



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**RADYOTERAPİ İLE OLUŞTURULAN NAZAL
MUKOZİT MODELİNDE SİSTEMİK N-ASETİL SİSTEİN
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nurdan Köse Çelebi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**RADYOTERAPİ İLE OLUŞTURULAN NAZAL
MUKOZİT MODELİNDE SİSTEMİK N-ASETİL SİSTEİN
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nurdan Köse Çelebi

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Semra Külekçi Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimin her aşamasında emeklerini esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Semra Külekçi Öztürk' e, tez çalışmamdaki desteklerinden ötürü kliniğimizin eğitim sorumlusu Doç. Dr. Hande Senem Deveci' ye ve tez çalışmamda büyük emeği geçen patoloğumuz Uzm. Dr. Adnan Somay'a, Kartal Dr.Lütfi Kırdal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Gökhan Yaprak' a, Radyofizik Uzm. Emriye Algül'e, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanı Laboratuvarı çalışma ekibine, asistanlığım boyunca çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, mesai arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimimde ölçülemez katkıları olan kliniğimizin birbirinden değerli uzmanlarına,

Uzmanlık eğitimimin ilk 4 yılında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, eğitimimde büyük emeği ve desteği bulunan hem hocam hem de ablam olan Prof. Dr. Tülay Erden Habeşoğlu'na ve aynı şekilde sevgili abim Prof. Dr. Mehmet Özgür Habeşoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezim Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından tıpta uzmanlık projesi kapsamında 07.02.2022 tarihli 2022/010 proje numaralı karar ile desteklenmiş olup emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve sonsuz özveride bulunan sevgili babam İsmail Köse ve annem Şaziye Köse'ye, canım kardeşim Tuğba Köse'ye, her anımda yanımda olan ve yanımda olduğu için hep güçlü hissettiğim canım ablam Neslihan Köse' ye ve desteklerinden ötürü sevgili eşim Mehmet Emin Çelebi' ye sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TÜRKÇE ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL BÖLGE.....	4
2.1.1 Nazal Kavite Anatomisi.....	4
2.1.2 Paranasal Bölge Anatomisi.....	4
2.1.3 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi.....	5
2.1.4 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi.....	7
2.1.5 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi.....	7
2.2. NAZOFARENKS.....	8
2.2.1 Nazofarenks Anatomisi.....	8
2.2.2 Nazofarenks Embriyolojisi.....	9
2.2.3 Nazofarenks Histolojisi.....	10
2.2.4 Nazofarenks Fizyolojisi.....	10
2.3 BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ.....	10

2.3.1 Baş ve Boyun Kanserlerinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi.....	11
2.3.2 Baş Boyun Kanserlerinin Histopatolojisi.....	11
2.3.3 Klinik Semptom ve Bulgular.....	13
2.3.4 Evreleme.....	14
2.3.5 Tedavi.....	15
2.3.5.1 Oral Kavite ve Orofarenks Kanserlerinde Tedavi.....	15
2.3.5.2 Larenks Kanserlerinde Tedavi.....	16
2.3.5.3 Hipofarenks Kanserlerinde Tedavi.....	16
2.3.5.4 Nazofarenks Kanserlerinde Tedavi.....	17
2.3.5.5 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserlerinde Tedavi.....	17
2.3.5.6 Tükürük Bezi Kanserlerinde Tedavi.....	18
2.4 RADYOTERAPİ.....	18
2.4.1 Radyasyonun Tarihçesi.....	18
2.4.2 Radyasyonun Tanımı.....	19
2.4.3 Radyasyon Kaynakları.....	19
2.4.3.1 Doğal Radyasyon Kaynakları.....	20
2.4.3.2 Yapay Radyasyon Kaynakları.....	20
2.4.4 Radyasyon Onkolojisi ve Radyoterapi.....	20
2.4.4.1 Radyasyonun Etkileri.....	21
2.4.4.2 Radyoterapinin Yan etkileri.....	22
2.5 N- ASETİL SİSTEİN.....	23
2.6 NAZAL MUKOSİLİYER SİSTEM.....	25

2.6.1 Silyumun Yapısı.....	26
2.6.2 Sentan Proteini.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Deney Hayvanları.....	29
3.2. Çalışma Grupları.....	29
3.3 Anestezi Yöntemi.....	30
3.4 X-ray Radyasyon Uygulanması.....	30
3.5 Ötenazi.....	32
3.6 Histopatolojik Değerlendirme.....	32
3.6.1 Histomorfolojik Değerlendirme.....	32
3.6.2 İmmünohistokimyasal değerlendirme.....	33
3.7 İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1 Nazal Mukozal Değerlendirme.....	35
4.2 Nazofarinks Değerlendirmesi.....	49
5.TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

CFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör geni (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

HPV: Human Papilloma Virüs

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

IL: İnterlökin

MCC: Mukosiliyer klirens (Mucociliary Clearance)

NAC: N-asetil sistein (N-acetyl Cysteine)

NFkB: Nuclear Factor kappa B

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

RT: Radyoterapi

TGF-B: Transforming growth factor beta

TNF -α: Tümör nekroz faktörü alfa

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Nazal Histomorfolojik Değerlendirme Kriterleri.....33

Tablo 2: Nazofarinks İmmünohistokimyasal Değerlendirme Kriterleri(AntiSNTN).34

Tablo 3. Nazal mukozada patolojik parametrelerin gruplar arasında değerlendirilmesi.....47

Tablo 4. Nazal mukozada patolojik parametrelerin gruplar arasında dağılımları....48

Tablo 5. Nazofarinkste Sentan düzeyinin gruplar arasında değerlendirilmesi.....54

Tablo 6. Nazofarinkste Sentan düzeyinin gruplar arasında dağılımları.....54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Nazal Kavite Anatomisi.....	4
Şekil 2: Paranasal Sinüslerin Anatomisi.....	5
Şekil 3: Nazofarenks Anatomisi (2004 American Society of Clinical Oncology).....	9
Şekil 4: Radyasyon Kaynakları (NCRP, 1987).....	19
Şekil 5: Radyasyonun Direkt ve İndirekt Etkisi.....	22
Şekil 6: Solunum yolu epitelinin ve silyanın görünümü.....	26
Şekil 7: Şematik olarak normal silya yapısı ve komponentleri.....	27
Şekil 8: Silyumun uç kısmından enine kesit.....	27
Şekil 9.1: Radyoterapi uygulama cihazının fotoğraf görüntüsü (Siemens Oncor Impression plus (Siemens Medical Solutions USA, Inc)).....	31
Şekil 9.2: Deney hayvanlarının ışınlanmasına ait fotoğraf görüntüsü-1.....	31
Şekil 9.3: Deney hayvanlarının ışınlanmasına ait fotoğraf görüntüsü-2.....	31
Şekil 10.1: Nazal mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması.....	35
Şekil 10.2: Kontrol grubunda goblet hücre (ok) içeren düzenli yapıda stratifiye silyalı epitel ile döşeli nazal mukoza H&Ex400.....	36
Şekil 10.3: RT grubunda nazal mukozada yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve intraepitelyal lenfositler(ok). H&E200.....	36
Şekil 10.4: RT+NAC grubunda silyalı stratifiye epitel ile döşeli (ok),hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu içeren nazal mukoza. H&Ex100.....	37
Şekil 11.1: Nazal mukozada nötrofil infiltrasyonunun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması.....	38
Şekil 11.2: RT grubunda nazal mukozada intraepitelyal nötrofiller (ok) ve damarlarda hiperemi (yıldız). H&Ex400.....	38

Şekil 11.3: RT+NAC grubunda nazal mukozada intraepitelyal seyrek nötrofil (ok) hücresi görünümü. H&Ex400.....	39
Şekil 12.1: Nazal mukozada vasküler dilatasyonun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması.....	40
Şekil 12.2: Kontrol grubunda normal nazal mukoza ve damar yapıları.H&Ex400...	40
Şekil 12.3: RT grubunda nazal mukozada vasküler dilatasyon ve ağır hiperemi.H&Ex400.....	41
Şekil 12.4: RT+NAC grubunda nazal mukozada hafif derecede vasküler dilatasyon ve hiperemi. H&Ex400.....	41
Şekil 13.1: Nazal mukozada epitelde erozyon ve dökülmenin gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması.....	42
Şekil 13.2: RT grubunda nazal mukozal epitelde erozyon ve dökülme. H&Ex400...	43
Şekil 13.3: RT+NAC grubunda nazal mukozal epitelde erozyon ve dökülme(ok). H&Ex400.....	43
Şekil 14.1: Nazal silya kaybının gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması.	44
Şekil 14.2: Kontrol grubunda nazal silyalı kolumnar epitel (ok). H&Ex400.....	45
Şekil 14.3: RT grubunda intraepitelyal lenfositler (kalın ok) içeren mukozada sınırlı alan (ince ok) dışında diffüz silya kaybı. H&Ex400.....	45
Şekil 14.4: RT+NAC grubunda nazal mukozada silya devamlılığı gösteren kolumnar epitel (ok). H&Ex400.....	46
Şekil 15: RT grubunda vasküler dilatasyon ve ağır hiperemi. H&Ex400.....	46
Şekil 16: RT grubunda yüzeyinde fibrinopürülan eksuda gözlenen ülserasyon (ok). H&Ex400.....	47

ÖZET

Amaç: Radyoterapi (RT), baş-boyun kanserlerinin tedavisinde uygulanan ana yöntemlerden biridir. Tümörün konumuna bağlı olarak genellikle tümör bölgesinde ve çevresindeki yapılarda mukozal birtakım yan etkilere neden olmaktadır. Nazal mukozal bozukluklar ve mukosiliyer sistemdeki bozulmaya bağlı oluşan kronik rinosinüzit baş-boyun kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda yaygın olarak görülen yan etkilerdir. Bu durum hastaların yaşam kalitesini ciddi derecede etkilemektedir. Ancak radyasyona bağlı oluşan nazal mukozit ve mukosiliyer sistem hasarının tedavisinde kabul edilmiş etkili bir yöntem yoktur.

