanalı obstrüksiyonu ve TB tümörü oluşumudur. Sialadenit TB de radyasyona bağlı en sık gelişen yan etkidir (5,6).

Radyasyon bağlı normal doku hasarını önlemek amacıyla radyoprotektör ajanlar (RP) kullanılmaktadır. Tümör kontrolünü azaltmadan normal dokuları radyasyon etkilerinden korumayı amaçlayan ilaçlar, radyoprotektör ajanlar olarak tanımlanır. Radyoprotektif etki mekanizmaları, serbest radikal (SR) ürünlerinin etkisizleştirilmesi, hedef moleküllere hidrojen atomu bağlanması, karışık disülfid bileşiklerinin oluşumu, hücre bölünmesinin yavaşlatılması ve dokularda hipoksi gelişiminin uyarılması şeklinde tanımlanır (7).

Bu çalışmada yüksek doz Radyoaktif iyot tedavisinin tükürük bezleri üzerinde, oluşturduğu hasarın önlenmesinde E vitamini, L-karnitin (LK) ve Amifostin kullanımının

radıoprotektif etkisini saptamak ve kullanılan ajanların birbiri ile kıyaslanması deneysel bir modelde araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TÜKÜRÜK BEZİ

Tükürük salgısının önemli ve birçok fonksiyonları vardır. Üç çift major TB i tükürük salgısının büyük kısmının üretiminden sorumludur. Bunlar parotis, submandibular (SM) ve sublingual (SL) bezlerdir. Bunlara ek olarak, oral kavite ve orofarinkteki 600-1000 adet minör TB'i tükürük salgısı oluşumuna küçük oranda katılır (8).

Parotis en büyük TB'dir ve ortalama 5.8 cm×3.4 cm boyutlarındadır. Ağırlığı yaklaşık olarak 14 gr'dır. Unilobular, kama şeklinde ve irregülerdir. Parotis kompartmanında yerleşim gösterir ki burası içinde 7. kranial siniri ve dallarını, duysal ve otonomik sinirleri, eksternal karotis arterini ve dallarını, posterior fasiyal veni, parotis lenfatiklerini de barındırır. Parasempatik innervasyonu glossofarengeal sinir, sempatik innervasyonu süperior servikal ganglion tarafından yapılmaktadır. Arteriyel kanlanmasını süperfisyal temporal arterden köken alan transvers fasiyal arterden almaktadır. Venöz boşaltım fasiyal sinirin derininde yer alan retromandibular ven tarafından yapılır. Paraparotik lenf nodları temporal bölge ile kafatasına, intraparotik lenf nodları posterior nazofarenks, yumuşak damak ve kulağa, parotik lenfatikler ise yüzeysel ve derin servikal lenf nodlarına boşalır. Stensen yani parotis kanalı, parotis bezinin anterior sınırından köken alır, masseter kasının üzerinde yüzeysel seyreder ve ikinci maksiller molar düzeyinde 90 derece mediyale dönerek buksinator kası deler ve oral kaviteye açılır (9-11). SM bezin ağırlığı, parotis bezinin yarısı kadardır. Submaksillar bez olarak da adlandırılır. SM üçgende yerleşir. Miylohyoid kas bezi yüzeysel ve derin olarak iki loba ayırmaktadır.

Sempatik inervasyonu superior servikal gangliyon, parasempatik inervasyonu SM gangliyon olmaktadır. Arteriyel kanlanması fasiyal arterin submental dalından, venöz

dolaşımı anterior fasyal ven tarafından olmaktadır. Lenfatik drenajı derin servikal juguler nodlara olur. Wharton kanalı yani SM kanal, bezin medial yüzünden çıkar ve miyolohiyoid ile hiyoglossus kaslarının arasından, genioglossus kasının üzerinden seyredip ağız tabanının anterior kısmına boşalır (9-11).

Sublingual bez major tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Badem biçimindeki bu bez, ağız tabanında, mandibula ve genioglossus kasları arasında uzanır. Alt tarafında miyolohiyoid kası vardır. Wharton kanalı ve lingual sinir, SL bez ve genioglossus kası arasından geçer. Sempatik inervasyonu servikal zincirden, parasempatik inervasyonu SM gangliondan olmaktadır. Arteriyel kanlanması lingual ve fasyal arterlerden olmakta, venöz boşaltımı fasyal ven tarafından olmaktadır. Lenfatik drenajı SM nodlar tarafından sağlanır. Parotis ve SM bezlerden farklı olarak, SL bezin tek bir dominant kanalı yoktur. Bunun yerine yaklaşık 10 adet küçük kanal ile (Rivinus kanalları) boşaltımını yapar ki bunlar bezin üst kısmından çıkar ve ağız tabanında SL çukura açılırlar. Bu kanalların çok küçük olması kontrast maddenin enjeksiyonuna elverişli değildir, dolayısıyla da bu bezin sialogramını imkansız hale getirmektedir (9-11).

Minör TB lerinin boşaltım kanalları yoktur. Bunun yerine, her bir ünitenin kendi basit kanalı vardır. Minör tükürük bezleri bukkal, labial, palatal ve lingual bölgelerde yoğunlaşmıştır. Buna ek olarak, minör tükürük bezleri tonsillerin üst kutbunda (Weber bezleri), tonsiller sütunlarda, dil tabanında (von Ebner bezleri), paranazal sinüslerde, larenks, trakea ve bronşlarda bulunabilirler (9).

Sekretuar tükürük ünitesi asinüs, miyoepitelyal hücreler, interkale duktus, strialı duktus ve ekskretuar duktustan oluşur. Tüm TB asiner hücreleri sekretuar granüller içermektedir. Seröz bezlerde, bu granüller amilaz içerirken, müköz bezlerde musin ihtiva etmektedir. Asinus lümeni duktal sistem ile devam eder ki bu da proksimalden distale interkale duktus, strialı duktus ve ekskretuar duktus olarak sıralanır (10).

Parotis tamamen seröz salgı yapan bir bezdir ve yağ hücreleri ihtiva etmesi özelliği ile benzersizdir. SM bez karışık salgı yapar fakat baskın olarak serözdür. SL bez de karışık salgı yapar ancak dominant olarak muközdür (10).

Tükürüğün temel fonksiyonları şöyle özetlenebilir:

1. Oral mukozayı nemlendirir.
2. Sıcak gıdayı soğutur, kuru gıdayı nemlendirir.
3. Çözünmüş yiyeceklerin tat tomurcuklarını stimüle etmesi için ortam hazırlar.
4. Oral kavite komponentlerini tamponlar. Tükürük salgısında yüksek oranda bikarbonat iyonu mevcuttur.
5. Sindirimde rol oynar. Tükürük salgısında bulunan alfa-amilaz 1-4 glikozid bağlarını kırar ve lingual lipaz da yağların yıkımına yardımcı olur.
6. Oral kavitenin bakteriyel florasını kontrol eder.

7. Yeni dişlerin mineralizasyonunu sağlar ve sağlam olmayan diş minelerinin tamirini yapar. İçerğinde yüksek oranda kalsiyum ve fosfat vardır.
8. Dişlerin üzerinde antibakteriyel bileşikler içeren protein bir kaplama oluşturarak koruma sağlar.

Tükürük protein, glikoprotein ve elektrolitlere ek olarak %99.5 oranında sudan meydana gelmektedir. İçinde yüksek oranda potasyum, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, klor, tiyosiyanat ve üre barındırmaktadır. Sodyum oranı düşüktür. Normal pH'ı 5.6-7 arasındadır. Lizozim, sekretuar IgA ve tükürük peroksidazı tükürüğün antibakteriyel etkilerinde önemli rol oynarlar. Buna rağmen, tükürük akım hızı oral hijyenin sağlanmasında bunlardan daha önemli bir rol oynar (8,10).

Kandidiyazis, oral liken planus, yanan ağız sendromu, tekrarlayıcı aftöz ülserler ve diş patolojileri. tükürük salgısının yetersiz olduğunda gelişen intraoral komplikasyonlardır.

Tükürük salgısı fonksiyonunu değerlendirmenin en iyi yöntemi, tükürük akım hızını uyarılmış ve uyarılmamış fazlarda ölçmektir. Kserostomi yani ağız kuruluğu, tükürük salgısı hipofonksiyonunun güvenilir bir belirleyicisi değildir (12).

Tükürük üretimi iki fazda oluşan aktif bir süreçtir:

1. Primer sekresyon asiner hücrelerde olur. Bu, yapı ve ozmolalite olarak plazmaya benzer bir ürünün meydana gelmesiyle sonuçlanır.
2. Duktal sekresyon hipotonik tükürük sıvısının oluşumu ile sonuçlanır. Ayrıca son bileşikte düşük sodyum, yüksek potasyum miktarı bulunmasını sağlar.

24 saatlik süre boyunca, büyük çoğunluğu öğünler esnasında olmak üzere 1-1.5 litre (dakikada yaklaşık 1cc) tükürük salgılanır. Minör tükürük bezlerinden olan salgı stimülasyondan bağımsızdır. Tüm tükürük sekresyonunun %30'u parotis, %60'ı SM, %5'i SL ve kalan %5'i de minör tükürük bezleri tarafından yapılmaktadır. Parotis sekresyonu kuvvetli stimülasyonla artmaktadır (8,10).

SL ve minör tükürük bezlerinin toplam tükürük salgısına katkıları %10 civarında olmasına rağmen, müköz salgının büyük bölümünü yaparlar ve oral mukoza üstündeki mün tabakanın devamlılığının sağlanması bakımından kritik öneme sahiptirler (8,10).

Asiner hücrelerin ilerleyen yaş ile dejenere olmasına rağmen, toplam tükürük akım hızlarının yaştan bağımsız olduğu bulunmuştur. Kserostomi yani subjektif ağız kuruluğu şikâyeti, mutlaka objektif tükürük akım azlığından ayırt edilmelidir. Yaşlı insanlarda olan kserostomi genellikle ya kullanılan ilaçlara ya da sistemik hastalığa bağlıdır (12).

TB taşlarının %80-90'ı SM bezde ve bunların da %85'i Wharton kanalında olmaktadır. Tam duktal obstruksiyon sıklıkla bezin atrofi ile sonuçlanırken, kısmi obstruksiyon glandular mukosel ile sonuçlanır (12).

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Tükürük bezlerinin inflamatuvar, noninflamatuvar ve neoplastik hastalıkları bulunmaktadır. Nonneoplastik hastalıklar sıklıkla major tükürük bezlerini etkiler.

Viral enfeksiyonlar: Kabakulak, CMV, koksakivirüs A, ekovirüs, influenza A ve lenfositik koryomeninjitik virüstür Kabakulak, parotis şişme ve büyümesinin en sık rastlanan sebebi olmakla beraber, tükürük bezlerinin de en çok görülen viral hastalığıdır (13). Tükürük bezlerinin tüm viral hastalıklarının tedavisi semptomatiktir.

Akut süpüratif siyaladenit; tükürük bezlerindeki bakteriyel enfeksiyonların büyük kısmı parotisi etkilerken, bir kısmı da SM bezi etkilemektedir. Bunun sebebi, parotisin seröz salgısının, SM bezin müköz salgısından daha az bakteriyostatik etkisi olmasındandır. Obstrüksiyona (siyalolitiazis, duktal striktürler) veya tükürük üretim azlığının neden olduğu düşünülmektedir. Stafilokokus aureus en sık rastlanan patojendir (11,12).

Kronik Siyaladenit; en sık parotiste görülür. Bazı vakalar çocukluk çağıının rekürren parotisinin progresyonu ile oluşsa da, çoğunluk akut süpüratif enfeksiyonun verdiği kalıcı hasara bağlıdır (13). Kronik siyaladenitli bir hastada karakteristik olarak hafif ağrılı ve yemekten sonra artan parotis şişliği ve büyümesi vardır. Hastaların %80'inde kalıcı kserostomi gelişir (12).

Çocuklukta rekürren parotitis; periodik olarak parotis bezinin akut veya subakut şişmesidir. Genellikle 5-7 yaş arasında görülür ve alevlenmeler 3-4 ayda bir olur (13).

Benin lenfoepitelyal lezyon: Kronik rekürren parotit benin lenfoepitelyal lezyon ile sonuçlanabilir. Benin lenfoepitelyal lezyon lenfoma, andiferansiye karsinom ve psödolenfomaya değişim gösterebilir (13).

Tüberküloz; primer tüberküloz tükürük bezlerinin relatif olarak sık rastlanan bir granülamatöz hastalığıdır. Genellikle tek bir tarafı etkiler ve hedefi parotis bezidir (14). Primer formdan farklı olarak, sekonder tüberkülozda parotisten ziyade SM ve SL bezlerin tutulumu daha sık olur (14).

Kedi tırmığı hastalığı; tükürük bezlerini direkt olarak tutmaz, komşuluk yolu ile parotis bezine geçer. Sorumlu mikroorganizma Bartonella Henselae'dir (14).

Sarkoidoz: Klinik olarak, sarkoidoz hastalarında %6 oranında TB tutulumu olmasına rağmen, histolojik olarak 1/3'ünde tutulum vardır. Tüm major tükürük bezlerinde, lakrimal bezlerde ve minör tükürük bezlerinde tutulum görülebilir (14).

Sjögren sendromu (SJS); ekzokrin bezlerin lenfosit aracılığıyla harabiyeti ile karakterize, yavaş ilerleyen, relatif olarak benin bir hastalıktır. Keratokonjunktivitis sikka ve kserostomiye neden olur (15). Tüm yaş gruplarında görülebilirse de Primer olarak orta yaşlı kadınlarda görülür. Kadın / Erkek oranı 9:1'dir. Artmış mortaliteye sebep olmaz (16). SJS, romatoid artritten sonra en sık rastlanan ikinci otoimmün hastalıktır (16). SJS'nun işaret ve belirtileri kuru ağız (kserostomi) ve kuru göz (keratokonjunktivitis sikka) ile başlar. Birçok

hasta ksrostomiye en rahatsız edici semptom olarak tanımlamışlardır. Hastalarda kuru gıda yutma zorluğu, sürekli konuşmada güçlük, ağızda yanma hissi, artmış diş problemleri gibi yakınmalar vardır. Fiziksel incelemede kuru, eritematöz, yapışkan oral mukoza, aftöz ülserler ve dil sırtındaki filiform papillaların atrofi si vardır. Duktuslardan tükürük salgısı ya yoktur ya da çok azdır; tükürük akım hızında azalma olur ve tükürük salgısının bileşimi de değişir (15). Tükürük ve gözyaşı bezlerinin haricindeki diğer bezler daha seyrek olarak tutulurlar. SJS'nda artmış Non-Hodgkin's Lenfoma ve Multipl Myeloma riski vardır. Geçmeyen TB büyüklüğü ve uzun süreli lenfadenopati şüphe uyandırmalıdır (16).

Sialolitiazis; taşlar %80 oranında SM bez ve kanalı etkilerken, %20'sinden azı parotiste bulunur. Vakaların %75'inde sadece tek bir taşa rastlanmaktadır. TB taşları en çok orta yaşta görülür, erkekler kadınlardan daha çok etkilenmektedir. En sık karşılaşılan predispozan faktör kronik sialadenit, ikincisi de ürik asit taşlarının oluşmasına yol açan gut hastalığıdır (11). SM taşların %90'ı radyopak, parotis taşlarının 90'ı radyolusendir. SM kanal taş oluşumuna daha müsaittir çünkü SM tükürük içeriğinde yüksek düzeylerde kalsiyum, fosfat ve mukus vardır (11). Sialolitiazisin akut sialadenit, duktal ektazi ve striktür gibi komplikasyonları vardır (12).

Kistler; genellikle parotisi etkiler ve tüm parotis lezyonlarının %2-5'ini oluşturur. Konjenital veya edinilmiş olabilirler. Konjenital lezyonlar arasında dermoid kistler, duktal kistler, birinci ark brankiyal yarı kistleri sayılabilir. Edinilmiş TB kistleri sebepleri arasında benin lenfoepitelyal lezyon, travma, parotit, taş, kanal obstruksiyonu, muköz ekstrasvazyon ve neoplazmlar vardır (11,12).

Sialadenozis; tükürük bezlerinin, özellikle parotis, sistemik hastalıklarla ilişkili olarak nonneoplastik, noninflamatuvar büyümesi anlamına gelmektedir. Obezite, malnütrisyon (pellegra, diabetes mellitus, beri beri, anoreksiya nervoza), alkolik siroz ve malabsorbsiyona neden olan her hastalıkta görülebilir (12).

Nekrotizan sialometaplazi; etyolojisi bilinmeyen, benin, kendi kendine iyileşen bir durumdur. Herhangi bir TB dokusunda olabilirse de tipik olarak sert damağın minör tükürük bezlerini etkiler. Erkeklerde daha sıktır. Hem klinik hem de histolojik olarak skuamöz hücreli karsinom veya mukoepidermoid karsinom ile karıştırılabilir. Subakut nekrotizan sialadenit, nekrotizan sialometaplazinin bir varyantıdır ve posterior sert damağın ağırlı, ülsere olmayan, eritematöz şişmesi ile karakterizedir (12).

Tükürük bezi tümörleri; TB tümörlerinin %80'i parotiste bulunur, bunların %20'si malindir. %10'u SM bezde bulunur ve bunların da %50'si malindir. %9'u minör tükürük bezlerinde ve %1'i SL bezde bulunur ki bunların da %80'i malindir (17). Benin tümörleri; hemanjiom, lenfanjiom, Pleomorfik adenom (Mikst tümör), Whartin tümörüdür (kist adenoma lenfomatozum papillare) (17,18). Tüm TB tümörlerinin %25-30'u malindir. Malin tümörleri;

Asiner hücreli tümör, Mukoepidermoid tümör, Adenoid kistik karsinom, Epidermoid karsinom ve Karsinoma eks-pleomorfik adenoma olarak sayılabilir (17,18).

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARINDA TANISAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Röntgenogram; düz röntgenogramlar taş ve kalsifikasyon araştırmak amacıyla kullanılır. Sialografi, tükürük bezleri kanallarının kontrast madde ile doldurularak yapılan radyografik incelemedir. Temel endikasyonu bezlerin neoplastik olmayan kronik büyümesidir. Akut parotitiste kontrendikedir (19).

Ultrasonografi (USG); tükürük bezleri homojen ince eko örneği veren hiperekoik yapıdadırlar. Kitleler ve lenfadenomegaliler düzgün kenarlı, genellikle oval şekilli hipoekoik yapıdadırlar.

Bilgisayarlı Tomografi (BT); BT'de parotis bezi hipodens görülür. Parotis bezinin iç kesimindeki kitleler genellikle malin yapıdadır; dışındakiler ise çoğunlukla lenfadenopatiye aittir ve inflamasyonla alakalıdır. Malin hastalıklarda BT bulgusu düzensiz kenar ve çevredeki doku planlarının silinmesidir. Birlikte adenopati bulunabilir. Mikst tümörler ve karsinomlar nonhomojen kontrast tutarlar. Benin lezyonlar genellikle düz kenarlıdır. Bununla birlikte BT ile benin/malin ayrımı yapılamaz. SM bez de benzer şekilde değerlendirilir (19).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); MRG'de tükürük bezlerinin incelenmesinde kullanılan diğer bir kesit görüntü yöntemidir. Normal parotis bezinin sinyal intensitesi kastan yüksek, yağdan düşüktür. Tümörler uzamış T1 ve T2 değerleri ile T1'de hipointens, T2'de hiperintens görünürler. MRG ile fasiyal sinir çok iyi görüntülenir. Yumuşak doku kontrast rezolüsyonun çok yüksek olması ve multiplanar görüntü alma yeteneği nedeniyle yer kaplayan lezyonlar ve çevre ilişkileri MRG ile BT'den daha iyi saptanır. Ancak vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi boyunda da sinyal karakteristiklerine bakılarak lezyonların benin / malin ayrımı yapılamaz (19).