Çalışmamızda RT'nin nazal mukoza ve mukosiliyer sistemdeki zararlı etkilerini kapsamlı olarak incelemeyi ve N-asetil sistein (NAC)'in RT'nin bu etkilerini engellemedeki etkinliğini histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 30 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan ile gerçekleştirildi. Randomize olarak 3 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna herhangi bir müdahalede bulunulmadı. RT grubuna deneyin 2. günü baş bölgesine 30 Gy radyoterapi uygulandı. RT+ NAC grubuna çalışmanın birinci gününden itibaren 14 gün boyunca 1g/kg/gün dozunda NAC (Asist 300 mg / 3 mL ampul, Bilim İlaç, Türkiye) intraperitoneal olarak uygulandı. 2. gün NAC uygulamasından 1 saat sonra baş bölgesine 30 Gy radyoterapi uygulandı. 14. Gün RT+NAC grubuna NAC uygulandıktan 1 saat sonra her üç gruptaki deney hayvanları sakrifiye edildi. Alınan nazal mukoza örneklerindeki histopatolojik değişiklikler hematoxilen-eosin ile boyanarak, nazofarenks dokusu örneklerindeki Sentan yoğunluğu ve yaygınlığı ise Anti-SNTN antikoru kullanılarak immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi.

Bulgular: Nazal dokudaki silya kaybı RT+NAC grubunda RT grubuna göre düşük saptandı ($P<0.05$). Sentan'ın nazofarenks dokusundaki boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı RT+NAC grubunda RT grubuna göre yüksek saptandı ($P<0.05$).

Mukozal nötrofil ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler dilatasyon, hiperemi ve hemoraji , mukozal epitelde erozyon ve dökülme, mukozal ülserasyon RT+NAC grubu ile kontrol grubunda benzer saptandı ($P>0.05$), RT+NAC grubunda RT grubuna göre daha hafif düzeyde olduğu tespit edildi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

Sonuçlar: Radyoterapinin nazal mukozada patolojik değişikliklere yol açtığı, silyalarda kayba ve silya apikal proteini olan Sentan düzeyinde azalmaya neden olduğu gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçları NAC tedavisinin RT' nin nazal mukoza üzerindeki zararlı etkilerini engelleyebileceğini gösterdi. Ayrıca NAC'ın mukosiliyer sistemin yapıtaşı olan silya kaybını engellemede ve Sentan'ın ekspresyonunu iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir. Araştırmamız radyasyona bağlı nazal mukozitin tedavisinde NAC'ın etkilerini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Ayrıca radyasyonun neden olduğu nazal mukozit konusunda immünhistokimyasal değerlendirme yapan ilk araştırmadır.

Anahtar kelimeler: antioksidan, mukozit, , N-Asetil Sistein, radyoterapi, Sentan, silya

ABSTRACT

Aim: Radiotherapy (RT) is one of the main methods used in the treatment of head and neck cancers. Depending on the location of the tumor, it usually causes some mucosal side effects in the tumor area and surrounding structures. Nasal mucosal disorders and chronic rhinosinusitis due to disruption of the mucociliary system are common side effects in patients undergoing RT for head and neck cancer. This situation seriously affects the quality of life of patients. However, there is no accepted effective method for the treatment of radiation-induced nasal mucositis and mucociliary system damage.

In this experimental study, we aimed to comprehensively examine the harmful effects of RT on the nasal mucosa and mucociliary system, and also to investigate the effectiveness of N-acetyl cysteine (NAC) in preventing the harmful effects of RT by using histopathological and immunohistochemical methods.

Materials and Methods: It was performed on 30 female Sprague Dawley rats. Rats were randomly divided into three groups. No action was taken in the control group. On the 2nd day of the experiment, 30 Gy radiotherapy was applied to the head area in the RT group. NAC (Asist 300 mg / 3 mL ampoule, Bilim Pharmaceuticals, Turkey) was administered intraperitoneally at a dose of 1 g/kg/day for 14 days from the first day of the study to the RT+ NAC group. On the second day, 30 Gy of radiotherapy was applied to the head area 1 hour after the NAC application. On the 14th day, 1 hour after the NAC application to the RT+NAC group, the experimental animals in all three groups were sacrificed. Histopathological changes in nasal mucosa samples were evaluated by staining with hematoxylin-eosin. Sentane intensity and extent score in nasopharyngeal tissue samples were evaluated by immunohistochemical staining using Anti-SNTN antibody.

Results: The loss of cilia in the nasal tissue was lower in the RT+NAC group than in the RT group ($P<0.05$). The staining intensity and extent score of Sentan in the nasopharyngeal tissue were higher in the RT+NAC group than in the RT group ($P<0.05$).

Mucosal neutrophil and mononuclear inflammatory cell infiltration, vascular dilatation, hyperemia and hemorrhage, mucosal epithelial erosion and shedding, mucosal ulceration were found to be similar in the RT+NAC group and the control group ($P > 0.05$). These parameters were found to be milder in the RT+NAC group than in the RT group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusions: It was observed that radiotherapy caused pathological changes in the nasal mucosa, causing loss of cilia and a decrease in the level of Sentan, the cilia apical protein. The results of our study showed that NAC treatment can prevent the harmful effects of RT on the nasal mucosa. It also showed that NAC was effective in preventing the loss of cilia, which is the building block of the mucociliary system, and improving the expression of Sentan. Our study is the first to investigate the effects of NAC for the treatment of radiation-induced nasal mucositis. It is also the first study to perform immunohistochemical evaluation on radiation induced nasal mucositis. Our study needs to be supported by clinical studies with large groups of subjects.

Keywords: antioxidant, cilia, mucositis, N-Acetyl Cysteine, radiotherapy, Sentan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada baş boyun kanserlerinin görülme sıklığı yılda yarım milyonu aşmaktadır. Baş ve boyun tümörleri tüm kanserlerin %10-15' ini oluşturmaktadır. En sık görülen histolojik tipi epidermoid karsinomdur. Erkeklerde ve genellikle 50-60 yaşlarında daha sık görülmektedirler.

Radyoterapi (RT), oral kavite, orofarinks, larinks, hipofarinks, nazofarengeal kanser, nazal ve paranasal sinüs tümörleri gibi baş-boyun kanserlerinin tedavisi için önemli ve iyileştirici bir yöntemdir. Kanser hücrelerinin DNA' sında değişikliklere neden olarak etki eder. İyonize radyasyon hücreyi iki şekilde etkiler. Hücrede biyolojik veya kimyasal değişiklikler yaparak DNA hasarı meydana getirebilen direkt etki ve suyun hidrolizi sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (ROT) ile nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin yapısının bozulmasına neden olan indirekt etkidir. Radyasyonun yapmış olduğu direkt ve indirekt etkiler; hücrede hasarın giderilmesi için birçok biyokimyasal ve moleküler sinyal yollarını aktive ederek, kalıcı fizyolojik değişiklikler meydana getirebilmekte ve hücre ölümüne neden olabilmektedir. Tümörün konumuna bağlı olarak genellikle tümör bölgesinde ve çevresindeki yapılarda mukozal birtakım yan etkilere neden olmaktadır.

Nazal mukoza radyoterapiye son derece hassastır. Radyasyon tedavisi mukozada hasara ve sinüs drenajlarında bozulmaya neden olur. Sinonazal bölgede epitelyal hücrelerdeki mukozal silyalarda yıkıma neden olarak mukosiliyer klirenste bozulmaya ve en sık görülen yan etkilerden biri olan kronik rinosinüzit gelişme riskinde artışa neden olmaktadır.