Nükleer Tıp Yöntemleri

Radyolojik teknikler tükürük bezlerinin yer kaplayıcı lezyonlarının teşhisinde hakim duruma gelmesine rağmen, sintigrafik metotlar fonksiyonel bozuklukların teşhisinde hala önemli bir rol üstlenmektedirler. Klinisyen sıklıkla tükürük bezleriyle ilişkisi olan ve çok net semptomları olmayan hastalarla karşılaşır. Bu gibi durumlarda sialografi hastaya vereceği rahatsızlık ve sıkıntı sebebiyle, BT fazla radyasyon maruziyeti nedeniyle, MRG de fiyatının pahalı olmasından dolayı tercih edilmeyebilir. Sintigrafik çalışmalar bu aşamada değerli ve güvenilir bir alternatif oluştururlar. Tükürük Bezi Sintigrafisi (TBS), major tükürük bezleri

(parotis ve SM bez) hakkında faydalı bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda glandular fonksiyondaki minör aksaklıkları da gösterebilir (20,21).

Tükürük bezi hastalıklarının tanısında kabul görmüş radyofarmasötik ajanlar arasında Tc-99m, Galyum-67 sitrat (Ga-67) , İndium-111 (In-111) işaretli lökosit yer almaktadır (20,22).

Tc-99m perteknetat; Tc-99m Molibden -Teknesyum jeneratöründen steril salin solüsyonu içerisinde sağım yöntemi kullanılarak elde edilmektedir. Tc-99m kararlı olmayan bir radyonükliddir ve yaklaşık 6 saatlik yarılanma süresi ile - Teknesyum 99'a yani kararlı hale dönüşmektedir. Tc-99m'in partiküler emisyonu yoktur ve bozunumu 140 keV'lik gamma foton salınımıyla gerçekleşmektedir. Bu 140 keV'lik enerji salınımı nükleer tıp uygulamalarında görüntüleme amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. İntravenöz (iv) enjeksiyondan sonra, Tc-99m düşük düzeyde proteinlere bağlanır ve plazma kompartmanlarına dağılır. Vücutta hızla tükürük bezleri, koroid pleksus, tiroit bezi, gastrik mukozada konsantre edilir. Vücuttan atılımı gastrointestinal ve renal yolla gerçekleşmektedir. Yaklaşık %30'u enjeksiyondan sonra ilk gün böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır. Gastrointestinal sistemde ise mide ve kalın bağırsaklar Primer sekresyon bölgeleridir (23).

Tükürük bezinin normal veya patolojik durumlarındaki fonksiyonel durumu araştırılıyor ise öncelikle yukarıda belirtilen özelliklerinden dolayı kullanılması gereken ajan, sekretuar bezlere yüksek düzeyde affinite gösterdiği bilinen Tc-99m olmalıdır. Bu afinitenin nedeni TB nin asıl sekretuar fonksiyonunu gerçekleştiren aktif epitelyal hücrelerin konsantrasyon yeteneğini gösteren 7 anyon grubundan (iyot, perteknetat, tiyosiyanat, perklorat, vb.) biri olan perteknetatın, sintigrafik görüntülemeye kullanılan Tc-99m'in, Molibden–Teknesyum jeneratöründen elde edilen saf hali olmasından kaynaklanmaktadır. Tc-99m, IV enjeksiyonunu takiben tükürük bezleri tarafından hızla ekstrakte edilir ve dört major bezde (her iki parotis ve SM bezler) akvitenin hızla akümüasyonu meydana gelir. Bunu takiben tükürük bezlerinin sekresyonunu uyaran her hangi bir uyaran yani silalogog ile (örneğin; pilokarpin uygulanması, limon suyu içirilmesi) bezlerde konsantre edilmiş olan aktivite ağız boşluğuna sekrete edilir (6,24). Bu yöntemle aktif epitelyal hücrelerin iki farklı fonksiyonu olan radyofarmasötiğin kandan bezlere ekstraksiyonu ve ağız boşluğuna TB kanalları aracılığı ile sekresyonu noninvazif bir şekilde değerlendirilmiş olmaktadır. (20,23). Yukarıda belirtilen fonksiyonel özellikleri nedeni ile TB nin görüntülenmesinde hem dinamik hem de statik sintigrafik çalışmalar Tc-99m kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle dinamik çalışmada bezin fizyolojisi ve radyoizotopun tutulumu belirli bir süre dâhilinde kolaylıkla takip ve kayıt edilebildiğinden tercih edilen öncelikli yöntemdir (20,25).

Galyum sintigrafisi; Ga-67 siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 78.1 saattir ve elektron yakalama ile bozunuma uğrar. Biyolojik yarı ömrü 2-3 hafta kadardır. Özellikle dört

enerji piki tanısal görüntüleme amacı ile kullanılır. Bunlar sırası ile 93 keV(%40), 184 keV (%24), 296 keV (%22) ve 388 keV (%7)'dir (23).

Enjeksiyonunu takiben Ga-67'nin büyük bir kısmı transferrin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır, ilk 12-24 saat boyunca verilen dozun yaklaşık %20-25'i böbrekler tarafından atılmaktadır. İlk 24 saatten sonra ise atılım karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Bu atılımlardan sonra uygulanan dozun yaklaşık 2/3'ü vücutta uzun süre kalmaktadır. Bu dağılımın önemli bir kısmı kemik ve kemik iliğindedir. Ayrıca karaciğer, dalak, barsaklar ve TB gibi sekretuar bezlerde birikim söz konusudur (25-27). Ga-67 enfeksiyon ve inflamasyon alanlarında tutulum gösterir, Bu özellikleri nedeni ile inflamatuvar–infektif TB hastalıklarında tanı amacı ile kullanılmaktadır (22,28).

In-111 işaretli lökosit; In-111 Ga-67'ye benzer şekilde bir siklotron ürünüdür ve fiziksel yarı ömrü 67 saattir. Fiziksel karakteri nedeni ile In-111 başta lökosit olmak üzere trombosit, monoklonal antikorlar ve peptidlerin işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

In-111 işaretli lökosit enfeksiyon görüntülemede Ga-67'ye alternatif olarak geliştirilmiş ve birçok enfeksiyon odağının ortaya çıkarılmasında tanısal amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. TB hastalıkları içerisinde önemli bir yer işgal eden inflamatuvar hastalıklarda, abseler ve bazı SJS'li hastaların tanısında kullanılmaktadır (23).

Sık görülen tükürük bezi patolojilerinde sintigrafik bulgular: Bakteriyel veya viral akut sialadenitlerde, tutulan bez veya bezlerde radyonüklid alımında önemli bir artış vardır. Bu hiperaktivite muhtemelen enfeksiyonun meydana getirdiği hiperemi ve intralober kanallara bası yapan ödeme bağlıdır. TBS'de karakteristik olarak dik bir inisyal çıkışla beraber yüksek glandular tutulum izlenir (23). Kronik sialadenit durumunda ise inflamasyonun durumuna bağlı olarak değişken sintigrafik özellikler izlenmektedir. Ancak eşlik eden bir sialolitiazis durumu söz konusu ise sialoga cevap yani glanduler cevap azalmış ve gecikmiştir. Görüntülemede Ga-67 veya In-111 kullanılması durumunda ise patoloji izlenen bezde radyofarmasötik tutulumunun artmış olduğu gözlenmektedir. Tükürük bezlerindeki abselerin tanısında teşhise yardımcı olan yöntemlerdir (28,29).

Sialosintigrafi inflamatuvar hastalıklarda antibiyotik tedavisi veya eşlik eden taşla yönelik cerrahi tedavi sonrası meydana gelen fonksiyonel düzelmeyi göstermede en duyarlı ve güvenilir yöntemdir (29). Tükürük bezlerinin önemli bir hastalığı olan SJS'nin tanısının koyulması ve hastalığın takibinde meydana gelebilecek fonksiyonel değişikliklerin tesbitinde sintigrafi noninvazif bir yöntem olarak oldukça yararlıdır. Çünkü tükürük salgı miktarının doğru olarak hesaplanması oldukça güçtür, bununla beraber her bir TB ne ait fonksiyonel veriler sintigrafi ile kolayca elde edilebilmekte ve meydana gelen değişiklikler karşılaştırılabilmektedir (30).

Baş–boyun tümörlü olgularda önemli bir tedavi yöntemi olan radyasyon tedavisinin tükürük bezlerini etkileyen komplikasyonları mevcuttur ki bu komplikasyonlardan en önemlisi

radasyon siyaladenitidir. Bu durumda Tc-99m sintigrafisinde genel olarak azalmış veya tamamen ortadan kalkmış aktivite tutulumu yani fonksiyon kaybı izlenmektedir. Ga-67 sintigrafisinde ise erken dönem radasyon siyaloadenitinde sintigrafik tutulum artışı izlenmektedir (28,29).

Tükürük bezi abnormalitelerinde Tc-99m kullanılarak yapılan sialosintigrafi çalışmalarında izlenen çeşitli tutulum paternleri Tablo 1’de tanımlanmıştır (31).

Tablo 1. Tükürük bezi patolojilerinde saptanan sintigrafi bulguları (31)

A. Fokal azalmış tutulum

1. Tümör
2. Abse
3. Kist

B. Fokal artmış tutulum

1. Warthin tümörü
2. Oksifilik adenom

C. Diffüz azalmış tutulum

1. Sjögren sendromu
2. Radasyon siyaladeniti
3. Akut süpüratif parotit
4. Obstruktif sialolitiazis
5. Klinik siyaladenit

D. Diffüz artmış tutulum

1. Akut parotit
 2. Kronik rekürren parotit
-

RADYOAKTİF İYOT

Radioaktif iyot tiroit hastalıklarının tanı ve tedavi sürecinde kullanılan radyofarmasötiktir. Dünyada radioaktif iyot tedavisi ilk kez 1940’larda kullanılmaya başlanmıştır (1,2). RIT hem benin hem de malin tiroit hastalıkların tedavisinde önemli bir role sahiptir (3).

İyotun 30 dan fazla radyoizotopu olmasına rağmen bunlardan 4 tanesi (I^{123} , I^{124} , I^{125} , I^{131}) nükleer tıp uygulamalarında kullanılmaktadır. I^{125} fiziksel özellikleri nedeniyle ($T_{1/2} = 60$ gün, Enerjisi = 35 Kev) *invitro* testlerde tercih edilmektedir. I^{123} , I^{124} ve I^{131} *invivo* çalışmalarda kullanılmaktadır (32). Tedavide başlangıçtan beri uygun fiziksel özellikleri nedeniyle I^{131} ($T_{1/2} = 8.08$ gün, Enerjisi = 640 Kev β ve 364 Kev gamma) kullanılmaktadır (3,33).

Radioaktif iyot oral, kapsül veya sıvı formda uygulanır. Hızlı ve tam olarak absorbe olur, inorganik iyot gibi tiroit tarafından yakalanır, tiroit foliküler hücreleri tarafından hızla

konsantre edilir, hızla organifiye olur ve kolloidde depolanır. Radyoiyot bir kez tiroit bezinde lokalize olduğunda radyasyon dozunun dağılımı ışının enerjisi ve tipi, ve foliküller içinde iyodun dağılımına bağlıdır. Tedavide kullanılan I^{131} , β ve gamma ışını yayar. Radyoiyodun total radyasyon dozunun %73-96'sı partiküler radyasyona bağlıdır. Yani foliküler hücrelerin yıkımı β partikül radyasyonun sonucudur (34,35).

İnsan tiroit bezinde normal folikül büyüklüğü 0.01-0.9 mm (ortalama 0.2 mm) arasındadır I^{131} 'deki β partikülü 1-2 mm mesafede etkiye sahiptir. Yakalandığı hücrelerde ve hemen yakınındaki hücrelerde öldürücü etki oluşturur (34).

Tiroit bezindeki radyoiyotun doz oranının etkisi (rad/saat) biyolojik etkilerini değerlendirmede temel faktör olarak gözükür. Örneğin, I^{125} ve I^{131} 'in tiroit bezindeki aktivitenin 1 mCi'den 10 rad'ın doğması için ortalama doz oranı sırasıyla 3 ve 22'dir. İkisi arasındaki oran yaklaşık 7/1'dir (36).

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Radyoaktif iyot düşük doz hipertiroidi tedavisinde, yüksek doz DTK ablasyon ve metastaz tedavisinde kullanılır. Tirotoksikoz sık rastlanılan bir endokrinolojik problemdir. Serbest tiroidotironin (T_3), serbest tiroksin (T_4) veya her ikisinin serum konsantrasyonunun arttığı ve tiroit stimulan hormonun (TSH) suprese olduğu durumlarla sonuçlanan hipermetabolizmanın yol açtığı klinik sendromdur (37). Benin tiroit hastalıklarında I^{131} in beta enerjisinden yararlanarak yapılan RIT en sık Graves veya Plummer's hastalığı nedeniyle hipertiroidi gelişen hastalarda yapılır. Maksimum beta enerjisi 0.61 MeV, ortalama enerjisi 0.192 MeV ve penetrasyon mesafesi 0.8 mm dir (38). RIT ayrıca cerrahi uygulanamayacak ancak büyük guatr kitlesi olan hastalara yapılır. RIT sonrası guatr hacminde yaklaşık %40 azalma görülür (39). Hipertiroidi antitiroit ilaçlarla, radyoaktif iyot veya cerrahi ile tedavi edilir (40). Radyoaktif iyot tedavisinin amacı, hastayı hipertiroididen kurtaracak kadar dokuyu yıkmaktır. Tedavi ile yoğun radyasyon tiroiditi ve ardından atrofi, fibrozis ve kronik inflamatuvar yanıt gelişir. Bu da tiroit bezinin hormon sentez kapasitesini azaltır. Tek doz radyoiyot uygulamasından sonra hastalar ötiroid ya da hipotiroidik hale gelebilir veya hipertiroidik kalabilir (41).

İyi diferansiye tiroit kanserleri tüm tiroit malinitelerinin yaklaşık %80 ini oluşturur bu gruba papiller, folliküler ve mikst tip tümörler girer. DTK genellikle tedavi şansı yüksek, metastaz potansiyeli düşük olan ve yavaş büyüyen tümörlerdir, metastazları sıklıkla RAI yi konsantre ettiğinden RIT'den yarar görür (4).

Tiroit kanserlerinin I^{131} i konsantre edebildikleri ilk defa 1942 de Keston ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (42). Yüksek miktarda radyoaktif iyot konsantrasyonu foliküler hücrelerden köken alan iyi diferansiye olmuş kanserlerde görülmektedir (42). İyi diferansiye tiroit kanserli hastalarda RAI kullanımı, neoplastik hücrelerin iyodu metabolize etme yeteneği

ile ilgilidir. Ancak papiller ve folliküler tiroit kanseri dokusundaki iyot metabolizması daima normal tiroit dokusundakinden azdır. Örneğin normal tiroit dokusunda I^{131} tutulumu %1/ gr iken tiroit kanseri dokusundaki I^{131} tutulumu %0.5/gr ile %0.001/gr arasında değişmektedir (4). İyodun normalde 8 gün olan biyolojik yarı ömrü de kanser dokusunda 1-3 güne iner (4).

Radyoaktif iyotun tiroit kanserlerinin tedavisinde kullanımını başlıca 4 bölümde incelenebilir

- I. Postoperatif rezidüel tiroit karsinomu veya metastazların yok edilmesinde
- II. Uzak metastazların tedavisinde
- III. İnoperabl lokal tiroit kanserlerinde
- IV. Yalnız lenf düğümlerinde bulunan metastazlarda

Ablasyon normal tiroit dokusunun tamamen ortadan kaldırılması demektir. Bilinen kanser dokusunun ortadan kaldırılması olayı ablasyondan ayrı bir konudur. Bu olay için RAI ile tiroit kanserinin tedavisi terimi kullanılmaktadır. İyi diferansiye tiroit kanserinin ameliyattan sonra geri kalan normal tiroit dokusunun RAI ile ablasyonu nüks riskini azalmakta ve ileride hasta takibini veya yapılacak mükerer RAI tedavilerini kolaylaştırmaktadır (42). RAI tedavisi iyi diferansiye tiroit kanserli hastalarda 6 ay ara ile tekrarlanabilir (4).

RADYOAKTİF İYOT ABLASYON ve TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Radyoaktif iyot tedavisi yan etkiler bakımından KT ve eksternal RT gibi diğer onkolojik tedavilere oranla daha güvenilir olmasına rağmen yüksek doz RAI uygulaması sistemik etki ile hedef doku olan tiroit dokusu dışındaki dokular ile de etkileşmekte ve tedavi sonrası Rai'ye bağlı erken ve geç dönem yan etkiler oluşmaktadır (4-6,43) (Tablo 2).

Saç; RIT sonrası saç dökülmesi sık görülmemekle birlikte kafatası metastazı olanlarda görülebilir. Bu yan etki RIT dozundan bağımsızdır, çünkü RIT sonrası hipotiroidi gelişen hastalardada saç dökülmesi görülebilir. Bu nedenle kanser hastalarındaki saç dökülmesi yalnız başına RIT'e değil hipotiroidiyede bağlıdır (5,6).

Beyin ve medulla spinalis; beyin metastazı DTK da nadir görülen bir uzak metastazdır. I^{131} tedavisi sonrasında hastanın tablosunda ani kötüleşme olabilir serebral ödem şişlik ve hemorajiye bağlı ölüm izlenebilir (4,5). Akut spinal kord ödemi Rekombinan human tiroit sitümölan hormon (rhTSH) ile sitümöle RAI tedavisi sonrasında görülür, etyolojik faktör olarak TSH yada RAI yi ayırt etmek zordur (4,5).

Tablo 2. Radyoaktif iyot tedavisi ile ilişkili yan etkilerin olduğu doku, organ ve sistemler (4-6,43)

Saç	Paratiroid
Beyin ve Spinal Kord	Pulmoner Sistem
Göz	GIS
Tükürük Bezleri	Üriner Sistem
Tat Ve Koku Duyusu	Kemik İliği
Fasiyal Sinir	Fertilite
Vokal Kord	Neoplazmlar
Tiroit	

Göz; gözde RIT in 3 çok önemli yan etkisi vardır. Bunlar 1) lakrimal bezin inflamasyonu, 2) lakrimal kanalın obstrüksiyonu ve 3) konjektivittir.

Lakrimal bezin inflamasyon mekanizması tükürük bezlerinin sialoadenit mekanizması ile benzer. RAI lakrimal glanda akümüle olur, dokuda inflamasyon olur ve gözyaşı salgısı azalır Klinik durum kseroftalmidir (kuru göz). Tipik olarak başlangıç semptomları şişlik, ağrı, göz yaşı yapımında azalma olup, sonuç olarak kuru göz oluşur. Kümülatif RAI dozu ile kseroftalmi arasında bağlantı bulunamamıştır (5). Lakrimal kanalda obstrüksiyonun mekanizması radyasyona maruz kalan kanal çeperindeki hücreler etkilenir nasal kanala drenajı bozulur. inflamasyon, fibrozis ve daralma oluşmasıdır. RAI uygulandıktan sonra ilk 4 saatte her iki gözden gözyaşından RAI nin %0.01'i sekrete edilir. Klinik durum epiforadır (göz yaşının dışarı akması). epiforanın mekanizması gözyaşının nazal kaviteye drenajında yetmezliktir (5).

Konjektivitin mekanizması tam anlaşılmamış olup, en olası ihtimal gözyaşı kalitesi ve kantitesinin değişmesidir. Konjektivitte tipik olarak eritem ve ağrı vardır. RAI uygulamasına bağlı nazolakrimal bez ve duktusların harabiyeti kesin olarak ispatlanamamıştır. Kseroftalmi ile ilgili kabul edilen nasolakrimal kanal obstrüksiyonu ve konjektivit hekim ve hastanın farkında olduğu en belirgin ve en önemli bulgulardır (5,6).

Tat ve koku duyusu; RAI sonrasında koku kaybı, tat kaybı, metalik tat ve kimyasal tat gibi tat ve koku değişiklikleri tanımlanmıştır. Genellikle bu hastalarda tükürükte Na-Cl iyon absorpsiyon yetersizliğine bağlı sekonder tuzlu tat izlenebilir. Tat ya da kokuda değişiklik veya kayıp RAI verdikten sonra en erken 24 saat içinde rapor edilmiştir. Bununla beraber hastalarda 4 ile 52. haftada izlenen geçici tat değişiklikleride bildirilmiştir (4,5). Burunda ağrı ve epistaksis RAI ye bağlı görülen nadir yan etkilerdir. Burun çeperindeki mukoza hücrelerinde RAI akümüle olur. Bu akümüleşme burunda belirgindir tüm vücut taramada sıklıkla nazal akümüleşme izlenir (5,6).

Fasiyal sinir; transient fasiyal sinir paralizi nadiren RIT ile ilişkilidir. Sinir parotis bezi içinden geçer radyasyon sialoadenitisine sekonder olarak bezde şişme olur buna bağlı sinirde paralizi ve iskemi oluşur. Sialoadenitisteki düzelme sonrasında paralizi düzelir (5).

Tiroit bezi; radyasyon tiroiditi postablasyonda özellikle geniş benin tiroit remnatı olup (boyun uptaki $>10\%$), 2.8-3.7 GBq ($\geq 75-100$ mCi) uygulananlarda, 50000 rad doza maruz kalındığında gelişir. Postablasyondan 2-4 gün sonra boyun ve kulak ağrısı, disfaji, ağrılı yutma, tiroit hassasiyeti, entübasyon gerektiren havayolu bulguları başlayabilir. Total ya da nearly total tiroidektomi (boyun uptaki $<5\%$) yapılan hastalarda radyasyon tiroiditi nadir görülür. Hafif semptomlar sıklıkla analjeziklerle geçerken ağrılı radyasyon tiroiditisinde ve ağrısız boyun ödeminde oral prednizon başlangıçta günlük 30-60 mg 3-5 gün gün uygulanır kademeli olarak arttırılıp ile 7-10 gün izlenir (4,5). DTK'da RIT sonrasında tirotoksikoz gösterilmiştir (5).

Vokal kord; I^{131} uygulanan hastalarda tiroit dokusundaki şişliğe bağlı laringeal sinir basısı ve disfonksiyonu görülebilir (4,5).

Pulmoner sistem; İyi differansiye tiroit kanserlerinin pulmoner metastazlarında RAI tedavisinin ciddi komplikasyonu akut radyasyon pnömonitis ve pulmoner fibrozisdir. nadir görülür (4,5).

Gastrointestinal yan etkiler; I^{131} oral alındığında mide ve ince barsaklarda hızla absorbe olur sistemik sirkülasyona katılır aktif mide mukozasından konsantre ve sekrete olur. Mideye direk verilen RAI dozu 30 mCi nin altında olduğunda midede hiçbir bulgu vermez. Radyasyon gastritine bağlı bulantı ve mide ağrısı sıklıkla RIT'den hemen sonra ortaya çıkar ve birkaç günde geçer (4,5).

Üriner sistem; yüksek doz RAI uygulaması sonrası sistit oluşumu bildirilmiştir (5)

Kemik iliği; Kemik iliği supresyonu, aplastik anemi, lösemi RIT'in en önemli yan etkileridir (5,6).

Fertilite; RAI hamile ve süt veren annede kesinlikle uygulanmaz. Erkeklerde uygulanan RIT dozu ile doğru orantılı olarak spermatogenezin bozulduğu izlenmiştir. Bozukluk geçicidir, ancak tekrarlanan RIT sonucunda kalıcı olabilir. Premenepozal kadınların 30% 'unda RIT verildikten bir yıl içinde geçici ovaryal yetmezlik gelişebilir Özellikle yaşlı premenapozal kadınlarda menepozun erken başladığı gözlenir. Abortus artışı RIT uygulandıktan sonraki bir yıl içinde oluşabilir. Bu yüzden I^{131} tedavisi gören doğurganlık çağındaki kadınlara RIT uygulanmasından 1 yıl sonra hamile kalma şansı tanınabilir (4,5).

Neoplazmlar; yüksek kümülatif dozda RIT uygulandığında veya eksternal radyoterapi ile birlikte uygulandığında miyelositer lösemi insidansı artar. Aslında kümülatif doza ait bir üst sınır yoktur. 2000 mCi hatta daha fazla dozlarda bile herhangi bir yan etki oluşmayabilir. Yinede lösemik yan etki dikkate alınarak kümülatif dozları çocuklarda 500 mCi, yetişkinlerde 700 mCi nin altında tutmakta yarar vardır 600-800 mCi'ye çıkıldığında tedaviler arasına 12

aylık dönemler konmalıdır. Bunun dışında I^{131} 'e bağlı solid tümör insidansında tek artış kolon kanserlerinde saptanmıştır. Neden olarak da hipotiroidik kişilerde RAI nin barsak lümeninde uzun süre kalışı gösterilmiştir. Tümörde anaplastik değişimde görülebilir ancak bunun tümörün doğasından mı yoksa RAI tedavisinden mi olduğunu söylemek zordur (4,5).

RADYASYONUN TÜKÜRÜK BEZİNE ETKİLERİ

Radyoaktif iyot tükürük bezlerinde birikir. RAI tedavi ve ablasyon sonrası erken ve geç dönemde majör radyasyon dozuyla istenmeyen etki oluşturur bu istenmeyen etkiler sialoadenitis (TB inflamasyonu), kserostomi (kuru ağız), tükürük kanalı obstrüksiyonu ve TB tümörü oluşumudur (5,21,44,45).

Parotis bezleri dominant olarak seröz hücreler içerir ve tükürük salgısı seröz sekresyondur. SM bez miks hücre içerir ve onun dominant tükürük salgısı musinözdür. SL bezlerde mix hücreler vardır tükürük yapımına katkısı azdır. Asıl tükürüğün vizkozitesini sağlar. Radyasyon sialoadenitisinde parotis bezi SM ve SL e göre çok daha fazla etkilenir, RAI seröz hücrelerde müköz hücrelere göre daha yüksek oranda konsantre ettiği varsayılmaktadır. Ancak iyot konsantre etme yeteneğinin SM bezde parotisten daha yüksek olduğunda gösterilmiştir (46). Önemli bir mekanizma tiroit benzer şekilde tükürük kanal hücrelerinde Na-I symporter (NIS) tükürükte iyot taşıyıcıdır. Bununla beraber NIS varlığına rağmen tükürükte RAI birikimi TSH seviyesi ve tiroit fonksiyonlarından etkilenmez (5). Akut radyasyon sialoadenitisi oldukça sık rapor edilen yan etkidir. İnsidans %10 ile %67 arasında değişir. Bu değişkenlik multifaktöriyeldir (5).

Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Tükürük Bezinde Oluşan Erken Bulgular

Semptomların ve bulguların aralığı asemptomatik sialoadenitisden aylardır devam eden ağrılı, hasas ve şişmiş TB bulgularına kadar değişebilir. 150 mCi I^{131} 'in altındaki dozlarda muhtemelen hastalar asemptomatik olacaktır. Ama bu sialoadenitisi geçersiz kılmaz. Asemptomatik formdaki sialoadenitisin histopatolojik tanısı zordur buna rağmen sessiz sialoadenitisi takiben kserostomi gelişebilir. Tükürük bezinde şişlik ve hassasiyet olmaksızın 1/3 hastada en azından orta derecede ağrı rapor edilmiştir. Bu ağrı RAI tedavisi sonrasında 6 saat, birkaç gün ya da birkaç hafta sonra başlayabilir. Parotis bezinde bu üç bulgu ortak olabilir bulgular tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Eğer tedavi gerekli olur ise semptomlar hidrasyon, antiinflamatuvar ve analjezikler ile kolayca kontrol edilebilir bazen semptomlar şiddetli ve kronik olur steroid gerekebilir. Eğer süpüratif parotis varsa antibiyotik kullanılır (5,6). Sialoadenitis ve Kserostominin sıklığını ve şiddetini etkileyen faktörler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Sialoadenitis ve kserostominin sıklığını ve şiddetini etkileyen faktörler (5)

-
- Sialoadenitis ve Kserostominin semptom ve bulgularını dikkatlice gözlemlemek
 - RAI tedavisine kişisel cevap
 - Kümülatif RAI dozu
 - RAI tedavisinin sıklığı ve aralığı
 - Tükürük bezlerinin RAI tutulum miktarı
 - Diğer TB hastalıklarının varlığı
 - Kserostomiye neden olan ilaçlar
 - RAI tedavisi sırasında hasta veya hekimin tükürük bezlerinin radyasyona maruz kalması azaltmak için alınan önlemler.
-

RAI: Radyoaktif iyot, **TB:** Tükürük bezi.

RAI Tedavisi Sonrası Tükürük Bezinde Oluşan Geç Bulgular

Obstruksiyon; akut radyasyon sialoadenitisinin semptomları erken dönemde bulgu vermesine rağmen bazı hastalarda yeni veya farklı ağrı, hassasiyet ve şişlik gibi RAI tedavisinden 1–12 ay sonra bulgular görülebilir. Yememin süreci, veya sadece iştah açıcı yiyeceklerin görünüşü çoğunlukla, saatlere dakikaların içinde bu bulgulara neden olabilir. Patogenez akut radyasyon sialoadenitisinden farklıdır tükürük kanallarında daralma, buna sekonder skarlaşma ve tükürük kalitesinde ve kantitesinde değişiklik oluşur. Normal tükürük ile duktal daralma ve akut parsiyel obstruksiyon olabilir. Tükürük akışında azalma ve kalınlaşma, mukus çökmesi ve plak oluşumu obstruksiyona neden olabilir. Yinede pathogenez muhtemelen tükürük akışında azalma ve duktusun daralmasıdır (5).

Kserostomi; kserostomi radyasyon sialoadenitisinin önemli bir komplikasyonudur. Kuru ağza ek olarak, kuru yiyecekleri yemekte rahatsızlık, tat duyusunda azalma, mukus, üretiminde ve vizkositesinde azalma, sabah balgamı ve mukozal ülserleşme artar. Xerestomi sıklığı %2 ile %55 arasında değişir sıklık ve şiddetindeki etkenler multifaktöryeldir. Eğer kserostomi, meydana gelirse, RIT sonrasında birkaç haftanın içinde başlayabilir ve genellikle, 3 ay içinde oluşur. Bu durumun 1 yıldan fazla devam etmesi nadirdir fakat %4.4-7 oranında görülebilir. Xerestomi sürekli olabilir. Sialoadenitisin erken klinik gösteriminde xerestomi ile belirgin bir ilişkisi gösterilememiştir (5). Radyasyon sialoadenitine bağlı meydana gelen histopatolojik değişiklikler Tablo 4’de verilmiştir.

Evre I’de seröz bez asinilerinde anlamlı ödem ve vakuolizasyon ile karakterizedir. Bazı alanlarda asinilerde ılımlı atrofi bulunur. Periduktal alanda az miktarda lenfosit infiltrasyonu bulunabilir. Bu da ılımlı fibrozisi gösterir.

Evre II’de asinilerdeki atrofi sonucu belirgin parankim azalması olur. Duktuslarda ektasi yanı sıra ılımlı düzeyde duktular proliferasyon bulunur. Genişlemiş duktus lümenleri

mukus (sekret) ile doludur. Periduktal alanda ılımlı fibrozis ve belirgin lenfosit infiltrasyonu vardır. Yer yer interstisyel lipomatozis yerleşir. Damarlar az miktarda sklerotik değişiklikler gösterir.

Tablo 4. Radyasyon sialadenitis ve aşamaları (47)

Patolojik Özellikler	Evre		
	1	2	3
Bez Asinileri			
-Ödem	+	+	-
-Vakuolizasyon	+	+	-
-Atrofi	+	+	+++
Tükürük atım sistemi(duktuslar)			
-Ektazi	+	+	++
-Skumöz Metaplazi	-	+	++
-Goblet hücre Metaplazisi (şarap kadehi metaplazisi)	+	+	++
-Duktal proliferasyon	-	+	++
İnterstisyel alan			
-Periduktal Fibrozis	+	+	++
-Periduktal Skleroz	-	-	++
-Periduktal Lenfosit İnfiltrasyonu	+	+	++
-Periduktal Mukus Kaçağı	-	+	+
-Mukus garnülomu	-	+	+
-Lipomatozis	+	+	+
Damar Sistemi			
-Skleroz	-	+	++
-Stenoz	-	+	+
Tükürük Bezi Sirozu	-	+	++

Evre III'de parankimde belirgin azalma vardır. Periduktal alanda yaygın lenfosit infiltrasyonu görülür. Duktus genişlemeleri yanı sıra çok sayıda duktuler proliferasyon gösterilebilir. duktus epitelinde goblet hücre metaplazisi ve skuamöz metaplazi ortaya çıkar. Bunlara ek olarak duktus içinde mukusun artması ile bazı alanlarda duktus dışına mukus kaçağı olur ve bu da mukus granülomuna yol açar. Lobüllerde interstisyel skleroz giderek artar ve sonuçta TB sirozu oluşur. Damarlardaki intima proliferasyonu sonucu damar stenozu oluşur

Stomatit: Stomatit nadirdir, fakat oluştuğunda çok ağrılıdır. Mekanizması belirgin değildir. Eğer şiddetli ise deksametazon iksir gargarası veya lidokain, difehenhidramin, alüminyum ve magnezyum hidroksidestir içeren ağız gargaraları kullanılır (5).

Radyasyon Sialoadenitis ve sonuçlarını azaltmak için uygulanan yaklaşımlar Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Radyasyon Sialoadenitis ve onun sonuçlarını azaltmak için yaklaşımlar (5)

Ablasyon ncesi
1) Ablasyon ncesi tükürük bezlerinin değerlendirilmesi ve tedavi öncesi radyoiyot tüm vücut sintigrafisi
2) Hastaların eğitilmesi
3) nleyici tedbirleri almada hastaların katılımı
4) Hidrasyon
5) Antikolinerjik ilaç almama
6) Amifostin
7) Reserpine
Ablasyon Sonrası Acil Yapılanlar
1) Hidrasyon
2) şeker
3) Limon suyu
4) Masaj
5) RAI uygulandıktan sonra ilk gece boyunca ve gün içinde aralıklı olarak şeker, masaj ve hidrasyonun tekrarlanması
Ablasyon Sonrası
1) Antiinflamatuvar ajanlar
2) Steroidler

RAI: Radyoaktif iyot.

RADYOPROTEKTİF ETKİLİ AJANLAR

1949 yılından günümüze değin birçok araştırmacı çeşitli kimyasal bileşiklerin radyasyon hasarına karşı koruyucu etkileri üzerinde çalışmaktadır. Deney hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre söz konusu ajanlar, ölümcül dozda radyasyona maruziyet öncesinde verildiğinde mortalitede düşüş sağlayabilmektedir. Bu koruyucu etkinlik insanlarda radyasyondan kaynaklanan hasarın azaltılabilmesi ve RT nin yan etkilerine karşı profilaktik tedavi seçeneği sunması bakımından umut vaat etmektedir (7). Düşük dozdaki iyonizan radyasyonun canlılarda oluşturacağı sağlık sorunlarının çeşitliliği ve boyutları hususunda

gerçekçi bir tahminde bulunulamayışı esas olarak çevre koşulları, diyet ve canlılar arasındaki biyolojik değişkenlik gibi bir takım faktörlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, alınan total radyasyon dozu, her bir seansta alınan doz ve maruziyet süresinin uzaması, lineer enerji transferi, organizmanın ortaya koyduğu savunma mekanizmaları, protoonkogen aktivasyonuna yol açabilecek eş zamanlı alınan kimyasal karsinogenler ve diğer toksinler ile eşlik eden daha pek çok faktörün varlığı da, iyonizan radyasyonla ilişkili hasarlar hakkında sağlıklı bir öngöründe bulunulmasını güçleştirmektedir (7,48,49).

İyonizan radyasyon, etkileşime girdiği yüzeylerde iyonların serbestleşmesine yol açmak suretiyle bir takım kimyasal değişiklikleri uyandırabilme özelliğine sahip bir elektromanyetik dalga ya da partikül olarak tanımlanabilir. Bu değişiklikler günler ya da haftalar içinde hücre hasarına veya organizmanın ölümüne yol açabilecek bir metabolik düzensizliği tetikler. Radyasyon hasarı hedef moleküller ile doğrudan bir etkileşim neticesinde ya da dolaylı olarak başlıca su moleküllerinden türeyen aktif kimyasal ve farmakolojik elementlere bağlı olarak gelişebilir. Radyasyon absorbe edildikten sonra atomların yapısındaki elektronları ve doku moleküllerini etkiler. Bu süreç pozitif yüklü iyonların oluşumuyla sonlanır. Ancak biyolojik açıdan hücre düzeyinde gelişen en önemli değişiklik, serbest radikaller olarak bilinen, yörüngelerinden birinde eşlenmemiş elektron taşıyan moleküllerin açığa çıkmasıdır (7,49).

Radyoprotektif etki mekanizmaları, serbest radikal ürünlerinin etkisizleştirilmesi, hedef moleküllere hidrojen atomu bağlanması, karışık disülfid bileşiklerinin oluşumu, hücre bölünmesinin yavaşlatılması ve dokularda hipoksi gelişiminin uyarılması şeklinde tanımlanır. Radyoprotektif ajanlar Tablo 6 da verilmiş olup başlıca 4 grupta incelenirler: bunlar tiyol bileşikler, diğer sülfür bileşikler, anestezik ilaçlar, analjezikler ve trankilizanlar gibi farmakolojik ajanlar ve WR-1065, WR-2721, vitamin C ve E ve glutatyon gibi diğer radyoprotektif etkili bileşiklerdir (7). Klinikte kullanılan amifostin E vitamini ve karnitin bizim çalışmamızda kullanılan sitoprotektif ajanlar olduğundan aşağıda ayrıntılı şekilde açıklanmışlardır.

Amifostin

Amifostin (S-(N-(3-aminopropil)-2-aminoetiyol) sisteamin benzeri bir moleküldür. Soğuk savaş döneminde ABD ordusuna bağlı Walter Reed Ordu Araştırma Enstitüsü tarafından yürütülen ve askerleri cephedeki nükleer silah kaynaklı radyasyondan korumak amacını taşıyan çalışmaların ürünüdür. Bu program tarafından geliştirilen ve tiyol içeren bileşikler Walter Reed'in kısaltılmasıyla "WR" ön eki ile tanımlanmışlardır. Öngörülen amaçla kullanıma uygun olmadığı anlaşıldıktan sonra amifostin tıbbi araştırmalar için kullanılmış, RT ve KT'ye bağlı normal doku hasarlarının önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür (50,51).

Tablo 6. Radyasyon hasarını azaltmak amacıyla kullanılan radioprotektif etkili ajanlar (7,48)

Tiyol bileşikleri	SH içeren bileşikler	Farmakolojik ajanlar	Diğer radioprotektifler
Sistein	Tioüreler	Alkol	Siyanid
Sisteamin	Tiourasil	Analjezikler	ATP gibi nükleik asid türevleri
Sistamin	Ditiokarbamat	Trankilizanlar (Rezerpin)	Sodyum fluoroasetat
2-aminoetiliso-tiouronium bromid / hidrobromid	Tiazolinler	Kolinomimetikler	Paraaminopropiofenon
2-merkaptetilguanidin	Sulfoksidler	Sempatomimetikler	Melittin ve diğer arı zehiri bileşenleri
	Sulfonlar	Dopamin	Endotoksinler
		Histamin	Adenozin
		Serotonin	cAMP
		Hormonlar	Antibiyotikler
		Kolşisin	Lipidler
		Ca kanal blokörleri	Eritropoetin
		Probukol	Karbonmonoksit
		E vitamini	Hidroklorik merkaptetilamin
		L-Karnitin	WR-638
			WR-2721
			WR-44923
			Polisakkaridler (Glukan, Mannuronan)
			Asemanan
			Bestatin

ATP: Adenozin trifosfat, **cAMP:** Siklik Adenozin monofosfat, **WR:** Walter reed.