Mukosiliyer klirens (MCC) mekanizması, üst solunum yollarının temizlenmesi ve savunmasında önemli bir role sahiptir. Bu mekanizma solunan partikülleri nazal mukoza tabakası boyunca filtreler, aşırı mukusun ve solunan yabancı maddelerin solunum yollarından temizlenmesini sağlar. Silyalar mukosiliyer klirens mekanizmasının en önemli yapıtaşdır. Silya apikal proteini olan Sentan hareketli silyaların distal tip bölgesinde bulunur. Fosfatidilserine bağlanarak hücre zarı ile silyaların daralmış distal kısmında bulunan periferik tekli mikrotübüller (A-tübülleri) arasında bağlantı sağlar. Daha iyi hava yolu klirensi sağlamak için

silyaların distal kısmını dar ve sert hale getirdiği saptanmıştır. Radyasyona maruziyet sonucunda gerçekleşen silyalardaki hasarlanma MCC mekanizmasında bozulmaya, bu da kronik rinosinüzite neden olmaktadır. Nazal mukozit ve kronik rinosinüzit RT alan hastalarda kaçınılmaz bir komplikasyondur. Pekçok nedenle baş-boyun bölgesine radyasyon alan hastalarda yüksek oranda rinore, nazal obstrüksiyon, mukozal hiperemi, nazal adezyon, stenoz ve atrezi görüldüğü gösterilmiştir. Bu durum hasta için önemli rahatsızlığa neden olabilir ve mukozal reaksiyonları iyileştirmek için tedavinin kesilmesine neden olabilir. RT sonrası rinosinüzit tedavisi tartışmalıdır. Sineşial bantların eksizyonu, sinüslerin drenajı ve ventilasyonu ile koanal stenozun düzeltilmesi için endoskopik sinüs cerrahisi yapılabilmektedir. Cerrahi tedavi hastalarda nazal semptomları sadece kısmen hafifletir ancak nazal epitel hücrelerinin yapısını ve fonksiyonunu etkilemez. Bununla birlikte kötü yara iyileşmesi ve intraoperatif kanama riski mevcut olup ameliyatın uzun vadeli etkisi belirsizliğini korumaktadır.

Oksidan ve antioksidan durumlar arasındaki dengesizlik ile oksidatif stresin radyoterapinin neden olduğu mukozitin patogeneğinde çok önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Antioksidan ajanların radyasyon hasarını önleme ve zararlı etkilerini geri çevirmede etkili olduğu bildirilmiştir. N-asetilsistein (NAC), özellikle mukolitik olarak ve asetaminofen intoksikasyonlarında antidot olarak kullanılan bir ajandır. Glutasyon öncüsü olan NAC' ın mitokondriyal koruma, serbest radikal temizleme, lipid peroksidasyon ve nekroz inhibitörlüğü gibi antioksidan etkileri vardır. NAC, bir amino asit olan L-sisteinin asetillenmiş bir türevidir. Bir aminotiyoldür ve glutasyonun öncüsüdür. Canlıda glutasyon endojen antioksidandır. Reaktif oksijen radikallerinin detoksifikasyonunda, elektrofilik xenobiyotiklerin detoksifikasyonunda, sistenin depolanması ve taşınmasında, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde, lökotrien ve prostaglandin sentezinin regülasyonunda rol almaktadır. Bunun yanında NAC' ın kaspaz-3 ekspresyonunu azaltarak ROT kaynaklı apoptozu inhibe ettiği bildirilmiştir. Böylece serbest radikal hasarına karşı koruyucu etkisi vardır. Ayrıca IL -1b, IL-8, TNF - α , NF-kB ve TGF-B seviyelerini azaltarak lokal inflamatuvar ve fibrotik cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir.

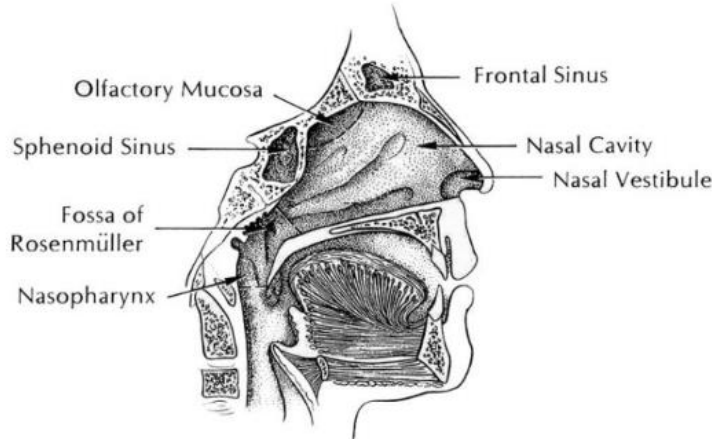
Literatürde RT sonucunda oluşan nazal mukozit ve MCC sistemi üzerine yapılan yeterince çalışma yoktur. Tedavisinde nazal irrigasyon, çörek otu yağı, kortikosteroid gibi topikal uygulanan ajanlar üzerinde çalışılmış ancak henüz kabul görmüş etkili bir tedavi ajanı bulunamamıştır. Çalışmamızda RT'nin nazal mukozaya olan yan etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçladık. Bununla birlikte NAC'ın antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik özelliklerini dikkate alarak nazal mukozada RT sonrası oluşan bu zararlı etkilerin engellenmesinde sistemik NAC uygulamasının etkinliğini araştırdık. Araştırmamız radyasyona bağlı nazal mukozitin tedavisinde NAC'ın etkilerini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Ayrıca radyasyonun neden olduğu nazal mukozit konusunda immünohistokimyasal değerlendirme yapan ilk araştırmadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL BÖLGE

2.1.1 Nazal Kavite Anatomisi

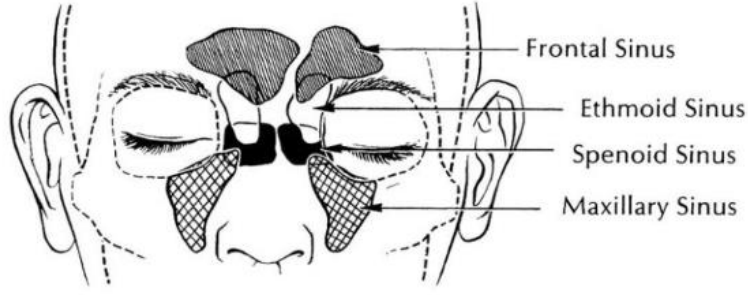
Nazal kavite nazal septum ile ikiye ayrılır ve süperiorda ethmoid kemiğe ait olan kribriform plate, anteriorda frontal ve nazal kemikler ve posteriorda sfenoidin gövdesiyle sınırlandırılır. Taban ise maksiller kemiğin palatin proçesi ve palatin kemiğin horizontal kısmını içeren sert damak tarafından oluşturulur. Her iki nazal kavite posteriorda koana ile nazofarenkse, anteriorda ise nostril ile dışarıya açılır. Anteriorda genişleyen nostril bölgesi nazal vestibül olarak tanımlanır ve ortasında nazal septumun kaudal bölgesi olan kolumella vardır. Lateral nazal duvarlarda üçer adet konka ve meatus bulunur (Şekil 1) [1].



Şekil 1: Nazal Kavite Anatomisi (Sagittal Kesit)

2.1.2 Paranasal Bölge Anatomisi

Paranasal sinüsler varyatif bir anatomiye sahip olmakla beraber her biri nazal kaviteye direne olan pnömotize yapılardır. Paranasal sinüsler dört solda dört sağda olmak üzere boyutları ve lokalizasyonları kişiden kişiye farklılık gösteren yapılardır. Maksiller, etmoid, sfenoid ve frontal sinüsleri içermektedir (Şekil 2) [1].



Şekil 2: Paranasal sinüslerin anatomisi

2.1.3 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi

Nazal kavite ve paranasal sinüslerin gelişimi fetal hayatın 4. haftasında başlayıp doğumdan sonra da devam eden aktif bir süreçtir. Birbirini takip eden bu gelişim süreçlerinde ilk olarak yüz orta hattı ile paralel bir şekilde gestasyonun 4. ve 8. haftaları arasında nazal boşluk gelişir [2].

İnatruerin hayatın 4. haftasında embriyo yassı bir disk şeklindedir. Daha sonra öne doğru eğilir. Büyümeye başlayan beyin kalbi iter. Birbirinden uzaklaşan kalp ve beyin arasında bir çukurcuk meydana gelir, buna stomodeum, ilkel ağız adı verilir. Aynı dönemde burun deliklerinin ortaya çıkmasını sağlayan olfaktif plakodlar gelişir [2].

Gestasyonun 4. haftasında stomadeumun üstünde oluşan olfaktif plakod olfaktif pite dönüşerek medial ve lateral nazal çıkıntıları meydana getirir. Medial nazal çıkıntı, maksiller çıkıntı ve frontal çıkıntı bir araya gelerek frontonazal çıkıntıyı oluşturur, frontonazal çıkıntı ise maksiller ve mandibuler çıkıntı ile birlikte yüz orta hattını meydana getirir [2].

İkinci olarak ise gestasyonun 8. haftasında lateral nazal duvarda meydana gelen katlanma ve çıkıntılar sonucunda paranasal sinüs ve konkaların gelişimi başlar. Lateral duvar ve konkaların gelişimi 36. haftada tamamlanırken, paranasal sinüsler

doğumdan sonra da gelişmeye devam eder. İntauterin gelişimin 8. haftasında ortaya çıkan ethmotürbinal çıkıntı adı verilen bu 6-7 çıkıntı zamanla gerileme ve birleşmeler sonucunda 3 veya 4 çıkıntıyı oluşturur. İlk ethmotürbinal çıkıntının üst kısmı agger naziyi, alt kısmı ise uncinat proçesi oluşturur. Daha sonra sırayla ikinci ethmotürbinal çıkıntı orta konkayı, üçüncü ethmotürbinal çıkıntı üst konkayı oluşturur. Son olarak fetüslerin %65'inde olan süpreme konka dördüncü ve beşinci ethmotürbinal çıkıntıların birleşmesiyle meydana gelir. İnferior konka ise diğer konkalardan farklı olarak maksillotürbinat çıkıntından gelişir [1].

Ethmotürbinal çıkıntılar arasında uzanan primer girintiler ise nazal meatus ve resesleri oluşturur. Birinci ve ikinci ethmotürbinal çıkıntılar arasında yer alan ilk primer girintinin asendan parçasından frontal reses ve desendan parçasından ise ethmoidal infundibulum, hiatus semilunaris ve orta meatus gelişir. İkinci primer girintiden süperior meatusu, üçüncü primer girintiden ise süprem meatus gelişir. Primordial maksiller sinüs ise ethmoid infundubulumun alt kısmından gelişir. Gestasyonun 12. haftasında gelişmeye başlayan maksiller sinüs doğumda ethmoid simüslerle var olan iki sinüsten biridir. Maksiller sinüs 17-18. haftalarda laterale, inferiora ve öne doğru da gelişmeye devam eder. Maksiller sinüs doğumdan sonra da yaşamın ilk 3 yılında ve 7-12 yaşları arasında hızlı gelişim fazları yaşar. 15-18 yaşından sonra major bir değişiklik izlenmez [1, 3]

Gestasyonun 12. haftasından itibaren anterior ve orta ethmoid hücreler lateral nazal duvarda çıkıntı halinde ortaya çıkarlar. Ethmoid infundubulumdan gelişen posterior protrüzyonlar 17-18. haftalarda posterior ethmoid hücreleri oluşturur ve sfenoid kemik içerisinde de posterior protrüzyonlar görülmeye başlanır. Son haline 12 yaşlarında ulaşan ethmoid sinüslerin pnomotziasyonu diğer paranazal sinüslerin aksine puberteden sonra devam etmez. Frontal sinüs ön ethmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru gelişimiyle frontal resesten gelişir. Doğumda gelişmediği için frontal sinüs anterior ethmoid hücrelerden ayırt edilemez. Radyolojik olarak 4-5 yaşlarında görülmeye başlar ve pubertenin sonlarına kadar gelişmeye devam eder. Sfenoid sinüs fetal hayatın 12. haftasında sfenoethmoid reseste nazal mukozanın evajinasyonu ile gelişmeye başlar. Doğum esnasında sfeneoethmoid bölgedeki girintiden az daha büyük olan sfenoid sinüsün gelişimi 5 yaşından sonra hızlanır, 7-8 yaşlarındaki

pnomotizasyon ile sella tursika seviyesine ulaşır ve paranasal sinüsler içerisinden erişkin boyutuna ulaşan ilk sinüs olur [3, 4].

2.1.4 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi

Nazal vestibülde olan çok katlı keratinize yassı epitel nazal kaviteye doğru ilerledikçe önce silyasız kübik epitele, sonrasında ise paranasal sinüslerin içerisini döşeyen endosteumun üzerinde psödostrafiyeye kolumnar silyalı epitele dönüşür. Herhangi bir burun hastalığının olmadığı sağlıklı durumlarda nazal sitolojide sadece 4 çeşit hücre tipi seçilir; silyalı hücreler, müsinöz goblet hücreleri, bazal hücreler ve çok az sayıda nötrofil içerir [5]. Yüzeyde bulunan ve yenilenmeleri oldukça hızlı olan bu psödostrafiyeye kolumnar silyalı epitel hücrelerinin saniyede 10-20 atım gerçekleştirmesiyle oluşan siliyer hareketler sonucunda akım her zaman paranasal sinüslerden ostiumlara doğrudur. Goblet hücreleri ise bazalda bulunur ve depoladığı salgıyı yüzeye bırakır. Bazal hücreler ise goblet veya silya hücresine rejenere olmak için bazalda bulunur. Yalancı çok katlı epitel nazal mukozanın vestibülü, silyasız kübik epitel ile örtülü kısımları, olfaktör bölge dışında kalan tüm sinonazal alanı örter. Bunların haricinde epitelin altında lamina propria ve yine yüzeye açılan seromuköz glandlar bulunmaktadır [6].

2.1.5 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Nazal mukoza devamlı mukus salgılayan müsinöz hücreleri de içeren psödostratifeye silyalı hücrelerden oluşur. Hem silyalı hem de müsinöz hücreler nazal mukozanın en önemli koruyucu mekanizması olan mukosiliyer klirenste rol alırlar. Silyalı/ müsinöz hücre oranı normal şartlarda 4/1 oranındadır [5].

Nazal kavite ve paranasal sinüsler solunum sisteminin ilk basamağı olarak atmosfer ile kurulan bağlantıyı sağlar. Kafa tabanının anteriorunda yerleşen bu anatomik boşluklar solunum, rezonans, inhale edilen havanın nemlendirilmesi, temizlenmesi ve uygun sıcaklığa getirilmesi, koku alma gibi fonksiyonları gerçekleştirirler. Paranasal sinüsler ostiumlar aracılığı ile ventile olur. İnspirasyon esnasında nazal hava akımı negatif basınç meydana getirir. Ekspirasyonda ise pozitif nazal hava akımı oluşur. Sinüsler inspirasyon esnasında içindeki havayı boşaltırken ekspirasyonda sinüs içine hava dolar. Bu akciğerin ventilasyonuna paradoksal bir

durum olarak karşımıza çıkar. Mukosiliyer transport silyalar vasıtasıyla maksiller sinüste doğal ostiuma doğru olur. Inferior, medial, lateral, superior duvarlardan gelen mukus buraya yönelmektedir. Aksesuar ostium bulunması bu durumu değiştirmemektedir. Frontal sinüste ise mukus önce interfrontal septumdan yukarı sonra lateral duvardan aşağı frontal resese doğru gerçekleşir. Frontal resesin şekli kum saati şeklindedir ve transport esnasında reses seviyesindeki blokaj sinüzite neden olabilir. Mukosiliyer transport sol frontal sinüste saat yönünde olurken, sağ frontal sinüste saat yönünün tersinedir. Ön ethmoid hücrelerden drene olan mukus maksiller ve frontal sinüslerden gelen mukusla orta meada birleşir, arka etmoid hücrelerden ve sfenoid sinüsten gelen mukus da superior ve suprem meada birleşir. Mukus nazofarinkse ve posterior orofarinkse drene olur [7].

Paranasal sinüsler geniş yüzey alanıyla solunan havanın nemlendirilmesi ve ısıtılmasında, immunolojik lokal savunma oluşturulmasında, travmalarda anatomik bariyer işlevi görerek kranyal yaralanmaların önlenmesinde, sesin rezonansının sağlanmasında da görev alırlar [4].

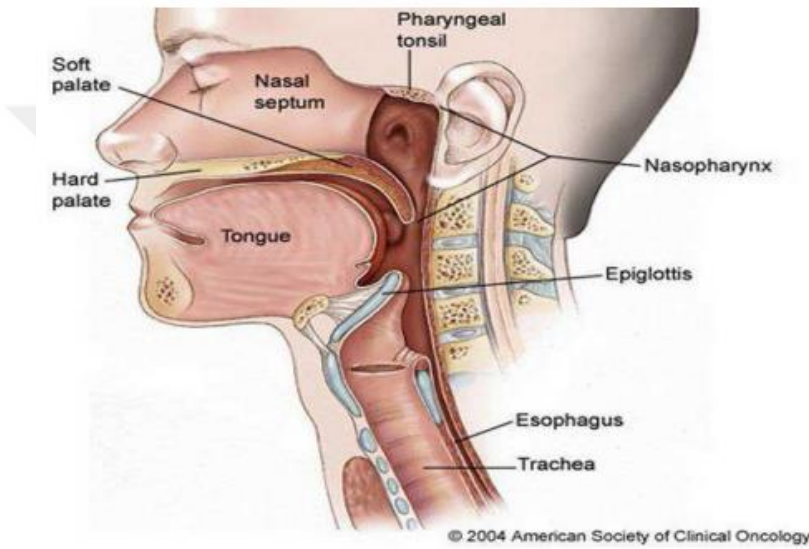
2.2. NAZOFARENKS

2.2.1 Nazofarenks Anatomisi

Nazofarenks, burnun arka kısmında, kafa tabanının hemen altında , farenksin en üst kısmında yer alan kübik şeklinde bir boşluktur (Şekil 3). Sınırlarını, ön tarafta; nazal kavitenin arka kısmı ve nazal septum, arkada; farenks mukozası, üstte; farenks mukozası ve sfenoid sinüs, altta ise yumuşak damak oluşturur. Üst ve arka duvarı sfenoid kemiğin tabanı, oksipital kemiğin baziller kısmı ve ilk iki vertebra ile sınırlandırılmıştır. Sağ ve sol östaki tüplerinin açıklıkları nazofarenksin yan duvarlarında yer almaktadır. Tuba östaki superior farengeal kasın üzerindeki sinüs Morgagni'den nazofarenkse açılır. Östaki açıklığının hemen arkasında ‘j’ şeklinde yapısı bulunan torus tubarius yer alır. Torus tubariusun hemen arkasındaki girinti ise rosenmüller fossadır. Nazofarenks karsinomlarının en sık geliştiği yer olması sebebi ile rosenmüller fossa oldukça önem arz etmektedir. Nazofarenksin yan komşuluğunda yer alan retroparotidian alan; ön tarafta parotis bezinin derin lobu, stiloid proces ve kaslar, arkada birinci servikal vertebranın transvers çıkıntısı ve yan tarafta