Amifostin, organik tiyofosfat olan sisteamin analogu bir ön ilaçtır. Yapısındaki fosfor, amifostini inaktif formda tutarken, sülfür Serbest radikal (SR) temizleyici özellik kazandırır. İnaktif bir ön ilaç olan amifostin WR-2721 olarak ta bilinir. Amifostin, plazma endotelinin bulunduğu tüm dokularda membran bağımlı enzim olan alkalen fosfatase sayesinde defosforilasyona uğrayarak aktif forma geçmektedir. Aktif ve en önemli metaboliti olan WR-1065 inorganik bir fosfat olup hücre içine girdikten sonra, yine SR temizleyici özelliği olan metabolitlerine dönüşmektedir. WR-1065'in oksidasyonu ile en

fazla oluşan metabolit WR-33278 (simetrik disülfid) olup, az miktarda mikst disülfidler de oluşmaktadır (50,52).

Tiyol bağlı bileşiklerin normal dokularda radyasyona karşı protektif etkisi 40 yılı aşkın zamandır bilinmektedir. Amifostin yaklaşık 20 yıldır bilinen yeni sınıf sitoprotektif ajandır. Fare, sıçan, kobay, köpekler ve maymunlarda yapılan prelinik çalışmalarda letal doz radyasyondan Amifostinin koruyucu etkisi gösterilmiştir (53,54). Amifostin radyasyonun etkinliğini tümör dokusunda azaltmadığı halde normal dokuda azaltır bu sayede amifostin kullanımı ile RT'nin tümör üzerindeki etkisi azaltılmadan istenen tümör kontrolü sağlanmış olur (55).

Amifostin uygulandıktan 30 dk sonra tükürük bezleri, karaciğer, böbrekler, kalp ve kemik iliği gibi normal dokulara geçer bu dokularda tümör dokusundan 100 kat daha fazla tutulduğu gösterilmiştir. Amifostinin TB parankimindeki yarı ömrü 24 saatten den fazladır.

Biodistribution çalışmaları Amifostine ve metabolitlerinin tükürük bezinde bulunduğunu göstermiştir. Ancak tiroit dokusunda birikimi önemsiz olarak göstermektedir bunun mekanizması amifostinin seçici protektif etkisinden kaynaklanmaktadır. Normal dokularda ayrıcalıklı olarak hızlı tutulum gösterirken tümör dokularında önemsenmiyecek düzeyde yavaş tutulum göstermektedir. Bu seçicilik farklı pH ve alkalin fosfataz ve kapiler endotel düzeyinden kaynaklanır. Tümör dokusu ile karşılaştırıldığında normal dokuda daha yüksektir (53,54).

Serbest tiyol olan WR-1065'in normal hücreyi sitotoksik tedavilerin etkilerinden koruması çeşitli mekanizmalar ile açıklanmıştır. Serbest tiyol, intrasellüler ortamda direkt olarak alkileyici ajanların veya sisplatinin aktif ürününe bağlandığı gibi, hasarlı hedef moleküllere de H^+ vererek hücresel koruma sağlar. Yapısındaki SH atomu sayesinde, KT ajanları ve RT tarafından oluşturulan SR'ler ortadan kaldırılmadığında meydana gelen ve DNA hasarına yol açan, reaktif nükleofilleri yok eder (50). Selektif olarak normal dokuları koruma özelliği, normal dokularda tümör hücrelerinden daha çok WR-1065 akümülyasyonunun olmasına bağlıdır (50). Amifostin tükürük bezlerinde belirgin olarak akümüle olur (51,53).

Farmokokinetik çalışmalar, hastalarda amifostinin plazma kompartmanından hızla temizlendiğini göstermiştir. İnsanlarda İV verilmesini takiben ilk 6 dakikada amifostinin %90'ı metabolize olur. Yapılan çalışmalarda amifostinin α yarı ömrü (dağılım yarı ömrü) <1 dakika; β yarı ömrü (eliminasyon yarı ömrü) = 8.8 dakika olarak saptanmıştır. WR-1065 metaboliti enjeksiyondan 10-30 dakika sonra pik düzeyine ulaşır (50,52). Bu nedenle, normal dokuların sitoproteksiyonunda optimum yarar sağlanabilmesi için RT ya da KT uygulamasından 20-30 dakika önce amifostin uygulanması gerektiği belirlenmiştir (52). Faz II çalışmalar ile amifostinin tolerabl doz aralığı $740-910 \text{ mg/m}^2$ olarak saptanmıştır (52).

Amifostin tarafından korunduğu bilinen normal dokular böbrek, akciğer, yemek borusu, periferik sinirler, kemik iliği, ince bağırsak, kalın bağırsak, immün sistem, tükürük bezleri, ağız mukozası, kalp, genetik materyal ve testistir. Amifostinin genişletilmiş klinik kullanım profilleri de radyoproteksiyon, kemoproteksiyon, tümör sensitizasyonu, kemik iliği stimülasyonu, radyoprevensiyon ve kemoprevensiyondur (50,53,55,56).

Amifostin genel olarak iyi tolere edilir, fakat doz bağımlı kısa süreli geçici yan etkiler olabilir. Bunlar hipotansiyon, bulantı, kusma, hıçkırık, somnolans, infüzyon sırasında metalik tat ve nadiren allerjik reaksiyonlardır (cilt döküntüsü, ateş ve anafilaktik şok). Klinik anlamlı yan etki çoğunlukla hipotansiyondur. Hastaların %60'ında geçici hipotansiyon oluşmaktadır, fakat tedaviye ara verilecek oranda hipotansiyon oluşturmaları nadirdir (<%5). Bulantı, kusma gibi semptomlar, amifostin öncesi antiemetik rejimlerin uygulanması ile önlenabilir. Geçici hipokalsemi paratiroid hormon sekresyonunun inhibisyonuna bağlıdır ve amifostin tedavisinin nadir görülen bir komplikasyonudur (52).

Çalışmalar subkutan (SC) uygulamada İV uygulamaya göre bulantı, kusma ve hipotansiyon insidansında azalma olduğunu, ateş ve kutanöz reaksiyonların insidansında ise artış olduğunu göstermiştir (52).

L-Karnitin

Karnitin (beta-hidroksi-gama-trimethylaminobutyric asit) önemli hücre içi fonksiyonları olan suda çözünen nötral bir bileşiktir (57). Karnitinin fizyolojik formu L(-) izomeri yani levokarnitindir (58). "Propiyonil-L-karnitin" (PLK) ve "asetil-L-karnitin" (ALK), L-karnitinin kısa zincirli esterleridir (59). L-karnitinin İntrasellüler önemli fonksiyonları şunlarıdır (57):

1. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından içeri transferini gerçekleştirerek mitokondrial yağ asidi oksidasyonunda kofaktör olarak yer alır.
2. Dallı-zincirli α -keto asit oksidasyonunu kolaylaştırır.
3. Karaciğerde, β -oksidasyon ile kısa zincirli hale gelmiş açıl kısmının peroksizomların dışına çıkarılmasını sağlar.
4. Memeli hücrelerinde, açıl-CoA/CoA sülfidril oranını ayarlar.
5. Akut metabolik kriz sırasındaki esterifikasyon nedeniyle büyük miktarda artabilen ve potansiyel toksik olan açıl-CoA metabolitlerini yakalar

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin dokularda enerji substratı olarak kullanılması için gerekli bir amin bileşiğidir. Bilindiği gibi memelilerdeki yağ asidi, iskelet ve kalp adalesi gibi pek çok sistem için Primer enerji kaynağıdır. Yağ asitlerinin mitokondriyal membran içine girişini kolaylaştırarak enerji temininde oldukça önemli bir görev üstlenen karnitin; karbonhidrat metabolizmasında, hücre membran stabilizasyonunda, kas kontraktibilitesinde ve kalp fonksiyonlarında da etkilidir (58). Karnitinin yaklaşık olarak %75'i besinlerden, %25'i endojen olarak sentezlenir . Diyetteki başlıca kaynakları et ve süt ürünleridir. İn vivo olarak

lizinin ve metiyoninin esansiyel aminoasitlerinden sentezlenir. Ancak dokulardaki konsantrasyonu besinle alınan miktara bağılı olarak değişir. Sağlıklı bireylerdeki plazmadaki serbest karnitin düzeyi 40 µmol/L'dir. Toplam vücut karnitinin %90'ından fazlası iskelet kasında tutulur. Kalan kısımları ise karaciğer, böbrek ve kalp gibi organlardadır. Normal plazma konsantrasyonunda, filtre edilen karnitinin %90'dan fazlası böbrek tarafından reabsorbe edilir. Anlamalı metabolik degradasyona uğramaz (57,58). L-karnitin plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerülden serbest filtrasyona uğrar. Ancak %99'u tübüler reabsorpsiyona uğradığından, sağlıklı bireylerdeki renal klirensi 1-3 mL/dak civarındadır (58).

İnsanlarda yüksek dozda karnitin alımına bağılı toksisite bildirilmemiştir. Hayvanlarda ise letal doz (LD50) 19.2 g/kg'dır. Doz çalışmaları ile bir seferde 2 g'dan fazla verilmesinin kan konsantrasyonunu değiştirmedeği gösterilmiştir. Karnitin ile yapılan proteksiyon amaçlı çalışmalarda, 100-300 mg/kg/gün doz aralığı kullanılmıştır (60).

Uzun süreli diyaliz uygulamalarından sonra plazma ve doku karnitin düzeylerinin anlamalı ölçüde azaldığı bugün çok iyi bilinmektedir. Bunun temel nedeninin karnitinin diyalizle uzaklaştırılması olduğu da açıktır. Gerçekten de hemodiyalizle birlikte plazma L-karnitin düzeyi %75 civarında azalmaktadır. Bu amaçla diyaliz uygulanan hastalarda hastaların günlük aktivitelerini normal olarak sürdürebilmeleri için uygulanan tedavi protokolünde karnitin yer almaktadır. Hemodiyaliz hastalarında karnitinin verilmesinin diyaliz sırasında hipotansiyonu azalttığı, miyokardı koruduğu, anemi oluşumunu engellediği, kas gücü ve egzersiz kapasitesini olumlu etkilediği bildirilmektedir (58).

Karnitin ve esterlerinin birçok farmakolojik etkilerinin yanında terapötik yararları da gösterilmiştir. Örneğin SR'leri temizleme özellikleri sayesinde, ATP yapımında artış ve mitokondrial fonksiyonlarda düzelme yaptıkları gözlenmiştir (61). ALK bleomisine karşı akciğer dokusunda koruyucu etkiye sahiptir (59). RT nin geç nefrotoksik etkisine karşı LK nin belirgin radyoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (62). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada RT ile birlikte LK uygulandığında LK nin karaciğer enzim aktivitelerindeki değişimleri onardığı ve membran permeabilitesini koruduğu bildirilmiştir (63). Başka bir çalışmada kranial RT uygulanan sıçanlarda iyonize radyasyonun indüklediği kataraktan LK'nin lensi koruduğunu saptamışlardır (64).

L-karnitinin pekçok dokuda antiperoksidatif etkisi olduğu bulunmuştur. LK hücreleri peroksidatif stresten birkaç farklı mekanizma ile korur. LK, Ksantin ve ksantin oksidaz sistemi ile serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumunu engeller ve hücre zarı hasarını azaltır (59,64). SR yakalama özelliğinden dolayı aynı zamanda antioksidan olarak etki eden karnitinin vejeteryan tarzı beslenme ile eksikliği görülebilir (58).

Hamsterlerde tüm vücut ışınlaması sonuçlarını inceleyen bir çalışmada, anlamalı olarak karaciğer ve plazma malondialdehid (MDA) seviyeleri ile karaciğer glutatyon seviyelerinde azalma olduğu ve bu etkilerin karnitin ile tersine çevrildiği gösterilmiştir. Tüm

vücutta RT uygulanan sıçanlarda, akciğer ve karaciğer dokularında yükselen MDA, plazmada yükselen karaciğer enzimleri ile trigliserid ve kolesterol seviyelerinde karnitin ile anlamlı azalma olduğu da gösterilmiştir. Bu sonuçların ALK'nin antioksidan etkileri sayesinde membran permeabilitesini koruyarak oluşturduğu bildirilmiştir (59).

E Vitamini

E vitamini Evans ve Bishop tarafından hayvanların beslenmesinde ve özellikle üremesinde çok önemli bir diyetel faktör olarak 1922 yılında tanımlanmıştır (65). E vitamini, kimyasal yapı itibarı ile bir tokol olup yağda çözünen önemli bir antioksidandır ve özellikle hücre zarları ve lipoproteinlerde önemli antioksidan işlevler görmektedir. İyonize radyasyonun oluşturduğu hücresel hasarı azaltmada potansiyel antioksidanlar 50 yıldan fazladır hayvan modellerinde çalışılmaktadır. Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar göstermiştir ki E vitamini ve selenyum bileşikleri gibi antioksidan besinler radyasyonun ölümcül ve diğer etkilerine karşı koruyucudur. Fakat bu etki sentetik radyoprotektörlere göre daha düşük derecededir (48,60,66).

E Vitamininin α tokoferol (T), α tokoferil asetat (TA), α tokoferil nikotinat (TN), α tokoferil süksinat (TS) gibi farklı formları vardır. Bu formların kararlılığı ve çözünürlüğü değişiktir. α -TS doku kültüründe E vitamininin en etkili formudur. Ayrıca E vitamininin doğal formu sentetik formundan daha etkilidir (67). *In vitro* çalışmalar, radyasyon sırasında α tokoferol varlığının eritrosit membranlarının radyosensitivitesini azalttığını ancak radyasyondan sonra verildiğinde etkili olmadığını göstermiştir. Diyetle E vitamini verilmesi radyasyona bağlı immün sistem baskılanmasını belirgin şekilde tersine çevirir (67). Radyasyonun neden olduğu oksidatif hasara karşı E Vitamininin (α tokoferol) koruyucu etkisi *in vitro* gösterilmiştir ve yüksek doz radyasyonla karşılaştırıldığında düşük dozda lipid peroksidasyonunun daha fazla olduğu izlenmiştir (48).

Yapılan bir çalışmada diyetle çok düşük miktarda (diyetin %0.036'sı) E vitamini eklendiğinde radyasyonla tedavi edilen farelerde yaşam süresini uzattığı raporlanmıştır. Örneğin Co-60 da 7.5 Gy ve 0.4 Gy/dk dozda RT uygulandığında E vitamini ile desteklenmiş diyet verilen fareler tümüyle yaşarken minimal E vitamini verilenlerin sadece %10'unun yaşadığı izlenmiştir (48). Farelerde yapılan bir çalışmada diyetle E vitamini eklenmesi ile enjektabil E vitamini formlarının kullanımı (α tokoferol) karşılaştırıldığında enjektabil E vitamini formu kullanılanlarda RT den sonra yaşam süresinde belirgin düzelme izlenmiştir. RT'den 1 saat önce veya RT verildikten 15 dk sonra SC E vitamini enjekte edildiğinde RT sonrası yaşam süresi 30 gün arttırmıştır (48). E vitamini ip uygulandığında hücresel ve humoral immünütede artış izlenmiş buda radyoprotektif etkisini göstermiştir (48). Suda eriyen E vitaminin farelerde amifostine göre radyoprotektif etkisinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (48).

E vitaminin ölüme karşı koruyuculuğuna ilave olarak diğer radyoprotektif etkileride hayvanlarda ortaya çıkarılmıştır. Fizyolojik hasardan barsakları korur buna rağmen yüksek doz da radyasyon uygulandığında gastrointestinal nedenlere bağlı ölümden koruma sağlamamıştır. Işınlanmış farelerde E vitamini jejunal, ileal, kolonik sıvı emilimini sağlar. E vitamini invitro radyasyona bağlı transformasyonu inhibe eder (48).

Ramos ve ark. (68)'nin çalışmasında baş ve boyun bölgesine RT uygulanan sıçanlarda EVİT 360 mg/kg oral RT'den 24, 48, 72 saat önce verilmiş RT uygulandıktan 30 gün sonra TB fonksiyonlarını EVİT'in koruduğu izlenmiştir. Bu nedenle, EVİT TB'de potansiyel radioprotektif olarak kabul edilebilir (69).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA GRUBU VE DENEY

Çalışmada ortalama ağırlığı 721 ± 111 gr olan erişkin 40 adet (25 erkek, 15 dişi) kobay kullanıldı. Kobaylar TÜTF Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından sağlandı. Tüm kobaylar, TÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, %55 nem, 22 ± 1 °C sıcaklıkta, 12 saat gece ve 12 saat gündüz ışık periyodu olan ortamda barındırıldı. Standart kobay yemi ve taze meyve ile beslendi. Kobayların başlangıç ve 1. ay tartıları alındı.

Çalışmada 15-18 mCi (555-666 mBq) I^{131} ile kobayda radyoaktif iyot ablasyon modeli uygulandı. Radyoaktif iyota bağlı olarak tükrük bezinde meydana gelen hasarı önlemede amifostin, karnitin ve E vitamininin radioprotektif etkisini belirlemek üzere ablasyon ve taşıyıcı gruplar oluşturuldu. Yüksek doz I^{131} uygulaması öncesi 4mg/kg im Deksametazon ve 0.5 mg/kg iv tropisetron uygulanarak premediasyon yapıldı. Taşıyıcı gruplara eş ve hacimli aynı yoldan olacak şekilde SF uygulandı. Deneyde yer alan kobaylar 8 gruba ayrıldı. RIT uygulamasından 4 hafta sonra radyoaktif iyotun TB de oluşturduğu etkilerin belirlenmesi amacıyla TBS uygulandı ve bir sonraki gün histopatolojik inceleme için anestezi altında dokular çıkartılarak deneklere ötenazi uygulandı.

Bu çalışma protokolü Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (TÜHDYEK) tarafından TÜHDYEK-2008/007 protokolü ile 17.03.2008 tarihinde onaylanmış (Ek 1) ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri birimi tarafından 2008/50 proje protokolü ile desteklenmiştir (Ek 2).

DENEY GRUPLARI

Deneyde yer alan kobaylar 8 gruba ayrılmıştır.

GRUP 1 (n=5); kontrol (SF) = SF 1 ml ip uygulandı.

GRUP 2 (n=6); amifostin (AMİ), tek doz 200 mg/kg ip Amifostin ve radyoaktif iyot uygulamasını modellemek üzere ip yoldan 1 ml SF uygulandı.

GRUP 3 (n=5); l-karnitin (LK), 10 gün süreyle 200 mg/kg ip LK ve radyoaktif iyot uygulamasını modellemek üzere ip yoldan 1 ml SF uygulandı.

GRUP 4 (n=6); E vitamini grubu (EVİT), 10 gün süreyle 40 mg/kg im E vitamini ve radyoaktif iyot uygulamasını modellemek üzere ip yoldan 1 ml SF uygulandı.

GRUP 5 (n=6); radyaktif iyot grubu (RIT). intravenöz damar yolu saphen venden açıldı RAI öncesi 4 mg/kg im Deksametazon ve 0.5 mg/kg iv tropisetron uygulandıktan sonra 15-18 mCi (555-666 mBq) ip RIT uygulandı.

GRUP 6 (n=6); radyaktif iyot+Amifostin (AMİ-RIT) intravenöz damar yolu saphen venden açıldı. RIT uygulanmadan 1 saat önce tek doz 200 mg/kg ip Amifostin uygulandı. RIT öncesi 4mg/kg im Deksametazon ve 0.5 mg/kg iv tropisetron uygulandıktan sonra 15-18 mCi (555-666 mBq) RIT uygulandı.

GRUP 7 (n=6); radyoaktif iyot+L-karnitin (LK-RIT) intravenöz damar yolu saphen venden açıldı. RIT öncesi 4 mg/kg im Deksametazon ve 0.5 mg/kg iv tropisetron uygulandıktan sonra 15-18 mCi (555-666 mBq) RIT uygulandı RIT'den 1 gün önce başlanıp 10 gün süreyle 200 mg/kg ip L-karnitin uygulandı.