sternokleidomastoid kas ile sınırlandırılır. Bu alanda internal karotid arter, internal juguler ven, farenksin lateral lenf bezleri, servikal sempatik zincir ve 9, 10, 11 ve 12. kafa çiftleri bulunmaktadır [8].

Nazofarenks çok zengin bir lenfatik ağı sahiptir. Önce retrofaringeal lenf nodlarına ve daha sonra spinal aksesuar sinir boyunca servikal lenf nodlarına drene olur. Lenfoid akımı bilateralidir. Bu sebeple nazofarenks kanserinde bilateral yada kontralateral lenfatik metastazlar sık görülmektedir [8].



Şekil 3: Nazofarenks Anatomisi (2004 American Society of Clinical Oncology)

2.2.2 Nazofarenks Embriyolojisi

Nazofarenks embriyolojik olarak hem nazal kaviteden hem de farenksten kaynaklanmaktadır. Hem östaki tüpü hem de açıklığı birinci faringeal arkten gelişir. Östaki tüpü açıklığının posterioru farinksin embriyolojik bir uzantısıdır. Anterioru ise, primitif nazal kese yoluyla nazal kavitenin bir uzantısı olarak kabul edilir. Bu teori, östaki borusu açıklığının önündeki nazofaringeal mukozanın embriyolojik olarak nazal kaviteye benzediğini (yüksek derecede vasküler ve lenfoid doku ile yoğun) ve arkasındaki nazofaringeal mukozanın orofarenkse (tabakalı skuamöz) benzediğini gösteren histolojik kanıtlarla desteklenir. Nazofaringeal alan, ektodermal yaprağın nöral krestinden kaynaklanır [9].

2.2.3 Nazofarenks Histolojisi

Nazofarenks mukozası, lenfoid yapı ve minör tükürük bezlerini içerir. Follikül ve germinal merkez içeren lenfoid doku elementleri mukozanın derin katmanları içinde yer alır fakat bu lenfoid yapılarda kapsül ve sinüzoidler yoktur. Nazofarenks mukus membranının hücre tipleri stratifiye skuamöz epitel ya da silyalı psödostratifiye epitel hücreleri, goblet hücreleri ve destek hücrelerinden oluşur. Silyalı psödostratifiye tip infantlarda baskın olan epiteldir fakat zamanla metaplazi sonucu stratifiye skuamöz hücrelere dönüşür. Erişkinde lateral ve superior duvar silyalı psödostratifiye epitelle, posterior duvar ise stratifiye skuamöz epitelyum ile döşelidir [10].

2.2.4 Nazofarenks Fizyolojisi

Nazofarenks, üst solunum yolu sisteminin bir bileşenidir ve nazal pasajları orofarenks yoluyla larinks ve trakeaya bağlar. Nazofarenkse özgü kaslar, östaki tüpünün açılmasını kontrol ederek orta kulağın nazofarenksten havalanmasına ve atmosferik basınç dengesini kontrol etmeye yardımcı olur. Nazofarenks, ses rezonansına ve üretimine de katkıda bulunur. Nazofarenkte obstruksiyon olması ses değişikliklerine (hiponazal) yol açar. Önemli fonksiyonlarından biri de mukosilyer klirenste görev almasıdır. Solunan hava nazal kavitede filtrelenip nemlendirilirken, toz partikülleri nazal mukusla tutulur ve mukosilyer sistem vasıtasıyla nazofarenkse doğru taşınır. Nazal debrisler buradan orofarenkse yönlendirilir. Ayrıca nazofaringeal isthmus yutma fonksiyonunda görev alarak yutma esnasında nazofarenksi kapatmaktadır [9].

2.3 BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ

Baş boyun kanserleri; dudak ve oral kavite, nazal kavite, paranazal sinüsler, tükürük bezleri, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks, mukozal melanomlar, tiroid kanseri ve boyun lenf nodlarından kaynaklanan kanserlerden oluşmaktadır [11].

2.3.1 Baş ve Boyun Kanserlerinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Baş boyun kanserleri pek çok faktörün etkisiyle meydana gelmekte olup melanom dışı cilt kanserleri hariç tüm kanserlerin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar [12]. Bunlar arasında dudak ve oral kavite kanserleri en sık görülenleri olup larinks kanserleri bunları izlenmektedir. Tüm kanserlere bağlı ölümlerin %5,3'ünü oluşturur. Dünya çapında, 1990'dan 2017'ye kadar, larinks ve nazofarenks kanserlerinin insidansı azalırken, diğer faringeal kanserler ile dudak ve oral kavite kanserlerinin insidansı artmaktadır [13]. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekte olan bu kanserlerin insidansı yaşla birlikte artmakta ve coğrafik dağılım farklılığı göstermektedir [14]. Tüm dünyada erkeklerde en fazla izlenen baş ve boyun kanseri türü oral kavite maligniteleri iken, kadınlarda en fazla izlenen orofarenks ve hipofarenks maligniteleridir. Erkeklerde ikinci sıklıkta görülen larenks maligniteleri iken, kadınlarda bu oral kavite maligniteleridir [15].

Tütün ve alkol kullanımı etiyojide rol oynayan en önemli risk faktörleridir. Hastaların yaklaşık olarak %75'inde tütün ve alkol kullanımı öyküsü vardır ve ikisinin birlikte kullanımında etkileri artmaktadır [16]. Baş boyun kanserleri arasında Human Papilloma Virüs(HPV)'e bağlı kanser oranı, büyük ölçüde dünya bölgesine ve tütün kullanım yaygınlığına bağlıdır. Yüksek gelirli ülkelerde risk artar. Diğer önemli etiyojik faktörler arasında erkek cinsiyete sahip olmak, özellikle EBV ve HPV olmak üzere bazı virüsler, genetik yatkınlık, bazı meslek gruplarına sahip olmak, radyasyona maruz kalma öyküsü, güneş ışınları, oral hijyenin kötü olması, hormonal faktörler, düşük sosyoekonomik düzey, sebze ve meyveden fakir beslenme ve vitamin yetmezlikleri yer almaktadır [14].

2.3.2 Baş Boyun Kanserlerinin Histopatolojisi

Baş boyun bölgesinin ve üst solunum-sindirim yolu mukozasının büyük kısmı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Silindirik silyalı solunum yolu epiteli, burun ve paranazal sinüsler ile larenksin (glottik kısmı dışındaki) mukozasını oluşturmaktadır. Nazofarenks bölgesinde bu iki epitel kesişmektedir [17]. Baş boyun tümörleri çoğunlukla ektoderm kaynaklıdır ve tiroid ve tükrük bezi kanserleri hariç en sık görülen (yaklaşık %90'ı) tip skuamoz hücreli karsinomdur. Grade olarak ise daha

çok orta ve iyi diferansiye kanserlerdir. Ancak, skuamöz hücreli karsinom oldukları için tümörün mitoz varlığı, invazyon derinliği ve yayılım paterni grade'den daha önemlidir. Epitelyal olmayan baş-boyun kanserleri ise yaklaşık olarak %10 civarında görülmekle birlikte sıklıkla glandüler yapılar ve bağ dokudan gelişir. Larinks kanserlerinin tamamına yakını epitelyal hücreli kanserlerdir. Verrüköz kanser ise %1-2 oranında görülür [18].

Nazofarenks kanserleri ışık mikroskopisi görüntülerine göre 3 ana grupta toplanmıştır. 1- Skuamöz hücreli kanserler (keratinize, non-keratinize ve indiferansiye), 2- Lenfomalar, 3-Diğer nadir gruplar (adenokarsinom, plazma hücreli myelom, malign melanom, rabdomyosarkom, fibrosarkom gibi). Non-glandüler ve non-lenfomatöz epitelyal maligniteler nazofarenksin en sık rastlanılan malign tümörüdür [4].

Burun ve paranasal sinüslerin de en sık görülen maligniteleri yassı epitel hücreli kanserlerdir. Adenoid kistik karsinom, lenfoma, sarkom, malign melanom ve olfaktör nöroblastom gibi diğer tümörler de bu bölgeden köken alabilirler [4].

Oral kavite ve orofarenks kanserlerinin yaklaşık %90'ı normal histolojik yapısını oluşturan epitelyal kaynaklı yassı epitel hücreli karsinomdur. Aynı şekilde hipofarenks ve servikal özefagus kanserlerinde de en sık karşılaşılan histolojik tip yassı epitel hücreli karsinomdur [4].

Tükürük bezlerinden mukoepidermoid karsinomlar, adenoid kistik karsinomlar, malign mikst tümörler ve çeşitli subtiplerde karsinomlar gelişebilmektedir [19].

Tiroidde en sık (%95' inden fazlası) folikül hücrelerinden köken alan kanserler görülür. Bunlar içerisinde de en sık görülen papiller karsinomdur [4].

Lenfomalar burun boşluğu, nazofarenks ve baş boyun bölgesindeki bütün lenfoid organlardan kaynaklanabilirken sarkomlar da baş boyundaki tüm mezenkimal (nonepitelyal) yapılardan kaynaklanabilen malignitelerdir [20].

2.3.3 Klinik Semptom ve Bulgular

Baş-boyun kanserlerinde semptom ve bulgular tümörün tuttuğu organa ve yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Sinonazal kanserlerde de yerleşim yerine göre oküler, nazal, oral, otolojik ve fasiyal semptomlar görülebilmektedir. Sinonazal kanserler tanı konulduğunda genelde ileri evrede olmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak %70-80'i T3 veya T4 evresinde tanı almaktadırlar [21]. Erken T1-T2 evresinde hastalık bir süre belirti vermeden kapalı sinüs kavitesi içinde büyür ve bu başlangıç döneminde burun tıkanıklığı, yüzde ağrı, burun kanaması gibi spesifik olmayan şikayetlerin görülmesi veya tamamen asemptomatik olmaları nedeniyle genelde erken dönemde saptanamazlar. Günümüzde fizik muayenede endoskopların, görüntüleme de bilgisayarlı tomografinin yaygın kullanılması ile daha erken tanı konulabilmektedir [22].

Oral kavite kanserleri anatomik alt bölgeleri ve görülme sıklığı açısından coğrafi bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. En çok alt dudak, dil gövdesi ve ağız tabanında görülmesine rağmen Hindistan ve Güneydoğu Asya'da tütün çiğneme alışkanlığına bağlı olarak yanak mukozası ve retromolar üçgende daha sık görülmektedir. Klinik incelemede, iyileşmeyen ülser, yara veya kitle, ağrı, kanama, diş kaybı, otalji, trismus, kilo kaybı, disfaji, halitozis, odinofaji, disartri, boyunda kitle gibi çok çeşitli semptom ve bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir [23]. Orofarenks kanseri olguları sıklıkla tek taraflı ilerleyen boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve boğazda rahatsızlık hissi ile başvurur. İlk başvuru anında genellikle lenf nodlarına metastaz mevcuttur. Özellikle de dil kökünde olan tümörlerde bilateral boyun lenf nodu metastazı daha sık görülmektedir. Bu bölgede kanseri olan hastalarda üst solunum ve sindirim sisteminde ikinci bir karsinom varlığı ya da gelişme olasılığı daha yüksektir [24].

Nazofarenks tümörlerinin nazal kaviteye doğru ilerlemesiyle burun tıkanıklığı ve burun kanaması, östaki tüpünün tıkanması sonucu seröz otit, kulakta ağrı, akıntı, dolgunluk, işitmede azalma gibi otolojik semptomlar, boyun lenfatiklerinin tutulumuna bağlı boyunda kitle ve ağrı, kranial sinirlerin tutulumu ile de nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir [4, 10]. Nazofarenksin çok zengin bir lenfatik ağı bulunmaktadır ve bu yapı çift taraflı drenaja sahiptir. Bu sebeple nazofaringeal

karsinom olgularında bilateral yada kontralateral lenfatik metastazlara sıkça rastlanır. Lenf nodu metastazı, tanı sırasında olguların %75-90' ında bulunur ve %50'nin üzerinde bilateralidir. Nazofarenks kanseri olgularının yaklaşık % 40' ında ilk bulgu boyunda lenf noduna metastaz varlığıdır. Uzak metastaz oranı düşük olmakla birlikte en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapmaktadır [4, 25]. En önemli prognostik faktör lenf noduna metastaz olmasıdır. N0 olgularda uzak metastaz oranı yaklaşık %17 iken, N3 olgularda bu oran %78'e kadar çıkmaktadır [25]. Erken evrede beş yıllık sağkalım oranları oldukça iyidir (%84-%90) [26]. Nükslerin yaklaşık yarısı ilk iki senede ve çoğunlukla (yaklaşık %60'ı) primer tümör yerleşimi olan nazofarenks bölgesinde görülmektedir [27].

Ses kısıklığı larenks kanserinde en sık görülen semptomdur. Ses kısıklığının derecesi, vokal kord fonksiyonlarının etkilenmesine bağlıdır ve özellikle de glottik tümörlerin ilk belirtisidir. Dispne ve stridor, glottik ve subglottik tümörlerin geç semptomlarıdır. Ağrı, hipofarenks ve supraglottik kanserlerde daha karakteristik olup ülseratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha sık görülür. Başka bir tümörle birlikte en sık görülen baş boyun kanseri larenks kanseridir. Larenks kanseri olan bir hastada aynı anda (senkron) birden fazla kanser görülme oranı %1 iken, farklı zamanlarda (metakron) primer tümör görülme olasılığı yaklaşık % 5-10' dur [4, 28].

Tükürük bezi tümörleri, kaynaklandıkları lokalizasyonda giderek büyüyen, ağrısız kitle şeklinde bulgu vermektedir. Hızlı büyüme, ağrı, sinir tutulumu, cilde ve derin dokulara yapışıklık, boyun lenf nodlarının tutulumuna bağlı semptomların görülmesi daha çok malign bir tümörü düşündürmektedir. Malign tükürük bezi tümörleri genellikle 50-60 yaş arasında görülmekle birlikte %16'sı 30 yaş altı, %2'si de 16 yaş altında görülmektedir [29].

2.3.4 Evreleme

Baş boyun kanserlerinde "American Joint Committee for Cancer" (AJCC) ve "The International Union for Cancer Control" (UICC) tarafından geliştirilmiş olan Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır [30].

TNM evreleme sistemi; kanserleri, tümör boyutuna (T), bölgesel lenf nodu tutulumuna (N) ve uzak metastaz olup olmamasına (M) göre sınıflandırmaktadır. TNM sisteminde T1,T2,T3 ve T4 primer tümörün giderek artan büyüklüğünü ve invazyon derinliğini, N0, N1,N2,N3 ve bu N'lerin alt grupları artan lenf nodu tutulumu ve çeşitli histopatolojik özelliklerini, M0 ve M1 uzak metastazın olup olmadığını gösterir [31].

AJCC tarafından en son 2017 yılında evreleme 8. kez güncellenmiştir. Bu yeni evreleme sisteminde Human Papilloma Virüs (HPV) için ayrı bir evreleme algoritması, nazofarenks, oral kavite, orofarenks ve ciltteki tümör T kategorilerindeki değişiklikler ve ektranodal yayılımın lenf nodu evrelemesinde ayrıca ele alınması gibi değişiklikler mevcuttur[31].

2.3.5 Tedavi

2.3.5.1 Oral Kavite ve Orofarenks Kanserlerinde Tedavi:

Oral kavite tümörlerinde erken evre hastalıkta cerrahi ile birlikte postoperatif RT kullanılmakla birlikte; cerrahi tedavi sağkalım açısından RT'ye göre biraz daha üstündür. Yine de hastanın tedavi kararı RT olursa: tek başına eksternal RT, tek başına brakiterapi veya eksternal RT ile brakiterapi kombine edilebilir. Cerrahi tedaviden sonra postoperatif RT endikasyonları: >3 cm lenf nodu (>N2a) tutulumu, 2' den fazla lenf nodu pozitifliği, 5 mm'den yakın cerrahi sınır, T3-T4 tümörler, yüksek riskli hastalarda boyun diseksiyonun yapılmaması, yüksek grade, invazyon derinliğinin >2 mm, lenfovasküler invazyon pozitifliği, perinöral invazyon pozitifliğidir. Pozitif cerrahi sınır mevcutsa ve ekstrakapsüler yayılım (ECE) pozitif ise postoperatif kemoradyoterapi (KRT) endikasyonu bulunmaktadır. Tümör kalınlığı >2 mm'den fazla olan hastalarda boyun disseksiyonu ya da RT ile boyun lenfatiklerinin de (level I, II ve bazı hastalarda level III) tedavi edilmesi gerekmektedir [32].