GRUP 8 (n=6); radyoaktif iyot+E vit (EVİT-RIT) intravenöz damar yolu saphen venden açıldı. RIT öncesi 4 mg/kg im Deksametazon ve 0.5 mg/kg iv tropisetron uygulandıktan sonra 15-18 mCi (555-666 mBq) RIT uygulandı RIT'den 1 gün önce başlanıp 10 gün süreyle 40 mg/kg im E vitamini verildi

TÜKÜRÜK BEZİ SİNTİGRAFİSİ VE SAYISAL DEĞERLENDİRMESİ

Radyoaktif iyot tedavisi uygulamasından bir ay sonra kobaylara tükürük bezi sintigrafisi çekildi. Kobaylara TB sintigrafisi çekimleri öncesinde 40 mg/kg intramuskuler (im) Ketamin (Ketalar, Pfizer İlaçları Limited Şirketi, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg im Xylazine (Rompun, Bayer Türk Kimya Sanayi. Limited. Şirketi., Türkiye) uygulaması ile anestezi yapıldı. Anestezi sağlandıktan sonra kobaylara 5 mCi (185 mBq) Tc-99m perteknetat ip verilip prone pozisyonda 1.55 zum faktörü kullanılarak 64x64 matriks, bir görüntü / 60 sn olacak şekilde 30 dakikalık dinamik görüntü, düşük enerjili genel amaçlı kolimatör ile gama kamerada (Simens Orbiter) kaydedildi. Görüntülemenin 15. dakikada 10 mg/kg dozda pilokarpin SC verildi. Elde edilen görüntüler bilgisayar aracılığıyla olarak (Medical Imaging Electronics (MIE) 5.0) görsel ve sayısal olarak değerlendirildi.

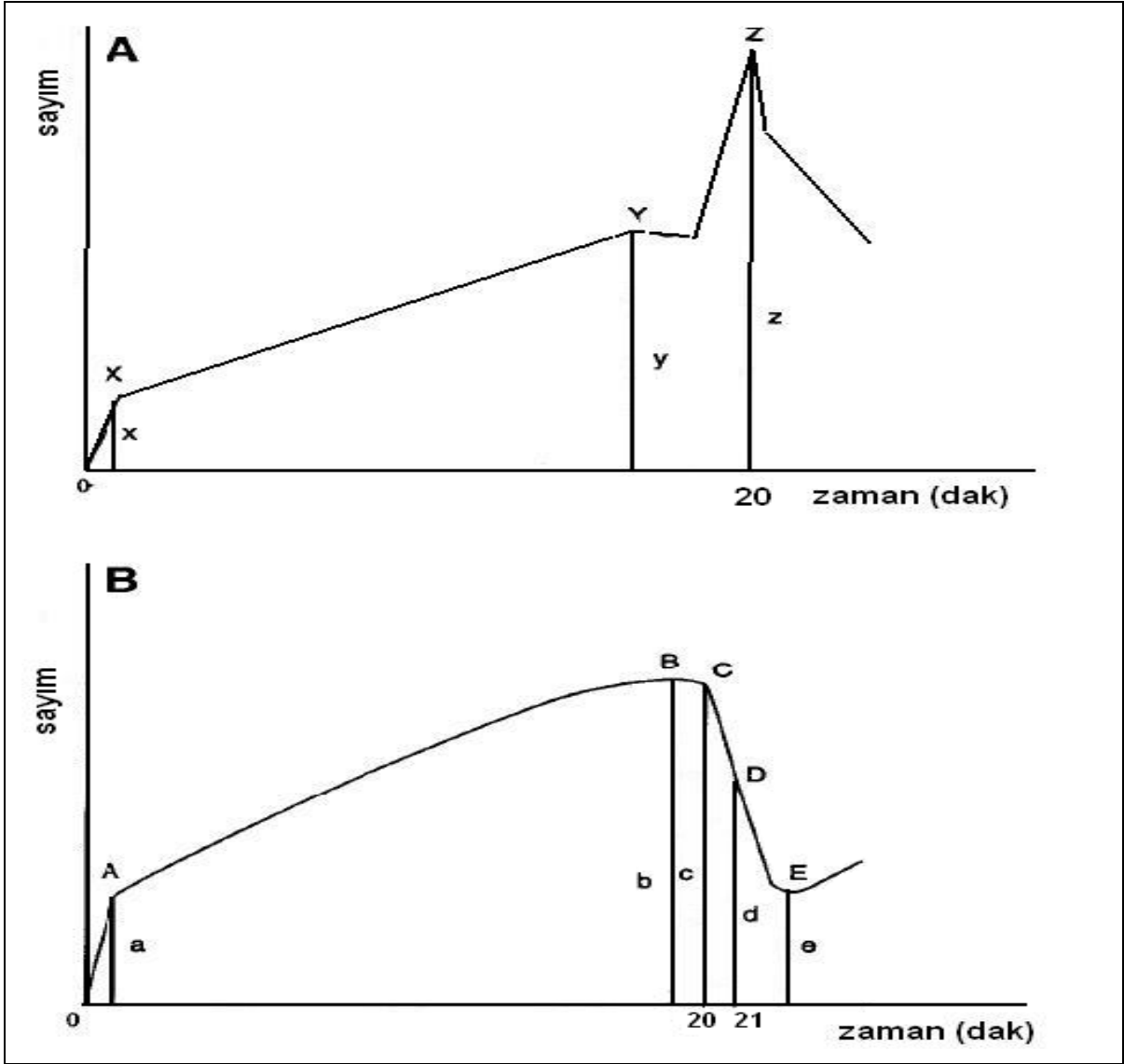
Tükürük bezi sintigrafisinin sayısal değerlendirmesi: Semikantitatif değerlendirmede her grupta yer alan kobayların tükürük bezleri ve ağız üzerine ilgi alanları çizildi ve bu ilgi alanları içeriğinden elde edilen radyofarmasotik tutulumu gama kamera bilgisayar sistemi

aracılığıyla sayısal verilere dönüştürüldü. Elde edilen ağız boşluğu ve TB ine (Şekil 1) ait zaman aktivite eğrilerinden sayım ve zaman parametreleri kullanılarak, sayısal değerlerden Aşağıda verilen indeksler kullanılarak ağız boşluğu ve TB'ye ait indeksler hesaplandı (Tablo 7).

1. Uyarı Öncesi Ağız Aktivitesi İndeksi (UÖAAİ)
2. Uyarı Sonrası Ağız Aktivitesi İndeksi (USAAİ)
3. Vasküler Perfüzyon Piki ve Uyarı Öncesi Maksimum Ağız Aktivite Noktası Arasındaki Zaman Aralığı (ZA)
4. Maksimum Akümüasyon (MA)
5. Maksimum Sekresyon (MS)
6. Sekresyon Hızı (SH)
7. Maksimum Sayımın Saptandığı Noktadaki Zaman (Tmaks)
8. En Düşük Sayım Saptanan Zaman Aralığı (Tmin)

Tablo 7. Tükürük bezi sintigrafisinde indeks hesaplamada kullanılan formüller

İndeksler	Formül
Uyarı Öncesi Ağız Aktivitesi İndeksi	$(y - x)/y * 100 (\%)$
Uyarı Sonrası Ağız Aktivitesi İndeksi	$(z - x)/z * 100 (\%)$
Vasküler Perfüzyon Piki ve Uyarı Öncesi Maksimum Ağız Aktivite Noktası Arasındaki Zaman Aralığı	X ve Y noktaları arasındaki zaman aralığı (dak)
Maksimum Akümüasyon	$(b - a)/b * 100 (\%)$
Maksimum Sekresyon	$(b - e)/b * 100 (\%)$
Sekresyon Hızı	$(c - d)/c * 100 (\%/dk)$
Maksimum Sayımın Saptandığı Noktadaki Zaman	En yüksek aktivite zamanı (B noktası) (dak)
En Düşük Sayım Saptanan Zaman Aralığı	B ve E Noktası Arası Zaman Aralığı (dak). Uyarı ve Sayımın En Düşük Olduğu Dönem Arasındaki Zaman Aralığı



Şekil 1. A- Ağız boşluğuna çizilen ilgi alanlarından elde edilen ve sayısal değerlendirmede kullanılan zaman/aktivite eğrisi, B- Tükürük bezlerine çizilen ilgi alanlarından elde edilen ve sayısal değerlendirmesinde kullanılan zaman/aktivite eğrisi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Parotis ve SM bezlere ait doku örnekleri %10 formalinde fikse edilmiş dokular rutin doku takibine alındı. Parafine gömülen dokulardan elde edilen 4 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen+Eosin boyası ile boyandı. Işık mikroskopunda 4-10-20-40X büyütmelerde histopatolojik inceleme yapıldı. Parotis ve SM bezlerde saptanan değişiklikler Tablo 8'de verilen kriterlere göre değerlendirildi ve uygun puanlamalar yapıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen denek ağırlıkları, hormon düzeyleri ve sintigrafik indekslere ait değerler ortalama ve 1 standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. Histopatolojik evreleme verileri ortalama ve SS, medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası farklılığı değerlendirmek için karşılaştırması amacıyla nonparemetrik veriler için varyans analizi ve iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatiksel hesaplamalar STATISTICA AXA (Sıra No: AXA507C755506FAN3) programı kullanılarak yapıldı.

Tablo 8.Histopatolojik verilerin sayısal değerlendirmesi

Evreleme	0	1	2
Submandibular			
Bez sayısı	Normal	Patolojik	
Bez Yapısı	Normal	Patolojik	
Yağlı doku	Normal	Patolojik	
Nekroz	Yok	Yer yer (+)	Yaygın (++)
Atrofi	Yok	Var	
İltihabi hücre infiltrasyonu	Yok	Var	
Periduktal Fibrozis	Yok	Var	
Damarda fibrin trombları	Yok	Var	
Parotis			
Bez sayısı	Normal	Patolojik	
Bez Yapısı	Normal	Patolojik	
Yağlı doku	Normal	Patolojik	
Periglandular ödem	Yok	(+)	(++)
Nekroz	Yok	(+)	(++)
Atrofi	Yok	Var	
Periduktal İltihabi Hücre	Yok	(+)	(++)
Periduktal Ödem	Yok	Var	
Periasiner iltihabi hücre	Yok	Var	

BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan deneklerin başlangıç ve 1. ay ağırlıkları, 1. ay serbest triiodotironin (T3), serbest tetraiodotironin (T4), Tiroit stimulan hormon (TSH) seviyeleri Tablo 9'da sunulmuştur. Çalışma grubunda yer alan deneklerin başlangıç ağırlıkları benzer olup. Tedavi sonrası 1. ay ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tedavi sonrası ortalama ağırlık değeri en yüksek olan gruplar EVİT-RIT ve kontrol grubu olup en düşük ağırlığa sahip olan gruplar AMİ ve LK grubudur ($p = 0.006$).

Tedavi sonrası T3, T4, TSH değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p = 0.0001$). AMİ, LK, EVİT grubunda T3, T4, TSH ortalama değerleri kontrol grubuna benzer iken RIT, AMİ-RIT, LK-RIT, EVİT-RIT grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktür.

TÜKÜRÜK BEZİ SİNTİGRAFİSİ

Çalışma grubunda yer alan deneklerin 1. ayda TBS çekilmiş ve UÖAAİ, USAAİ ve ZA değerleri Tablo 10'da sunulmuştur. Sintigrafik olarak grupların UÖAAİ ve USAAİ ortalama değerleri benzerlik göstermektedir. Gruplar arasında ZA ortalama değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.03$). Ortalama ZA değerinin en yüksek olduğu grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Gruplar arasında MA ve Tmin değeri benzerlik göstermektedir. Çalışma gruplarının ortalama MS, SH, Tmaks değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır. En yüksek MS, SH ve Tmaks değerine sahip gruplar kontrol ve EVİT grubudur. Çalışma grubunda yer alan deneklerde TBS'de MA, MS, SH, Tmaks ve T min değerleri Tablo 11'de sunulmuştur

Tablo 9. Çalışma grubunun başlangıç ve 1. ay ağırlıkları, 1. ay serbest triiodotironin, serbest tetraiodotironin, tiroit sitümulan hormon seviyeleri

	Başlangıç ağırlık	1. Ay ağırlık	T3	T4	TSH
KONTROL	731±71	850±82	2.73±0.29	1.83±0.12	0.005±0.00
AMİ	659±176	630±191	1.65±1.39	1.07±0.04	0.006±0.001
LK	606±58	621±48	2.22±0.13	1.19±0.08	0.005±0.00
EVİT	710±65	805±80	2.71±0.27	1.80±0.11	0.005±0.00
RIT	666±76	730±120	0.26±0.01	0.025±0.004	0.005±0.00
AMİ-RIT	797±73	891±152	0.26±0.00	0.023±0.00	0.005±0.00
LK-RIT	779±90	781±123	0.26±0.00	0.023±0.00	0.005±0.00
EVİT-RIT	687±114	813±158	0.26±0.00	0.023±0.00	0.009±0.01
p*	>0.05	0.006	0.0001	0.0001	0.001

T3: Serbest triiodotironin, **T4:** Serbest tetraiodotironin, **TSH:** Tiroit sitümulan hormon, **AMİ:** Amifostin, **LK:** L-karnitin, **EVİT:** E vitamini, **RIT:** Radyoaktif iyot, *: Nonparemetrik veriler için varyans analizi ile elde edilen p değeri.

Tablo 10. Çalışma grubunun tükürük bezi sintigrafisinden saptanan ağız boşluğuna ait fonksiyonel indeks değerleri

	UÖAAİ	USAAİ	ZA
KONTROL	33±11	72±4	17±1
AMİ	48±19	79±8	14±1
LK	36±13	69±22	14±1
EVİT	32±10	70±5	16±1
RIT	59±35	81±15	16±1
AMİ-RIT	26±15	65±2	15±1
LK-RIT	36±18	70±13	16±2
EVİT-RIT	51±15	78±6	14±1
p*	>0.05	>0.05	0.03

UÖAAİ:Uyarı Öncesi Ağız Aktivitesi İndeksi, **USAAİ:** Uyarı Sonrası Ağız Aktivitesi İndeksi, **ZA:** Vasküler Perfüzyon Piki ve Uyarı Öncesi Maksimum Ağız Aktivite Noktası Arasındaki Zaman Aralığı, **AMİ:** Amifostin, **LK:** L-Carnitin, **EVİT:** E vitamini, **RIT:** Radyoaktif iyot tedavisi, *: Nonparemetrik veriler için varyans analizi ile elde edilen p değeri.

Radyoaktif iyot tedavi grubunda SM bezde kontrol grubuna göre MS ve SH değerlerinde anlamlı fark izlenmiştir (RMS p=0.03, LMS p=0.02, RSH p=0.04). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LK-RIT grubuna ait SH değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (LSH için p=0.05). Yine kontrol grubu ile kıyaslandığında EVİT-RIT grubunda MS, SH, Tmaks değerleri daha düşüktü (LMS p= 0.03, RMS p=0.05, LSH p=0.05, LTmaks

p=0.03, RTmaks=0.03). AMİ-RIT grubunda RIT grubu ile kıyaslandığında MS ve SH değerlerinin iyi korunduğu ve kontrol grubuna benzerlik gösterdiği saptanmıştır. AMİ-RIT ve LK-RIT grupları sintigrafik parametreler açısından birbirlerine benzerlik göstermektedir. AMİ-RIT grubu EVİT-RIT grubu ile kıyaslandığında UÖAAİ ve USAAİ, değerleri EVİT-RIT grubunda daha yüksek, Tmaks daha düşük değerlere sahipti (UÖAAİ p=0.05, USAAİ p=0.02, Tmaks p=0.05). LK-RIT grubunda kontrol grubuna göre SH değeri daha düşük olarak bulunmuştur (LSH p=0.05). Sintigrafik parametreler açısından LK-RIT EVİT-RIT grupları ve LK-RIT AMİ-RIT gruplarına ait ortalama değerlerin istatistiksel açıdan farklılık göstermediği saptanmıştır. EVİT-RIT grubu değerleri kontrol ve RIT grupları ile karşılaştırıldığında ortalama ZA değerinin ve Tmaks değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Kontrol grubu ile kıyaslandığında; ZA için p=0.03, RTmaks için p=0.03). SM bezin sekretuar kapasitesinin EVİT-RIT grubunda hem RIT hem de kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 11). AMİ grubunda fonksiyonel olarak kontrol grubuna göre fark izlenmemiştir. LK grubunda sintigrafik parametreler kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında Tmaks değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.03).

Tablo 11. Çalışma grubunun tükürük bezi sintigrafisinde saptanan fonksiyonel indeks değerleri

	R-MA	L-MA	R-MS	L-MS	R-SH	L-SH	R-Tmaks	L-Tmaks	R-Tmin	L-Tmin
KONTROL	54±4	52±5	51±6	53±4	37±15	38±14	18±1	18±1	2.7±0.5	2±0.0
AMİ	68±13	62±16	50±1	37±3	47±2	35±1	16±1	16±1	1.5±0.7	1.5±0.8
LK	56±24	57±27	34±15	38±10	15±9	17±9	12±1	12±1	1.6±0.8	1.6±0.8
EVİT	55±5	59±5	56±8	53±4	32±17	37±18	20±1	21±1	2.6±0.7	2±0.7
RIT	57±23	60±23	36±11	39±8	18±5	22±9	17±2	17±1	2.3±0.8	2.2±0.4
AMİ-RİT	41±20	43±20	40±6	38±12	23±13	20±21	16±1	17±1	2±0.1	2±0.1
LK-RİT	52±23	53±25	36±15	38±15	25±14	18±9	17±2	16±1	1.8±0.5	2.2±0.5
EVİT-RİT	61±13	61±14	38±6	37±8	25±7	15±10	15±1	15±1	2±0	2±0.7
p*	>0.05	>0.05	0.02	0.03	0.04	0.05	0.03	0.03	>0.05	>0.05

MA: Maksimum Akümülayon, **MS:** Maksimum Sekresyon, **SH:** Sekresyon Hızı, **Tmaks:** En Yüksek Sayımın Saptandığı Noktadaki Zaman, **Tmin:** Uyarı ve Sayımın En Düşük Olduğu Dönem Arasındaki Zaman Aralığı **R:** Sağ, **L:** Sol, **AMİ:** Amifostin, **LK:** L-karnitin, **EVİT:** E vitamini, **RİT:** Radyoaktif iyot tedavisi, *: Nonparemetrik veriler için varyans analizi ile elde edilen p değeri.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

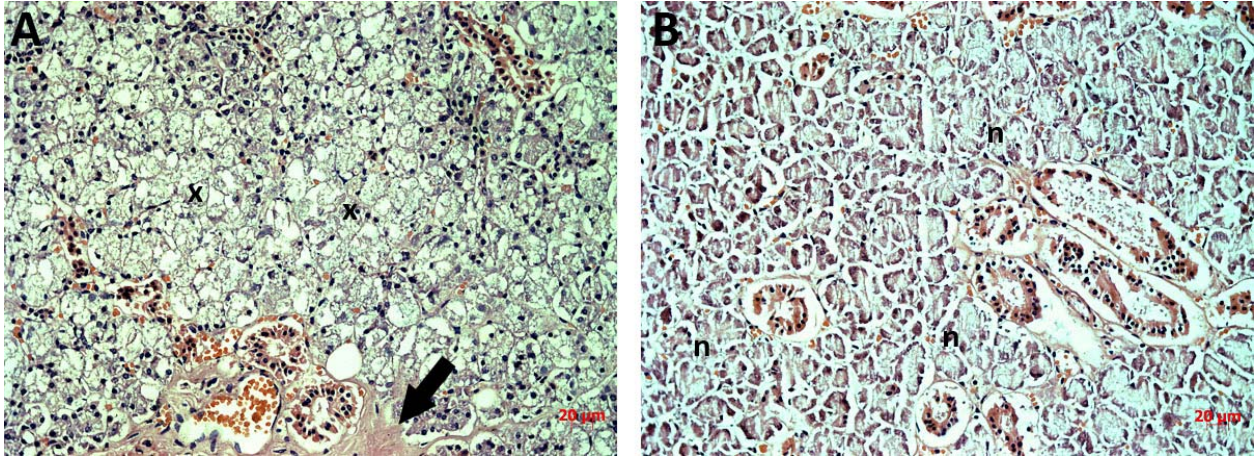
Görsel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda SM ve parotis bez yapısında histopatolojik değerlendirmede patolojik değişiklik izlenmemiştir.

Submandibular ve parotis bezinde izlenene histopatolojik değişiklikler Tablo 12 ve Tablo 13'te sunulmuştur.

Amifostin uygulanan grupta SM bezde bez sayısında belirgin artma, yağ dokusunda azalma saptanmıştır.

Amifostin uygulanan grupta parotiste bezler belirgin artmış, yağ dokusu birkaç lobülde ve tek hücre şeklinde izlenmiştir. LK grubunda SM bezde bezlerde belirgin artma ($p=0.03$) ve birbiri içine açılma izlenmiştir. Parotis bezinde periglandüler ($p=0.003$) ve periduktal (++) ödem izlenmiştir. EVİT grubunda SM ve parotis bez yapısında histopatolojik değerlendirmede patoloji izlenmemiştir.

Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grupta SM bezler kontrol grubuna oranla sayıca artmış, yağlı doku azalmış, bezler birbirinin içine açılmış ve yer yer nekroza uğramıştır. 2 denekte Bezlerin arasına doğru ilerleyen periduktal fibrozis ve 1 denekte damarlardan bazılarında fibrin trombları izlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grupta saptanan histopatolojik değişiklikler: A- Submandibular bezde birbirinin içine açılmış ve yer yer nekroze olmuş bezler (x) ile periduktal fibrozis (ok) (Hematoksilen Eozinx200), B- Parotiste nekroz (n) ve periglandüler ödem.

Parotis bezinde deneklerin yarısında kontrol grubuna göre yağlanma artmış diğer yarısında yağlanma kontrol grubu gibi izlenmiştir. RIT grubundaki tüm deneklerde periglandüler (+/++) fibrozis, 3 denekte nekroz (+/++) ve periduktal lenfoplazmositer iltihabi hücreler(+) izlenmiştir.

Tablo 12. Çalışma gruplarına göre submandibular bezde saptanan histopatolojik değişiklikler

SM	Kontrol	RIT	LK	LK-RIT	AMİ	AMİ-RIT	EVİT	EVİT-RIT	p*
Bez sayısı	0±0**	1±0	1±0	0.50±0.54	1±0	0.50±0.54	0±0	0±0	
	0 (0-0)***	1 (1-1)	1 (1-1)	0.5 (0-1)	1 (1-1)	0.5 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.002
Bez Yapısı	0±0	1±0	1±0	0.50±0.54	0±0	0±0	0±0	1±0	
	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.5 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1(1-1)	0.001
Yağlı doku	0±0	1±0	0±0	0±0	1±0	0±0	0.17±0.40	0±0	
	0 (0-0)	1 (1-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.001
Nekroz	0±0	1±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0 (0-0)	1 (1-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.001
Atrofi	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	>0.05
İltihabi hücre infiltrasyonu	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0.50±0.54	0.17±0.40	
	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.5 (0-1)	0 (0-1)	>0.05
Periduktal Fibrozis	0±0	0.17±0.40	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	>0.05
Damarda fibrin trombları	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	>0.05

AMİ: Amifostin, **LK:** L-karnitin, **EVİT:** E vitamini, **RIT:** Radyoaktif iyot tedavisi, *: Nonparemetrik veriler için varyans analizi ile elde edilen p değeri.,**Ortalama± Standart Sapma,***Medyan (minimum-maksimum),

Tablo 13. Çalışma gruplarına göre parotis bezde saptanan histopatolojik değişiklikler

Parotis	Kontrol	RIT	LK	LK-RIT	AMİ	AMİ-RIT	EVİT	EVİT-RIT	P
Bez sayısı	0±0*	0±0	0±0	1±0	0.67±0.57	1±0	0.50±0.54	1±0	
	0(0-0)**	0(0-0)	0(0-0)	1(1-1)	1(0-1)	1(1-1)	0.5 (0-1)	1(1-1)	0.001
Bez Yapısı	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0.50±0.54	0±0	
	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.5 (0-1)	0(0-0)	>0.05
Yağlı doku	0±0	0.17±0.40	0±0	0.67±0.51	0.67±0.57	1±0	0±0	0±0	
	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	1(0-1)	1(0-1)	1(1-1)	0 (0-0)	1(1-1)	0.001
Periglandular ödem	0±0	1.17±0.40	1±0	0.67±0.51	0±0	0.50±0.54	0.17±0.40	0.50±0.54	
	0(0-0)	1.5(1-2)	1(1-1)	1(0-1)	0(0-0)	0.5(0-1)	0 (0-1)	0.5(0-1)	0.002
Nekroz	0±0	0.33±0.81	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0(0-0)	0(0-2)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0 (0-0)	0(0-0)	>0.05
Atrofi	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0.17±0.40	0±0	0±0	
	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.5(0-1)	0 (0-0)	0(0-0)	>0.05
Periduktal iltihabi hücre	0±0	1.17±0.40	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0(0-0)	0 (0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0 (0-0)	0(0-0)	0.001
Periduktal Ödem	0±0	0±0	1±0	0.67±0.51	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (1-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0(0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	>0.05
Peri asiner iltihabi hücre	0±0	0±0	0±0	0.17±0.40	0±0	0±0	0±0	0±0	
	0(0-0)	0(0-0)	0 (0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	>0.05

AMİ: Amifostin, **LK:** L-karnitin, **EVİT:** E vitamini, **RIT:** Radyoaktif iyot tedavisi, *: Nonparemetrik veriler için varyans analizi ile elde edilen p değeri.

Ortalama± Standart Sapma, *Medyan (minimum-maksimum).

Amifostin-Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grubda SM bezde bezler AMİ ve kontrol grubuna göre daha az olmakla beraber bez yapısı korunmuştur. Parotis bezinde 2 denekte histopatolojik bulgular AMİ grubuna benzer izlenmiştir. 4 denekte yağlanma AMİ grubuna göre artmış, kontrol ve AMİ grubuna oranla bezler azalmış, 3 denekte RIT grubuna göre bezler korunmuştur. 3 denekte periglandüler (+) ödem izlenmiş olup, 1 denekte bezler atrofik görünümündedir.

L-karnitin radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grubda SM bezde LK grubunda olduğu gibi bezler birbiri içine açılmış ancak LK grubuna göre bez sayısı azalmıştır. Parotis bezinde, 5 denekte bez sayısı azalmış 1 denekte bez sayısı artmış olup tüm deneklerde bez yapısının korunduğu izlenmiştir. 5 denekte yağlı doku LK grubuna göre artmış olarak izlenmiştir. 4 denekte periglandüler ve periduktal (+) ödem izlenmiştir. 1 denekte periasiner lenfoplazmositer iltihabi hücreler izlenmiştir.

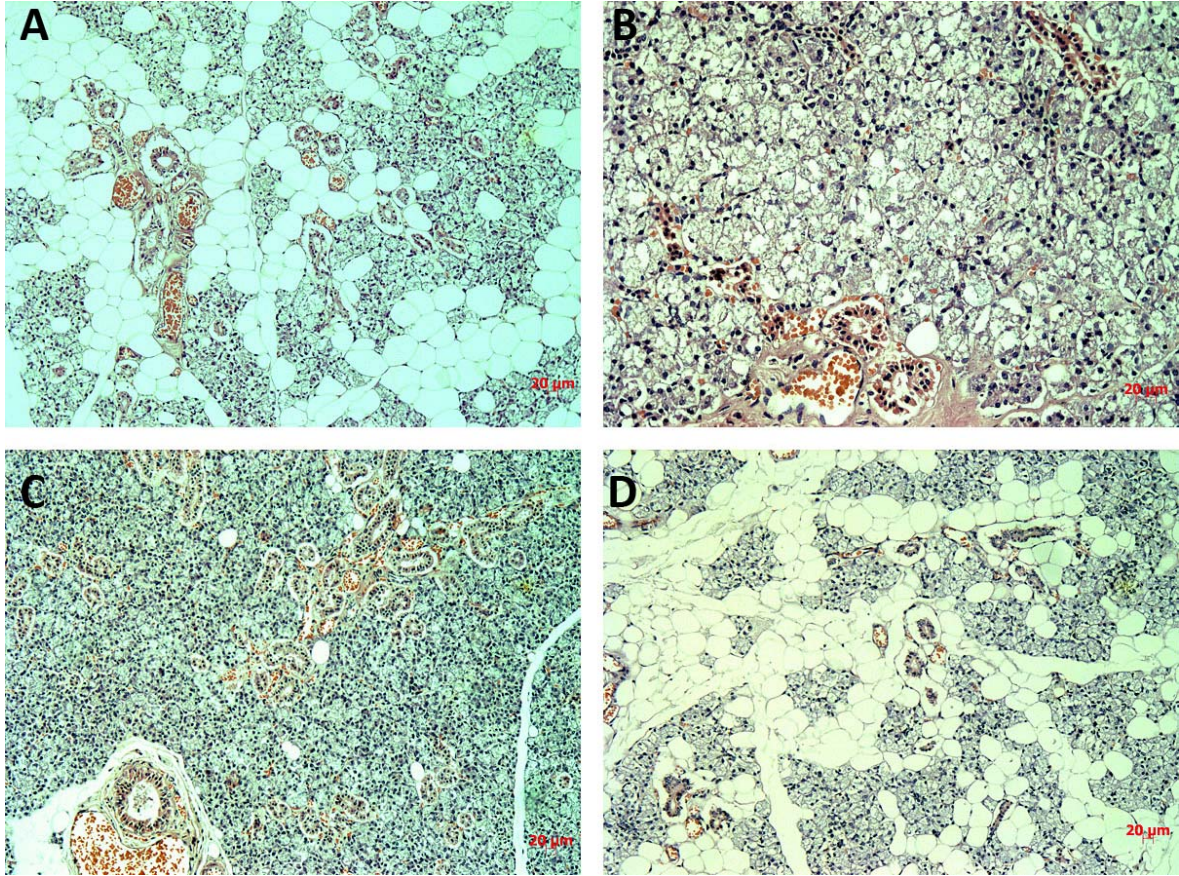
E vitamini-Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grubda SM bezde bezler birbiri ile birleşmiş ancak RIT grubunda izlenen nekroz EVİT-RIT grubunda izlenmemiştir. Parotis bezinde tüm deneklerde yağlı doku kontrol grubuna göre azalmış olup, AMİ grubuna benzer izlenmiştir. Bez sayısı artmış ancak bez yapısı korunmuştur. 3 denekte periglandüler (+) ödem, 1 denekte intrasitoplazmik vakuolizasyon izlenmiştir.

Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grup histopatolojik olarak kontrol grubu ile kıyaslandığında SM bez yapısının RIT grubunda bozulduğu ($p=0.001$), yağlı dokunun azaldığı ($p=0.001$), yer yer nekroze uğradığı izlenmiştir ($p=0.001$). yine RIT grubunda kontrol grubundan farklı olarak parotiste periglandüler (+) ödem izlenmiştir ($p=0.001$).

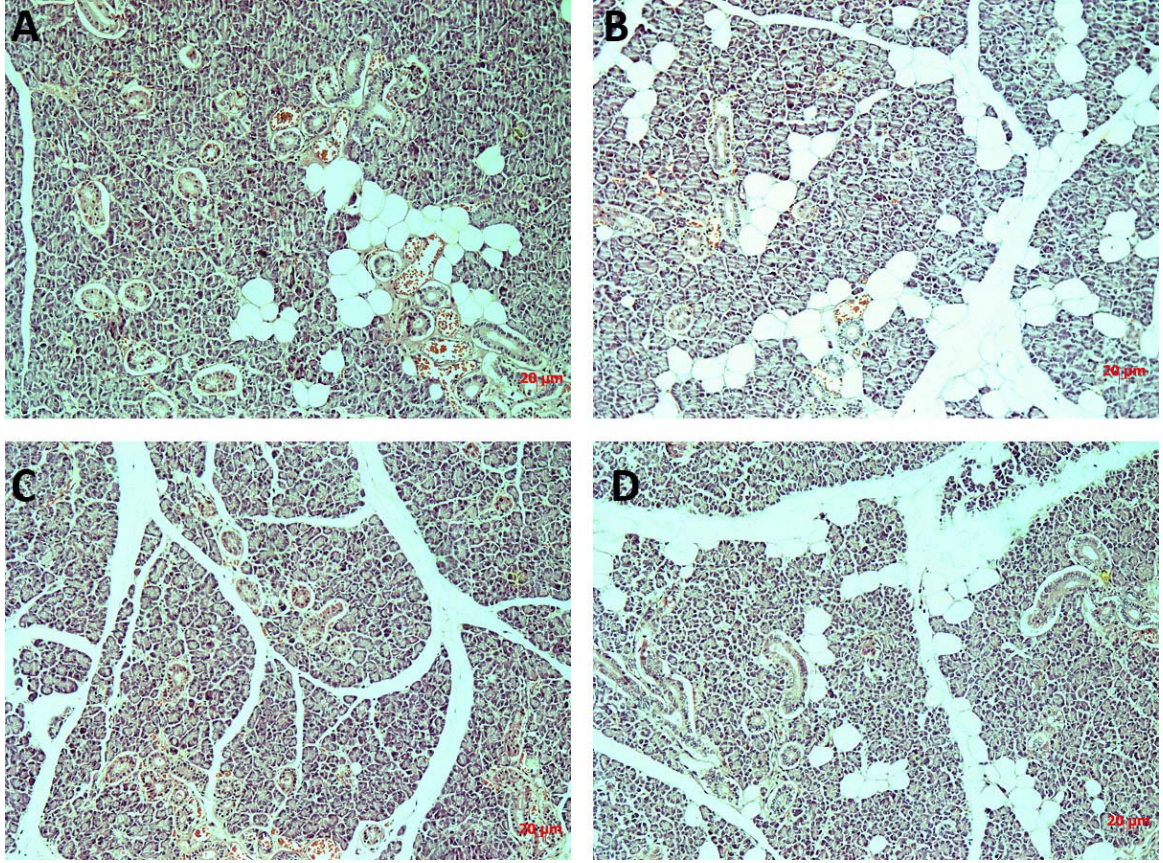
Amifostin-Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grubda SM bez histopatolojik olarak kontrol grubuna benzer olup, parotis'te bez sayısı ($p=0.001$) ve yağlı doku ($p=0.001$) değişiklikleri izlenmiştir. LK-RIT ve EVİT-RIT gruplarında SM ve parotis bezleri kontrol grubuna göre farklı olup LK-RIT grubunda SM bez yapısı bozulmuş ($p=0.04$), parotiste bez sayısı ($p=0.001$) ve yağlı doku ($p=0.01$) değişikliği izlenmiştir. EVİT-RIT de SM bez yapısı bozulmuş ($p=0.001$), parotiste periglandüler (+) ödem izlenmiş ($p=0.04$), bez sayısı artmış ($p=0.001$) ve yağlı doku azalmıştır ($p=0.001$). RIT ve AMİ-RIT grubu kıyaslandığında RIT grubunda izlenen SM bez değişikliği AMİ-RIT grubunda izlenmemiştir (RIT de SM de bez yapısı ($p=0.002$), yağlı doku ($p=0.002$), nekroz ($p=0.002$)). AMİ-RIT grubunda SM bez yapısı kontrol grubu gibi olup korunmuştur (Şekil 3). Parotiste bez sayısı azalmış ($p=0.001$) ve yağlanma artmıştır ($p=0.001$) (Şekil 4). AMİ-RIT ve LK-RIT grupları arasında histopatolojik olarak fark izlenmemiştir. AMİ-RIT ve EVİT-RIT grupları kıyaslandığında EVİT-RIT grubunda SM bez yapısının daha belirgin olarak bozulduğu izlenmiştir ($p=0.002$). LK-RIT grubunda kontrole göre SM bez yapısı bozulmuş ($p=0.04$), parotiste bez sayısı azalmış ($p=0.001$) ve yağlanma artmıştır ($p=0.01$). LK-RIT ve RIT grubu kıyaslandığında LK-RIT grubunda SM bezde yağlı doku korunmuştur. RIT grubunda yağlı dokunun azaldığı ($p=0.002$), yer yer

nekroz olduğu izlenmiştir ($p=0.002$). LK-RIT grubunda parotis bez sayısı azalmış ($p=0.002$), RIT de LK-RIT den daha yoğun periglandüler (+/++) ödem izlenmiştir ($p=0.01$). EVİT-RIT ve LK-RIT grupları arasında histopatolojik fark izlenmemiştir.

E vitamini-Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında SM bez yapısı bozulmuş ($p=0.001$), parotiste bez sayısı artmış ($p=0.001$), yağlı doku azalmış ($p=0.001$), periglandüler (+) ödem izlenmiştir ($p=0.04$). AMİ grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında SM bezde bez sayısı artmış ($p=0.01$), yağlı doku azalmış ($p=0.01$). SM de olduğu gibi, parotiste bez sayısı artmış ($p=0.02$) ve yağlı doku azalmıştır ($p=0.02$). LK grubu kontrol ile kıyaslandığında SM bezde bez sayısı artmış ($p=0.03$) ve bez yapısı bozulmuştur ($p=0.03$). Parotiste periduktal (++) ödem ($p=0.001$) ve periglandüler (++) ödem ($p=0.003$) izlenmiştir.



Şekil 3. Submandibular bezde saptanan histopatolojik değişiklikler: A-Kontrol (Hematoksilen Eozinx100), B-Radyoaktif iyot tedavi grubu (Hematoksilen Eozinx200), C-Amifostin grubu (Hematoksilen Eozinx100), D-Amifostin-Radyoaktif iyot tedavi grubu (Hematoksilen Eozinx100)



Şekil 4. Parotiste saptanan histopatolojik değişiklikler: A-Kontrol grubu, B-Radyoaktif iyot tedavi grubu, C-Amifostin grubu, D-Amifostin-Radyoaktif iyot tedavi grubu (Hematoksilen Eozinx100).

TARTIŞMA

Radyoaktif iyot tedavisi hem benin hem de malin tiroit hastalıklarının tedavisinde önemli bir role sahip olup benin hastalıklarının tedavisinde düşük doz malin hastalıklarının tedavisinde yüksek doz uygulanmaktadır (3). RIT'e bağlı yan etki izlenebilir. TB hasarı RIT sonrası sık gelişen patolojilerden biridir (5). Bu tez çalışmasında yüksek doz RIT kobayda modellenmiş ve doz uygulamasından bir ay sonra TB fonksiyonları ve dokuda meydana gelen histopatolojik değişiklikler ve radyasyon hasarına karşı AMİ, LK ve EVİT' in koruyucu etkileri belirlenmiştir.

İyot TB seçici olarak tutulur ve tükürük yoluyla atılır. Esas olarak inorganik iyot TB'den atılır (35). İnsanda normal tükürük sıvısında 10.2 ± 5.1 mcg / 100 ml düzeyinde inorganik iyot bulunur. İntravenöz yoldan uygulanan iyot yaklaşık 40 dak sonra ve oral yoldan uygulanan 10 - 15 dakika sonra tükürük salgısında görülür, en yüksek konsantrasyonuna da 1 - 2.5 saat aralığında ulaşmaktadır (35). İyot uygulanması sonrasında kan/plazma konsantrasyon oranı 5 - 7 kata ulaşmaktadır ve değişik çalışmalara göre 20 ile 48 saat sonrasında tükürük salgısından kaybolur (35).