Orofarenks kanserinde en sık tonsil tutulur. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık gözlenir. %40-60 oranında HPV enfeksiyonu pozitif saptanır (en sık HPV16). Özellikle orofarenks tümörlerinde HPV (+) hastalarda prognozun diğer hastalara göre daha iyi olması nedeniyle RT dozunu düşüren çalışmalar

bulunmaktadır [33]. Erken evre orofarenks kanserinde boyun disseksiyonu ile cerrahi rezeksiyon (+/- postoperatif RT) veya küratif RT tek başına kullanılabilir. İntermediate grupta cerrahi (+/- postoperatif KRT), alterne fraksiyon RT, konvansiyonel fraksiyon KRT uygulanabilir. İleri evre hastalarda indüksiyon kemoterapisi (KT) sonrası konvansiyonel fraksiyon ile KRT uygulanabilir [32].

2.3.5.2 Larenks Kanserlerinde Tedavi:

Larenks kanserlerinde yerleşim yeri sıklık sırasıyla glottik (%69), supraglottik (%30) ve infraglottik (%1) olmaktadır. Yerleşim yeri tedavi kararında ve RT alanı belirlenmesinde önemlidir. Erken evre glottik ve supraglottik kanserlerde cerrahi tedavi veya radyoterapi uygulanmaktadır. İleri evre larinks kanserlerinde cerrahi ve RT (ECE veya pozitif cerrahi sınır varsa KRT şeklinde) kombine olarak uygulanır. Subglottik kanserlerde de RT tek başına önerilmemektedir. Kombine tedavi uygulanmaktadır. Supraglottik ve infraglottik tümörlerde erken evrelerde dahi sadece tümör alanı değil drene olduğu lenf nodu alanları da ışınlanır [34].

Nüks varlığında, cerrahi sınır pozitifliğinde, kıkırdak invazyonu yada larinks dışına yayılım olan olgularda, subglottik tümörlerin tedavisinde, boyunda ekstrakapsüler yayılım pozitifliğinde, iki veya daha fazla lenf nodu metastazı varlığında cerrahi tedavi sonrası RT gerekmektedir. Ön komissüre, vokal çıkıntıya, subglottik bölgeye uzanım göstermeyen, hareket kısıtlılığı yapmayan, bir yada iki vokal kordu tutan küçük tümörlerde, epiglotun serbest kenarında 1 cm'den küçük olan tümörlerde, cerrahi riski fazla olan ve cerrahiye kabul etmeyen hastalarda primer tedavi seçeneği olarak RT uygulanabilmektedir [4].

2.3.5.3 Hipofarenks Kanserlerinde Tedavi:

Piriform sinüs (%70-80), posterior faringeal duvar (%15-20), postkrikoid alan (%5), hipofarenksin sırasıyla en sık tutulu bölümleridir. Erken evre hastalıkta definitif RT veya parsiyel laringofarenjektomi + boyun disseksiyonu; lokal ileri evre hastalıkta ise kombine tedaviler ön plandadır. Multipl lenf nodu tutulumu, kartilaj invazyonu, kötü diferansiyasyon, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon pozitifliği olan hastalarda postoperatif radyoterapi endikasyonu bulunmaktadır. Cerrahi sınır ve ECE pozitifliği olan hastalarda ise postoperatif KRT yapılmalıdır. Yoğun lenf nodu

drenajının bulunması nedeniyle erken evre dahil tüm hastalarda retrofarengeal, level II, III ve IV. bölge lenf nodları da tedavi edilmelidir [35].

2.3.5.4 Nazofarenks Kanserlerinde Tedavi:

Zengin lenfatik ağının bulunması nedeniyle, tanıda %60-90 lenf nodu tutulumu, %50'sinde ise bilateral boyun tutulumu mevcuttur. Erken evrede ve lenf nodu tutulumunun olmadığı T1N0 hastalıkta primer tedavi tek başına RT' dir , bunun dışındaki tüm evrelerde (neoadjuvan, konkomitan) kemoradyoterapi (KRT)' dir. Anatomik yerleşimi nedeniyle cerrahi tedavi zordur ve yüksek morbidite nedeniyle önerilmemektedir. Erken evrede beş yıllık sağkalım oranları oldukça iyidir (%84-%90) [26]. Nükslerin yaklaşık yarısı ilk iki senede ve çoğunlukla (yaklaşık %60'ı) primer tümör yerleşimi olan nazofarenks bölgesinde görülmektedir. Lokal nüks yapmış olan nazofarenks kanserlerinde tekrar RT uygulaması en etkin tedavi yöntemidir [27]. T1 tümör de dahil olmak üzere tüm hastalarda retrofaringeal, level II, III, IV ve V (bazı hastalarda Ib de alana dahil edilir) lenf nodlarına RT uygulanmalıdır [4, 36].

Radyoterapi etkili olduğu kadar, nazofarenks kanserinin beyin sapı, spinal kord, hipofizer-hipotalamik aks, temporal loblar, gözler, nazal bölge, orta kulak ve iç kulaklar ve parotis ile çevrili olması istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. Tüm bu organlar ve normal doku toleransları tümöre verilecek dozu sınırlamaktadır [27].

2.3.5.5 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserlerinde Tedavi:

Lezyonların çoğu ileri evrede ve yaygındır. Genellikle nazal kaviteyi, komşu sinüsleri ve nazofarenksi tutarlar. En sık tutulan lenfatikler level Ib, II, retrofarengeal ve periparotid lenf nodlarıdır. Paranasal sinüsler arasında en sık tutulan maxiller sinüstür . Maxiller sinüste T3-T4 tümör, ethmoid sinüste T1-T4 tümör, lenf nodu pozitifliği, pozitif veya yakın cerrahi sınır, perinöral invazyon, yüksek grade histoloji varlığında cerrahi sonrası postoperatif RT uygulanmalıdır. Skuamöz hücreli karsinom veya undifferansiye histolojiye sahip T3-T4 tümörlü hastalarda elektif boyun ışınlanması yapılmalıdır [37].

2.3.5.6 Tükürük Bezi Kanserlerinde Tedavi:

Düşük/intermediate gradeli tümörlerde tek başına cerrahi rezeksiyon genellikle yeterlidir. Unrezektable hastalık, yakın cerrahi sınır (<2mm), pozitif cerrahi sınır, T3-T4 hastalık, perinöral invazyon pozitifliği, kapsül rüptürü, lenf nodu tutulumu veya rekürren hastalık olması durumunda postoperatif RT endikasyonu bulunmaktadır. Yüksek gradeli tümörlerde cerrahi rezeksiyon ve lenf nodu disseksiyonu (eğer LN + ise) sonrasında postoperatif RT endikasyonu vardır [38].

2.4 RADYOTERAPİ

2.4.1 Radyasyonun Tarihçesi

Hayatın başladığı ilk andan beri yeryüzünde var olan radyasyonun tanı, tedavi ve güç kaynağı olarak kullanılabilmesi için teknolojik olarak uzun yıllar geçmesi gerekmiş, 19. yüzyılın sonlarına doğru keşfi gerçekleşmiştir [39]. X-Ray ilk olarak 1895 yılında Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen tarafından fotoğraf filminde renk değişmesine neden olan ‘‘yeni bir ışın çeşidi’’ olarak tanımlanmıştır. Aynı tarihte Her Kolliker, X-Ray makinesinin önüne elini koyup ışınlayarak ilk kez elin kemik yapısının radyografisini çekmeyi başarmıştır. X-Ray’ın terapötik amaçlı kullanımı ise ilk kez 1897’de Profesör Freund tarafından gerçekleştirilmiştir. 1898 yılında Curie’ ler tarafından ilk radyoaktif madde olan radyum bulundu. Aynı yıl Bequerel radyoaktivite kavramını geliştirdi ve üç yıl sonra ilk radyobiolojik deneyi istemeden de olsa gerçekleştirdi. Sol cebinde altı saat süre ile unuttuğu 200 mg’lık radyum paketinin iki hafta içinde cildinde önce eritem, sonra ülserasyon gelişmesine neden olduğunu gördü.