Yüksek doz RIT uygulanan 55 DTK'lı hastada RAI veildikten 48 saat sonra TB den seri statik görüntüler alınarak yapılan dozimetrik çalışmada parotis ve SM bezlerde doz başına absorbe edilen doz $0.1-1.2$ Gy/GBq⁻¹ olarak bulunmuştur (70).

Bu çalışmada RIT'in tükürük bezlerinde hasar oluşturduğu, SM bezi parotise kıyasla daha belirgin olarak bozduğu saptanmıştır. Çalışmada TB fonksiyonlarını belirlemek amacıyla sintigrafik değerlendirme yapılmış olup, RIT'in fonksiyonel olarakda SM bezde sekresyon kapasitesini ve sekresyon hızını bozduğu akümülyasyon kapasitesini etkilemediği izlenmiştir. Bohuslavizki ve ark. (53) deneysel olarak yüksek doz uygulanmış tavşanlarda, tedavi sonrası 4, 8 ve 12 hafta sonra yapılan TB sintigrafisinde zaman içinde oransal olarak artan parotis ve SM bezde fonksiyon bozukluğu saptamışlardır. Aynı çalışmada 12 hafta

sonra histopatolojik olarak tedavi grubunda hasar olduğu, kontrollere kıyasla RAI tedavisi alanlarda lipomatozis olduğu saptanmıştır. Bizde bu çalışmada tedaviden 4 hafta sonra histopatolojik olarak dokuları değerlendirdik ve RIT grubunda SM bezlerde sayıca artış, yağlı dokuda azalma, bezlerde birbirinin içine açılma ve yer yer nekroz olduğunu saptadık. Ayrıca 2 denekte bezlerin arasına doğru ilerleyen periduktal fibrozis ve 1 denekte damarlardan bazılarında fibrin trombları saptadık. Parotiste yağlanma artışı, periglandüler fibrozis, nekroz ve periduktal lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Bu çalışmada elde edilen verilerde Bohuslavizki ve ark. (53)'nın verilerini destekler niteliktedir. Aynı araştırmacının yüksek doz RIT uygulaması sonrası TB sintigrafisi ile değerlendirme yaptığı başka bir çalışmada, sintigrafik olarak parotis ve SM bezde meydana gelen değişikliklerin 4. haftada başladığı belirtilmişti. RAI tedavisi sonrası oluşan bu fonksiyonel değişiklikler 24. haftaya kadar artarak devam etmektedir (54). Kutta ve ark. (71)'nin yaptığı çalışmada deneysel olarak yüksek doz RIT uygulanan tavşanlarda, tedavi sonrası 3 ve 6. ayda TB lerinin histopatolojik değerlendirmesinde TB hasarı izlenmiştir. Parotis ve SM bezde oluşan değişiklikler özellikle asiner yapılarda görülmüştür (71). RIT uygulaması sonrası erken dönemde sıçanlarda TB dokusunda lipit peroksidasyonunda azalma olduğunda gösterilmiştir (69).

Radyoaktif iyot tedavisi uygulaması sonrasında erken ve geç dönemde TB fonksiyonlarında bozulma olduğu farklı araştırmacılar tarafından yapılan klinik çalışmalarda da gösterilmiştir (6,21,43-45,53,54,70,72-75).

Kita ve ark. (43) DTK lı 71 hastada RIT tedavisi uygulandıktan 96 saat sonra kısa süreli yan etkileri değerlendirmişler. Hastaların %50 sinin TB şikayetleri olup şikayetler daha çok kadın hastalarda izlenmiştir. Lin ve ark (74) 56 DTK'lı hastaya düşük doz RIT uygulamışlar 2 ve 7. gün semptom ve bulgular değerlendirilmiş. En sık kserostomi ve bulantı şikayeti olup benzer oranda izlemişler (%5.35) bulgular en fazla tedaviden 24-48 saat sonra izlenmiş kserostomi hariç tüm semptomların 1 hafta içinde azaldığını saptamışlardır.

Çağlar ve ark. (21) DTK'lı 71 hasta, RIT uygulamasından ortalama 20 ay sonra parotis ve SM bezleri TB sintigrafisi ile değerlendirmişler ve hastaların %69'da (%81 parotis, %13 SM %6 her ikisi) TB'de fonksiyon bozukluğu izlemişlerdir.

Radyoaktif iyot tedavisi uygulaması sonrası erken dönem TB yan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada bulguların (ağız kuruluğu, ağrı, şişlik) ilk 48 saatte gelişmeye başladığı ve 12. aya kadar devam ettiği belirlenmiştir (44). Aynı çalışmada RIT uygulamasında yaklaşık 20 yıl sonra yapılan klinik değerlendirmede 1448 hastanın 5'inde kronik sialoadenitis ve pleomorfik adenom saptanmıştır (44). Solans ve ark. (45) RIT uygulanan DTK ve hipertiroidili 79 hastayı 3 yıl boyunca takip edip sicca sendromunun yaygınlığını izlemişler. TB fonksiyonlarını TBS ile, lakrimal bezin fonksiyonlarını Schirmer testi, rose bengal testi ve gözyaşı akış zamanı ile değerlendirmişler. TB de ve lakrimal bezde

fonksiyon bozukluğunun geçici ve erken dönemde, bazı hastalarda daha uzun süreli ve geç dönemde oluştuğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada DTK'lı 203 hastaya yüksek doz RIT uygulanmış hastaların %33 de orta süreli sialoadenitis gelişmiş (%80.6 parotis, %46.3 SM). sialoadenitis sıklığının doz bağımlı olduğu ve kümülatif doz ile lineer ilişki gösterdiği izlenmiştir. Son RIT uygulamasından 1 yıldan daha uzun süre sonra %42.2 hastada TB fonksiyonlarında azalma saptanmıştır (6).

Nakada ve ark. (73) RAI uygulana DTK'lı hastalara RIT'e bağlı TB hasarını azaltmak amacı ile limon şekeri vermişler. 116 (A grubu) hastaya RIT uygulandıktan 1 saat sonra, 139 (B grubu) hastaya RIT uygulandıktan 24 saat sonra şeker başlamışlar hastalara düzenli şikayetlerini sormuşlar ve 24 ay sonra TBS ile TB fonksiyonlarını değerlendirmişler. Her iki grupta bilateral parotisin SM'ye göre daha fazla tutulduğunu izlemişlerdir. Erken dönemde limon şekeri verilen hastalarda TB hasarının daha fazla olduğunu ve RIT sonrası 24 saate kadar vermemek gerektiğini saptamışlardır.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası gelişebilecek TB hasarını önlemek veya semptomlar oluşuktan sonra tedavi amacıyla çeşitli tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır (5). Radyoprotektif ajanlar da radyasyondan kaynaklanan hasarın azaltılması ve RT ve/veya radyonüklid tedavi yan etkilerine karşı profilaktik tedavi seçeneği sunması bakımından umut vaat etmektedir (7). TB'de iyonize radyasyon ile oluşan hasara karşı en çok kullanılan RP ajan amifostindir. (49,51,53,54,56,71,76-90). Amifostin, organik tiyofosfat olan sisteamin analogu bir ön ilaçtır. Yapısındaki fosfor, amifostini inaktif formda tutarken, sülfür SR temizleyici özellik kazandırır (50,52).

Karadayı ve ark. (51) baş-boyun bölgesine RT uygulanan hastalara RT den önce iv amifostin uygulayıp, RT'ye başlamadan önce, RT bitiminde ve RT bitiminden 3 ay sonra TBS ile TB fonksiyonlarını değerlendirmişler. Amifostinin radyasyona bağlı TB hasarını önlediğini saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda baş-boyun tümörlerinde amifostinin RT ve kemoradyoterapiye bağlı mukozit ve kserostomiye önlediği kolon ca da ortalama yaşam süresini uzattığı serviks ca ve pelvik tümörlerde pelvik mukozada radyasyon hasarını azalttığı, rektovajinal fistül ve proktiti geciktirdiği, Lenfoid malignitelerde radyasyona bağlı Kİ toksitesini azalttığı saptanmıştır (49,79). Yine amifostinin hepatik ve splenik konsantrasyonunun %90 nın üzerinde olduğu, radyasyon ve KT ye bağlı KC toksitesinden KC i koruduğu izlenmiştir (81).

Rolleman ve ark. (78) sıçanlarda yüksek doz ($^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$) Octreotate ile radyonüklid tedavi öncesi amifostin uygulamışlar. Böbrekleri kan, idrar ölçümleri, DMSA SPECT ve histopatolojik olarak değerlendirmişler ve yüksek doz ($^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$) Octreotate 'a bağlı renal hasarın amifostine ile önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır.

Kutta ve ark. (71)'nin yaptığı çalışmada deneysel olarak yüksek doz RAI öncesi amifostin uygulanan tavşanlarda, tedavi sonrası 3 ve 6. ayda TB lerinin histopatolojik

değerlendirmesi yapılmış, amifostinin TB hasarını azalttığı ve DTK'lı hastalarda RAI sonrası hayat kalitesini arttırdığını saptamışlardır.

Hakim ve ark. (90) baş bölgesine RT uygulanan tavşanlarda lidokain, pilokarpin ve amifostinin parotis bezinde RP etkisini değerlendirmişler. RT den bir hafta önce, 72 saat ve 1 ay sonra TB'lerini morfolojik, sialosintigrafik ve immunohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmişler, amifostin ve lidokainin TB'lerini koruduğunu saptamışlardır.

Amifostinden başka bu çalışmada LK ve EVİT de radioprotektif amaçla kullanılan diğer ajanlardır. Her iki ajanda farklı dokularda radyasyonun sebep olduğu istenmeyen etkilerden korunmak amacıyla kullanılmıştır Ancak RIT sonrası oluşan TB hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olup olmadıkları konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda AMİF, LK ve EVİT uygulamasının RIT'e bağlı TB hasarından farklı düzeylerde koruduğunu ancak hiçbir ajanla mutlak koruma oluşturulamadığını saptadık. Fakat AMİ-RIT grubunda SM bezin fonksiyonel ve histopatolojik olarak korunmuş olduğu ve parotiste kısmi değişiklik olduğu görüldü.

Çalışmada AMİ-RIT grubunda SM bezde bezler AMİ ve kontrol grubuna göre daha az olmakla beraber bez yapısı korunmuştur. Parotis bezinde yağlanma AMİ grubuna göre artmış, kontrol ve AMİ grubuna oranla bezler azalmış ve RIT grubuna göre bezler korunmuştur. Sintigrafik olarak AMİ-RIT grubunda RIT grubu ile kıyaslandığında SM bez sekretuar kapasitesinin korunduğu saptanmıştır. Bu bulgulara Amifostinin RIT'e bağlı TB hasarından koruyucu olduğunu bildiren diğer çalışmaları destekler niteliktedir (49,53,54,71,79,82,90).

Ancak histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede AMİ-RIT grubunda parotiste oluşan hasarın sadece RAI uygulanan RIT grubundan daha kötü olduğu saptanmıştır ve bu sonuçta amifostinin RT veya RIT bağlı TB hasarından koruduğunu bildiren bütün çalışma sonuçları ile çelişki göstermektedir (53,54,71,90).

Kanserin iyonizan radyasyon ile tedavisinde terapötik kazancı artırmanın bir yolu, antitümöral etkinliği değiştirmeksizin normal dokuları radyasyon hasarından koruyan hücre koruyucu ajanların kullanılmasıdır. Amifostin, hücre koruyucu olarak kullanılan ajanlar içerisinde organa özgül olmaksızın geniş bir hücre koruyucu yelpaze sunan bir tiyol bileşiğidir. Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar, amifostinin RT nin sitotoksik etkisini etkilemeksizin normal dokular üzerindeki zararlı etkileri azalttığını göstermiştir (49,55,56,76,77,80,83-89)

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada RT'den önce amifostin uygulamasının böbrekte amifostinin fonksiyonel ve histopatolojik koruma sağladığını saptamışlardır (55,83). Başka bir çalışmada RT öncesi amifostin uygulanmış 10 hafta sonra histomorfolojik, immünohistokimyasal yöntemlerle özefagus hasarı değerlendirilmiş ve amifostinin radyasyona bağlı özefagus hasarını azalttığı saptanmıştır (85). Uzal ve ark. (86) Tavşan

modelinde radyasyona bağı alveolokapiller geçirgenliği değerlendirmek amacı ile RT öncesi amifostin uygulamışlar, RT den 14 gün sonra Tc-99m DTPA ile AC ventilasyon sintigrafisi ve histopatolojik olarak AC i değerlendirmişler, Amifostinin akciğer alveolokapiller bütünlüğünü koruduğunu saptamışlardır. Böylece akut dönemde amifostinin radyasyona bağı hasardan akciğerleri koruduğu onaylanmaktadır. Spadaro ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada da benzer şekilde RT öncesi uygulanan amifostinin normal dokuyu koruduğu izlenmiştir.

Batın ve testis bölgesine RT uygulanan sıçanlara, RT den önce ip amifostin uygulanmış. RT den 10 hafta sonra histopatolojik incelemede sıçan testis germ hücrelerinde radyasyonun oluşturduğu apoptotik ölümlere karşı amifostinin koruyucu etkinlik göstermediği saptanmıştır (76). Bir başka çalışmada over ca'lı hastalara KT öncesi amifostin uygulanmış KT'den 10 gün sonra hemotolojik parametreler değerlendirilmiş amifostin alan grupta anlamlı iyleşme saptanmamıştır (80).

Bohuslavizki ve ark. (53) tavşan ve DTK'lı insanlarda yüksek doz RIT uygulaması sonrası TB parankim bezi hasarının amifostinin uygulaması ile belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir. TB hasarı TB sintigrafisi ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Biodistribution çalışmaları amifostin ve metabolitlerinin TB'de biriktiğini göstermiştir ancak tiroid dokusunda birikimi önemsenmeyecek kadar düşük düzeydedir (54,53). Amifostin normal dokularda ayrıcalıklı olarak hızlı tutulum gösterirken tümör dokularında önemsenmeyecek düzeyde yavaş tutulum göstermektedir (50,53,54). Bu seçicilik farklı pH ve alkalen fosfataz, ve kapiler endotel düzeyinden kaynaklanmaktadır (54,53).

Eksternal RT ve RAI tedavisinde radyasyon etkisi serbest radikalle üzerinden olup aynı mekanizma üzerinden çalışır (50,53). Bu durum RIT'e bağı TB hasarını önlemede redyoprotektif ajan olan amifostin kullanımı için klinik açısından umut vericidir.

Bohuslavizki ve ark.'nın (54) yaptığı başka bir çalışmada tavşan modeli kullanılmış ve amifostinin radyoprotektif etkisine bakılmıştır. 2 GBq RAI verildikten sonra 4 haftalık dönemler halinde TB fonksiyonları sintigrafik olarak 24 hafta süresince değerlendirilmiştir. Amifostine uygulanan grupta yüksek doz RAI'ye bağı parankim hasarı önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. RIT sonrası 4. haftada amifostin grubunda RIT grubuna oranla lipomatozis belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hem sintigrafik hemde histopatolojik olarak RIT öncesi amifostin uygulaması dokuyu korumuştur ve bu bulguları destekler niteliktedir.

Radyasyonun lokal ve genel yan etkilerinin oluşmasında serbest oksijen radikallerinin mutlak rolünün olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, LK ve EVİT'in her ikisinin de antienflamatuvar, antioksidan ve sitoprotektif rollerinin olduğunu göstermiştir (60-64,66,68,69,91,92). Sıçanlarda RT uygulaması sonrasındaki 10. gün de TB yapılan histopatolojik inceleme sonucu, LK ve EVİT'in ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının RT'ye bağı TB hasarını anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (92).

Çaloğlu ve ark.(62) sıçanlarda RT'ye bağlı böbrek hasarı ile LK ve amifostinin böbrekdeki RP etkisini değerlendirmişler. RT'nin geç nefrotoksik etkisine karşı LK ve amifostin belirgin radyoprotektif etki gösterdiğini saptamışlardır. Şener ve ark.'nın (61) çalışmasında 500 mg/kg ip olarak uygulanan karnitin, SR'leri temizleme yolu ile oksidatif organ hasarını düzelttiği gösterilmiştir. Mansour'un (63) çalışmasında da karnitin 250 mg/kg ip verilmesinin radyasyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 200mg/kg 10 günlük uygulamanın RIT sonrası oluşan TB hasarından koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Başka bir çalışmada 100 mg/kg ip uygulamanın bile koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda LK-RIT grubunda SM bez fonksiyonel ve histopatolojik olarak kısmen korunmuştur. RIT sırasında LK uygulaması AMİ-RIT grubundakine benzer şekilde SM bezde koruma sağlarken parotiste bez sayısı LK-RIT'de belirgin değişiklik göstermiştir. LK-RIT grubunda SM bez yapısı bozulmuş, parotiste bez sayısı ve yağlı doku değişikliği izlenmiştir.

İyonize radyasyonun oluşturduğu hücresel hasarı azaltmada potansiyel antioksidanlar 50 yıldan fazladır hayvan modellerinde çalışılmaktadır. Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki E vitamini antioksidan besinler radyasyonun ölümcül ve diğer etkilerine karşı koruyucudur (60,66). Fakat bu etki sentetik radyoprotektörlere göre daha düşük derecededir (48). Radyasyonun neden olduğu oksidatif hasara karşı E Vitamininin koruyucu etkisi in vitro gösterilmiştir ve yüksek doz radyasyonla karşılaştırıldığında düşük dozda lipid peroksidasyonunun daha fazla olduğu izlenmiştir (48). Diyetle çok düşük miktarda E vitamini eklendiğinde radyasyonla tedavi edilen farelerde yaşam süresini uzattığı raporlanmıştır (48). EVİT uygulamasının RT'ye bağlı TB hasarını engellemekte etkili olduğuda bildirilmiştir (68). Ancak bizim çalışmamızda RIT'e bağlı olarak oluşan TB hasarında EVİT'in fonksiyonel ve histopatolojik olarak yeterli koruma sağlayamadığı saptanmıştır. Bizim bulgularımızın aksine Bhartiya ve ark.'nın (69) yaptığı çalışmada RIT uygulanan denekler kontrol grubuyla kıyaslandığında TB'de lipid peroksidasyonu belirgin artış gösterirken EVİT uygulamasının TB'de lipid peroksidasyonunda belirgin düşüşe neden olduğu bulunmuştur. Çalışmada E vitamininin TB üzerine radyoprotektif etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. LK ve EVİT'in kıyaslandığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. RT uygulanan sıçanlarda radyasyona bağlı oral mukozit oluşumunun EVİT ve LK tarafından azaltıldığı saptanmıştır (60). Sezen ve ark.'nın (66) çalışmasında, LK ve EVİT'in ayrı ayrı ve birlikte verildiğinde beyin ve retina hasarını belirgin azalttığı gösterilmiştir. Ramos ve ark.'nın (68) çalışmasında baş ve boyun bölgesine RT uygulanan sıçanlarda EVİT verilmiş ve RT uygulandıktan 30 gün sonra tükürük fonksiyonlarını EVİT'in koruduğu izlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımız çelişki göstermektedir. RIT modellerindeki sonuçlarda EVİT'in hasardan koruduğu yöndedir. Farelerde yapılan bir çalışmada oral RIT

(3.7 MBq I¹³¹) ile birlikte oral EVİT 400 IU/kg uygulandığında TB hasarını önlediği izlenmiş (69). Blumenthal ve ark.'nın (91) yaptığı çalışmada radyoimmunoterapi ile birlikte A, E, C vitaminleri kombine kullanılmış ve kombine tedavinin radyoimmunoterapinin doz sınırlayıcı etkisini azatlığını saptamışlardır. Biz bu çalışmada bildirilenlerin aksine yüksek doz RIT uygulamasına bağlı oluşan TB hasarında EVİT'in koruyucu etkisini saptayamadık.

Bu çalışma kapsamında kullanılan AMİ, LK ve EVİT RIT uygulaması yapılmadan kullanılan gruplarda fonksiyonel veya histopatolojik olarak TB'lerinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Fonksiyonel olarak AMİ grubu kontrol gibi olup fonksiyonel değişiklik yapmamış ancak histopatolojik olarak SM ve parotiste kısmi değişiklik yaratmıştır. AMİ grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında SM bezde bez sayısı artmış, yağlı doku azalmıştır. SM de olduğu gibi, parotiste bez sayısı artmış ve yağlı doku azalmıştır. LK grubu da kontrol ile kıyaslandığında SM bezde bez sayısı artmış ve bez yapısı değişmiştir. EVİT grubu ise kontrol grubuna benzerlik göstermektedir.

SONUÇLAR

Nükleer Tıp Anabilim dalında yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi uygulanan kobaylarda RAI'nin tükürük bezinde oluşturduğu hasara, amifostin, L-karnitin ve E-vitaminin beklenen koruyucu etkilerinin sintigrafik ve histopatolojik yöntemlerle saptanmasını amaçladığımız bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

- 1) RIT uygulandığında RAI nin SM bezi parotise göre daha fazla etkilediği ve hasara uğrattığı izlenmiş olup, sintigrafik değerlendirmede de fonksiyonel olarakda SM bezde sekresyon kapasitesini ve sekresyon hızını bozduğu akümüülasyon kapasitesini etkilemediği saptandı.
- 2) Amifostin, L-karnitin ve E-vitamininden her üçünde ayrı ayrı kullanımlarının RIT'e bağlı hasardan TB'ni farklı düzeylerde koruduğu ancak hiçbir ajanın mutlak koruma sağlamadığı saptandı.
- 3) Amifostinin RIT'e bağlı oluşan hasardan SM bezi fonksiyonel ve histopatolojik olarak koruduğu, fakat parotiste fonksiyonel ve histopatolojik olarak RIT'e bağlı hasarı kötüleştirdiği, LK'nin AMİ kadar TB'lerini koruduğu buna karşılık EVİT'in TB'lerini korumadığı saptandı.

ÖZET

Bu çalışmada yüksek doz radyoaktif iyot tedavisine bağlı tükürük bezi hasarına karşı amifostin, L-karnitin ve E vitaminin radyoprotektif etkisi sintigrafik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmada 40 erişkin kobay çalışmaya dahil edildi. 20 kobaya tiroit ablasyonu ve tükürük bezi hasarı oluşturmak üzere ip yoldan 30 mCi/kg I^{131} ile radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Denekler 8 gruba ayrıldı: (1) Grup 1: 200 mg/kg, ip, amifostin radyoaktif iyot tedavisi uygulamasından 30 dakika önce uygulandı; (2) Grup 2: Radyoaktif iyot tedavisi ve 200 mg/kg, i.p., L-karnitin 10 gün süre ile uygulandı; (3) Grup 3: radyoaktif iyot tedavisi ve 40 mg/kg, im, E vitamini 10 gün süre ile uygulandı (4) Grup 4: 200 mg/kg: ip, amifostine ip serum fizyolojikden 30 dakika önce uygulandı; (5) Grup 5: ve 200 mg/kg i.p., L-karnitin 10 gün süre ile uygulandı, (6) Grup 6: 40 mg/kg, im, E vitamini 10 gün süre ile uygulandı, (7) Grup 7: 30 mCi/kg I^{131} ip uygulandı ve (8) Grup 8: Sağlıklı kontrol grubu.

Tedaviden 1 ay sonra tükürük bezi sintigrafisi çekildi. Tükürük bezi hasarının derecesi ışık mikroskobu ve histopatolojik skora ile değerlendirildi. Tedavi sonrası gruplar arasında vücut ağırlığı, tiroit fonksiyonları açısından anlamlı fark izlendi. Radyoaktif iyot tedavisi uygulandığında radyoaktif iyotun submandibular bezi parotise göre daha fazla etkilediği ve hasara uğrattığı saptandı.

Amifostin, L-karnitin ve E-vitamininden her birinin ayrı ayrı kullanımlarının radyoaktif iyot tedavisine bağlı hasardan tükürük bezini farklı düzeylerde koruduğu, ancak hiçbir ajanın mutlak koruma sağlamadığı izlendi.

Anahtar kelimeler: Radyoaktif iyot tedavisi, tükürük bezi, amifostin, L-karnitin, E vitamini

COMPARISON OF THE RADYOPROTEKTIF EFFECTS OF AMIFOSTIN, L-CARNITINE AND VITAMIN E AGAINST TO HIGH DOSE RADIOACTIVE IODINE THERAPY INDUCED SALIVARY GLAND DAMAGE

SUMMARY

The aim of the present study was to compare the protective effects of amifostine, L-carnitine and vitamin E against high dose radioactive iodine threatment induced salivary gland damage using salivary glan scintigraphy and histopathological examination.

Forty adult guinea pigs were studied. Twenty guinea pigs received 30 mCi/kg ^{131}I i.p. to ablate the thyroid and significantly impair parenchymal function of the salivary glands. Subjects were divided into eight groups as follows: (1) Group 1: 200 mg/kg, i.p., amifostine 30 min prior to radioactive iodine threatment; (2) Group 2: 200 mg/kg, i.p., L-carnitine during ten days; (3) Group 3: 40 mg/kg, im, E vitamine during ten days (4) Group 4: 200 mg/kg, ip, amifostine 30 min prior to sham radioactive iodine threatment; (5) Group 5: 200 mg/kg, i.p., L-carnitine during ten days, (6) Group 6: 40 mg/kg, im, E vitamine during ten days; (7) Group 7: 30 mCi/kg ^{131}I , i.p., for modelining radioactive iodine threatment; and (8) Group 8: 1 mL/kg, ip, normal saline for modelling sham radioactive iodine threatment. Scintigraphy was performed 1 months after treatment. Salivary glands were examined by light microscopy and a histopathological scoring system was used to assess the degree of salivary gland damage.

There were no no statistically significant differences body weight and thyroid hormon level between the groups after treatment. Radioactive iodine threatment was effected in submandibular gland more than parotid gland.

Amifostin, L-carnitine and vitamin E in each of them separately, use-dependent damage of radioactive iodine treatment preserve different levels of salivary gland, but any agent does not provide absolute protection.

Key words: Radioactive iodine treatment, salivary gland, amifostine, L-carnitine, vitamin E

KAYNAKLAR

1. Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B. Use of radioiodine in adolescent Graves' disease. *Ann Trop Paediatr* 2001;21(4):335-8.
2. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. *Eur J Nucl Med* 1993;20(11):1056-62.
3. Ross McDougall. Management of thyroid cancer and related nodular disease. 1th ed. London :Springer-Verlag,2006:172.
4. Özcan Z, Özkılıç H. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin tedavi ve takibinde nükleer tıbbın rolü. *T Klin J Endocrin* 2003;(1):37-45.
5. Nostrand DV. Side effects of ¹³¹I for ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. In: Wartofsky L, Nostrand DV, (Eds.). *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 2th ed. New Jersey:Humana Pres;2006.p.459-85.
6. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(9):1551-4.
7. Kelle İ. Radyoprotektif Etkili Ajanlar. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(1):69-76
8. Kontis TC, Johns ME. Anatomy and physiology of the salivary glands. In: Bailey BJ. (Ed.). *Head and neck surgery–otolaryngology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins;1998. p.531-9.
9. Moore KL. Salivary glands. In: Moore KL, Arthur FD (Eds.). *Clinically oriented anatomy*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins;1995:p.417-39.
10. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology: A text and atlas*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins,1995:p.339-46.
11. Silvers AR, Som PM. Salivary glands. *Radiol Clin North Am* 1998;36:941-66.
12. Rice DH. Diseases of the salivary glands–nonneoplastic. In: Bailey MJ, Calhoun KH, Healy GB (Eds.). *Head and neck surgery–otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1998.p.561-70.

13. Ericson S, Zetterlund B, Ohman J. Recurrent parotitis and sialectasis in childhood: clinical, radiologic, immunologic, bacteriologic, and histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:527-35.
14. Littlejohn MC, Bailey BJ. Granulomatous diseases of the head and neck. In: Bailey MJ, Calhoun KH, Healy GB (Eds.). *Head and neck surgery—otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1998.p.205-18.
15. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. primary Sjogren's syndrome(pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med* 1999;28:303-11.
16. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. San Francisco, California: McGraw Hill Companies; 1998.p.1901-4.
17. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çeviri: U. Çevikbaş). *Temel patoloji*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri; 1994:477-8
18. Eisele DW, Johns ME. Salivary gland neoplasms. In: Bailey MJ, Calhoun KH, Healy GB (Eds.). *Head and neck surgery—otolaryngology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.p.1485-6.
19. Tuncel E. *Klinik radyoloji*. 1. baskı. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:692-4.
20. Calcagni ML, Rossi G, Giuda D. Salivary gland disorders. In: Murray IPC, Ell PJ (Eds.). *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone;1998.p.399-403.
21. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2002;27(11):767-71.
22. Shirazi P. Salivary glands.In: Henkin RE(Ed.). *Nuclear medicine*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier;2006.p.906-20.
23. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 4th ed. Philadelphia : W. B. Saunders Co 1998:6-11,127-8
24. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;329(6):390-5.
25. Mc Laughlin AF, Southee AE. Gallium scintigraphy in tumor diagnosis and management. In: Murray IPC, Ell PJ (Eds.). *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. 1st ed. New York : Churchill Livingstone; 1994. p. 711-25.
26. Weiner RE. The mechanism of Ga-67 localisation in malignant disease. *Nucl Med Biol* 1996;23:745-8.
27. Saha GB. *Fundamentals of nuclear medicine*.4th ed. New York: Springer, 1998:12-14.
28. Higashi T, Shindo J, Everhart JR. Technetium-99m pertechnetate and gallium-67 imaging in salivary gland disease. *Clin Nucl Med* 1989;14 (7):506-14.
29. Mishkin FA. Radionuclide salivary gland imaging. *Semin Nucl Med* 1981;11:258-65
30. De Rossi G. Sialoscintigraphy, dacryoscintigraphy, and Ga-67 scintigraphy in Sjögren's syndrome. *Nuc Compact* 1994;19:190-4.
31. Shirazi P. Salivary glands. In: Henkin RE (Ed.). *Nuclear medicine*. First ed. Missouri: Mosby Year Book;1996. p. 934-5.

32. Demir M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. 1. baskı İstanbul, 2008:187.
33. Demir M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. 1.baskı İstanbul, 2008:288-9.
34. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(11):3767-776.
35. Bruger M, Member S. On the excretion of iodine in the saliva. Am J Physiol 1943;139:212-16.
36. Maxon HR, Saenger EL. Biologic effects of radioiodines on the human thyroid gland. In:Braverman LE, Utiger RD(Eds.). Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven Publisher; 1996.p.342-51.
37. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven publisher; 1996.p.522-4.
38. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD et al. Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131) iodine. J Nucl Med 2002;43(6):856-61.
39. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. Large,compressive goiters treated with radioiodine. Ann Intern Med 1994 15;121(10):757-62.
40. Spaulding SW. Hyperthyroidism: systemic effects and differential diagnosis. In:Falk SA(Ed.). Thyroid disease Newyork:Raven Press. Ltd; 1990.p.187-95.
41. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after I-131 ablation for Graves disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7):3016-21.
42. Akin A. I-131 ile tiroid kanserlerinin tedavisi. Hatemi H (Editör). Nükleer Tıp Yıllığı I.'de 1.baskı İstanbul: Emek Matbaacılık Ltd.Şti; 1987.s.116-27.
43. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. Ann Nucl Med 2004;18(4):345-9.
44. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(1):83-6.
45. Solans R, Bosch JA, Galofré P, Porta F, Roselló J, Selva-O'Callagan A et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. J Nucl Med 2001;42(5):738-43.
46. Fawcett DM, Kirkwood S.Tyrosine iodine. J Biol Chem 1954;209(1):249-56.
47. Dreyer JO, Sakuma Y, Seifert G. Die strahlen sialadenitis stadieneinteilung und immunhistologie. Der Pathologe 1989;10:165-170.
48. Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. Toxicology 2003;189(1-2):1-20.
49. Wasserman T. Radioprotective effects of amifostine. Semin Oncol 1999;26 (2 Suppl 7):89-94.
50. Capizzi RL. Clinical status and optimal use of amifostine. Oncology (Williston Park) 1999; 13(1):47-59.
51. Karadayı B, Akmansu M, Dirier A, Akdemir Ö. Amifostinin sitoprotektif etkinliğinin kantitatif tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2005; 32(4):183-9.

52. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: The first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist* 2007;12(6):738-47.
53. Bohuslavizki KH, Brenner W, Klutmann S, Hübner RH, Lassmann S, Feyerabend B et al. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine therapy. *J Nucl Med* 1998;39(7):1237-42.
54. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Jenicke L, Brenner W, Feyerabend B, Henze E et al. Radioprotection of salivary glands by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic (amifostine) obtained in a rabbit animal model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):181-6.
55. Uğuzalp-Kaldır M, Yürüt-Çaloğlu V, Coşar-Alas R, Çermik TF, Altaner Ş, Eskiocak S et al. Radyasyona bağlı oluşan karaciğer ve böbrek toksitesini önlemede amifostinin rolü. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22(3):105-17.
56. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100 Suppl 9:2026-46.
57. Tein I. Carnitine transport: pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(2-3):147-69.
58. Duranay M, Akay H, Üre M. Hemodiyaliz hastalarında L-Karnitin tedavisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;14(2):62-4.
59. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacol Res* 2006;54(3):165-71.
60. Uçuncü H, Ertekin MV, Yörük O, Sezen O, Ozkan A, Erdoğan F et al. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: a controlled study in a rat model. *J Radiat Res (Tokyo)* 2006;47(1):91-102.
61. Sener G, Eksioğlu-Demiralp E, Cetiner M, Ercan F, Sirvanci S, Gedik N et al. L-Carnitine ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury and inhibits leukocyte death. *Cell Biol Toxicol* 2006; 22(1):47-60.
62. Caloglu M, Yurut-Caloglu V, Durmus-Altun G, Oz-Puyan F, Ustun F, Cosar-Alas R et al. Histopathological and scintigraphic comparisons of the protective effects of l-carnitine and amifostine against radiation-induced late renal toxicity in rats. *Clin Exp Pharmacol Physio* 2009;36 (5-6):523-30.
63. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacol Res* 2006;54(3):165-71.
64. Kocer I, Taysi S, Ertekin MV, Karslioglu I, Gepdiremen A, Sezen O et al. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(4):588-94.
65. Azzi A, Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *A.Prog Lipid Res* 2000;39(3):231-55.
66. Sezen O, Ertekin MV, Demircan B, Karslioglu I, Erdoğan F, Koçer I et al. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. *Neurosurg Rev* 2008;(2):205-13.
67. Kırac FS, Yüksel D. Radyasyon biyolojisi. 1. baskı Denizli: Gültürk Ofset Tanıtım, 2001:65-73.
68. Ramos FM, Pontual ML, de Almeida SM, Bóscolo FN, Tabchoury CP, Novaes PD. Evaluation of radioprotective effect of vitamin E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Arch Oral Biol* 2006;51(2):96-101.

69. Bhartiya US, Raut YS, Joseph LJ, Hawaldar RW, Rao BS. Evaluation of the radioprotective effect of turmeric extract and vitamin E in mice exposed to therapeutic dose of radioiodine. *Ind J Clin Biochemistry* 2008;23(4):382-6.
70. Jentzen W, Schneider E, Freudenberg L, Eising EG, Görges R, Müller SP et al. Relationship between cumulative radiation dose and salivary gland uptake associated with radioiodine therapy of thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27(8):669-76.
71. Kutta H, Kampen U, Sagowski C, Brenner W, Bohuslavizki KH, Paulsen F. Amifostine is a potent radioprotector of salivary glands in radioiodine therapy. Structural and ultrastructural findings. *Strahlenther Onkol* 2005;181(4):237-45.
72. Nahlieli O, Nazarian Y. Sialadenitis following radioiodine therapy - a new diagnostic and treatment modality. *Oral Dis* 2006;12(5):476-9.
73. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46(2):261-6.
74. Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med* 1996;21(10):780-2.
75. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986;27(10):1519-27.
76. Karakoyun-Çelik Ö, Aras A, Tuğan D, Hekimgil M, Yalman D, Esassolak M et al. Sıçan germ hücrelerinde radyasyona bağlı apoptoz ve amifostin ile ilişkisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2004;24:142-6.
77. Mehta MP. Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of radiation therapy focus on amifostine. *Seminars in radiation oncology* 1998;8(4 suppl 1):14-6.
78. Rolleman EJ, Forrer F, Bernard B, Bijster M, Vermeij M, Valkema R et al. Amifostine protects rat kidneys during peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(5):763-71.
79. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):739-47.
80. Şeker-Arı PE, Şimşek T, Zorlu CG, Trak B. Amifostine plus carboplatine-paclitaxel combination chemotherapy in advanced stage epithelial ovarian carcinoma :Does it any effect on therapeutical benefit and complications? *T Klin J Gynecol Obst* 2003;13:271-4.
81. Levi M, Knol JA, Ensminger WD, DeRemer SJ, Dou C, Lunte SM et al. Regional pharmacokinetics of amifostine in anesthetized dogs: role of the liver, gastrointestinal tract, lungs, and kidneys. *Drug Metab Dispos* 2002;30(12):1425-30.
82. Münter MW, Hoffner S, Hof H, Herfarth KK, Haberkorn U, Rudat V et al. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):651-9.
83. Kaldır M, Cosar-Alas R, Cermik TF, Yurut-Caloglu V, Saynak M, Altaner S et al. Amifostine use in radiation-induced kidney damage. Preclinical evaluation with scintigraphic and histopathologic parameters. *Strahlenther Onkol* 2008;184(7):370-5.

84. Beutel J, Schroder C, von Hof K, Rades D, Kosmehl H, Wedel T et al. Pharmacological prevention of radiation-induced dry eye-an experimental study in a rabbit model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(9):1347-55.
85. Vujaskovic Z, Thrasher BA, Jackson IL, Brizel MB, Brizel DM. Radioprotective effects of amifostine on acute and chronic esophageal injury in rodents. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):534-40.
86. Uzal C, Durmus-Altun G, Caloglu M, Ergülen A, Altaner S, Yigitbasi NO. The protective effect of amifostine on radiation-induced acute pulmonary toxicity: detection by (99m)Tc-DTPA transalveolar clearances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):564-9.
87. Kouloulis VE, Kouvaris JR, Kokakis JD, Kostakopoulos A, Mallas E, Metafa A, Vlahos LJ. Impact on cytoprotective efficacy of intermediate interval between amifostine administration and radiotherapy: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1148-56.
88. Damron TA, Spadaro JA, Tamurian RM, Damron LA. Sparing of radiation-induced damage to the physis: fractionation alone compared to amifostine pretreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1067-71.
89. Spadaro JA, Horton JA, Margulies BS, Luther J, Strauss JA, Farnum CE et al. Radioprotectant combinations spare radiation-induced damage to the physis more than fractionation alone. *Int J Radiat Biol* 2005;81(10):759-65.
90. Hakim SG, Kosmehl H, Lauer I, Nadrowitz R, Wedel T, Sieg P. A comparative study on the protection profile of lidocaine, amifostine, and pilocarpin on the parotid gland during radiotherapy. *Cancer Res* 2005;65(22):10486-93.
91. Blumenthal RD, Lew W, Reising A, Soyne D, Osorio L, Ying Z et al. Anti-oxidant vitamins reduce normal tissue toxicity induced by radio-immunotherapy. *Int J Cancer* 2000; 86(2):276-80.
92. Yörük Ö, Ertekin V, Demirci E. Alfa-Tokoferol ve L-Karnitinin radyasyona maruz kalmış ratların tükürük bezleri üzerine etkisi. *AÜTD* 2005;37:67-71.

EKLER