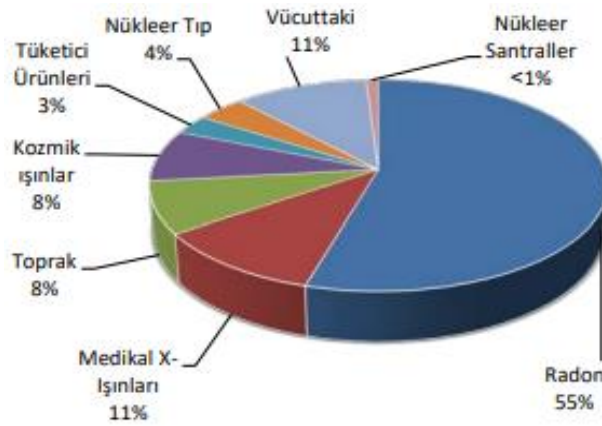
Modern fizik çağını müjdeleyen ve teşhis tıbbında devrim yaratan Roentgen 1901 yılında Nobel Fizik Ödülü’nü, Henri Becquerel, Pierre ve Marie Curie ise 1903 Nobel Fizik Ödülü’nü almışlardır. Ayrıca Marie Skłodowska Curie 1911 Nobel Kimya Ödülü’ne layık görülerek Nobel Ödülü kazanan ilk kadın ve ödülü iki farklı alanda kazanan ilk bilim insanı olmuştur. Bu keşiflerden sonra radyasyon çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle de onkoloji ve radyoloji alanlarında önemli gelişmeler yaşanmış olup yaşanmaya da devam etmektedir [40-42].

2.4.2 Radyasyonun Tanımı

Radyasyon, bir kaynaktan elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar şeklinde salınan bir enerji türüdür. İyonize ve iyonize olmayan radyasyon olarak iki gruba ayrılır. Radyasyonun enerjisi, etkileştiği ortamdaki bir atomdan elektron koparabilecek seviyede ise veya çarptıkları atomların elektronlarını koparamasalar bile daha yüksek enerji seviyesine çıkarabiliyorsa yüksek enerjili ya da iyonize radyasyon olarak da tanımlanır. İyonize radyasyon, kütleli yapıya sahip parçacık radyasyonu ve foton enerjili dalga karakterinde elektromanyetik radyasyon olmak üzere iki gruba ayrılır. Alfa (α) ve beta (β) parçacıkları, elektron, proton ve nötronlar parçacık türü iyonize radyasyon tiplerini oluşturur. Yüksek enerjili mor ötesi ışınlar, x ve γ ışınları ise, iyonlaştırıcı yeteneğe sahip yüksek enerjili fotonlardan oluşan elektromanyetik radyasyonları oluşturmaktadır. Düşük enerjili ya da iyonize olmayan radyasyon ise etkileştiği madde içindeki atomlardan elektron koparamazlar. Elektromanyetik spektrumda yer alan mikrodalgalar, görünür ışık, kızılötesi ve düşük enerjili morötesi ışık gibi radyasyonlar iyonize olmayan radyasyonlardır [43].

2.4.3 Radyasyon Kaynakları

Tüm canlılar ve cansızlar havada, suda, toprakta, hatta kendi vücutları içerisindeki doğal radyasyon kaynaklarına ve bunlara ek olarak insanlar tarafından üretilen yapay radyasyon kaynaklarına her gün maruz kalmaktadır. Doğal radyasyon kaynaklarından olan maruziyet yaklaşık %80 iken insan yapımı radyasyon kaynaklarından maruziyet %20 oranındadır [43]. (Şekil 4)



Şekil 4: Radyasyon Kaynakları (NCRP, 1987)[44]

2.4.3.1 Doğal Radyasyon Kaynakları

Doğal Radyasyon, insanların herhangi bir etkisi olmadan doğada kendiliğinden var olan radyasyonlardır. Doğal radyasyon maruziyetinin iki ana kaynağı vardır. Bunlardan biri atmosfere giren yüksek enerjili kozmik ışın parçacıkları olup diğeri yer kabuğunda bulunan radyoaktif çekirdeklerdir. Doğal radyasyonun en büyük parçasını radon gazı oluşturmaktadır [43, 45]. (Şekil 4)

2.4.3.2 Yapay Radyasyon Kaynakları

Doğada olmayan bazı radyasyon kaynakları yapay yollarla da üretilmektedir. Ana kaynağını medikal X- ışınları oluşturur [45]. (Şekil 4)

2.4.4 Radyasyon Onkolojisi ve Radyoterapi

Radyasyon Onkolojisi; iyonize radyasyonu tek başına veya diğeri tedavi modalitelerine ek olarak (cerrahi tedavi, kemoterapi) kullanan, kanser ve bazı benign hastalıkların tedavisinde rol oynayan bir disiplindir [46]. Radyoterapi; çeşitli sistem ve kaynaklardan elde edilen iyonlaştırıcı radyasyonun tedavi amaçlı kullanılmasıdır [46]. RT, baş ve boyun kanserlerinin hemen hemen bütün evrelerinde önemli bir rolü olan tedavi yöntemidir. Kanserın erken evrelerinde tek başına bir tedavi yöntemi olarak uygulanabildiği gibi daha ilerlemiş vakalarda cerrahi tedavi, KT gibi diğeri tedavilerle birlikte uygulanmaktadır. Küratif tedavi şansını kaybeden ileri evre kanserlerde ise palyatif amaçlı uygulanabilmektedir [47].

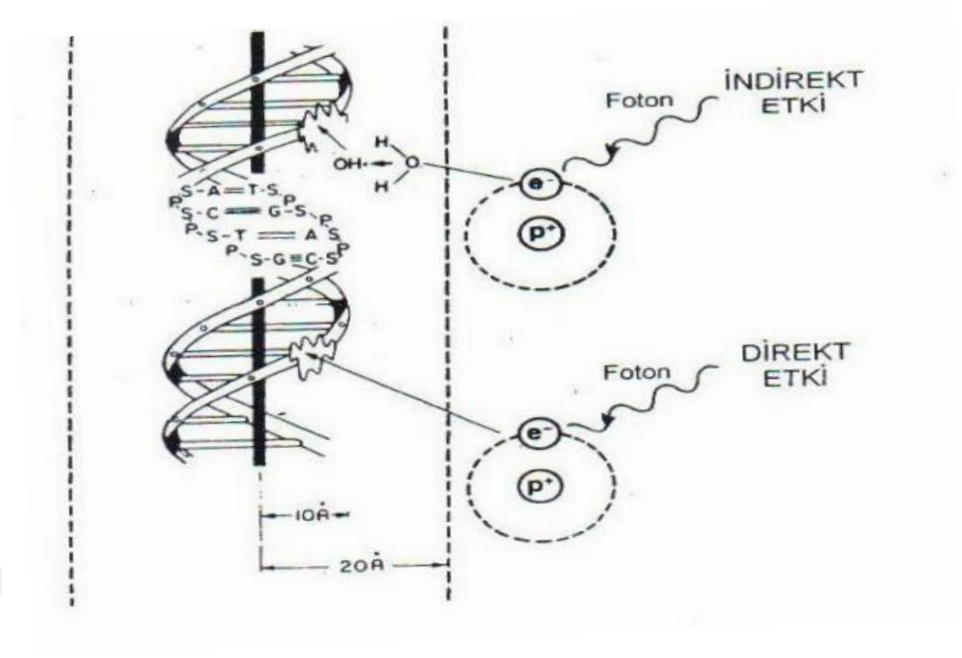
Radyoterapinin amacı; tümöre en yüksek dozu, tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya ise en az radyasyon dozunu vererek bu sayede tümör hücrelerinin çoğalmasını durdurmak ve tümörün yok olmasını sağlamaktır. Böylece hastaların lokal kontrolü sağlamak, nüks oranlarını azaltmak, çevre sağlam dokulara en az zararı vermek, hayat kalitesini artırmak ve hastaların sağkalımını uzatmaktır [46].

2.4.4.1 Radyasyonun Etkileri

İyonlaştırıcı radyasyonun etkileri sitokastik ve deterministik etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Sitokastik etkiler, alınan dozdan bağımsız olarak çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen, ne zaman ve ne şekilde gerçekleşeceği öngörülemeyen etkilerdir. Yüksek doza maruziyet sonrasında oluşan deterministik etkiler ise, aniden ortaya çıkıp organizmada büyük hasarlara neden olabilecek sonuçlar meydana getirebilmektedir.

İyonize radyasyon hücreyi iki şekilde etkilemektedir. Hücreyi oluşturan atomik yapıları bozarak kimyasal veya biyolojik değişiklikler yaparak DNA hasarı meydana getiren direkt etki ve suyun hidrolizi sonucu oluşan reaktif oksijen türleri ile nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin yapısının bozulmasına neden olan indirekt etkidir (Şekil 5). Radyasyonun yapmış olduğu direkt ve indirekt etkiler; hücrede hasarın giderilmesi için çeşitli biyokimyasal ve moleküler sinyal yollarını aktive ederek, kalıcı fizyolojik değişiklikler meydana getirebilmekte ve hücre ölümüne neden olabilmektedir [48]. Radyasyona maruziyet ile oluşan hasar, ışınlanmış hücrelerde meydana gelen kararsızlık ve bu hücrelerin ışınlanmamış hücreler ile etkileşiminin bozulması ile oluşmaktadır [49].

İyonize radyasyon, doğrudan veya dolaylı olarak reaktif serbest radikal üretimi ile; DNA'da tek iplik veya çift iplik kırılmaları, DNA baz değişiklikleri ya da kayıpları, DNA-DNA çapraz bağlantıların oluşması, ısı ve alkali hassas bölgelerin oluşması gibi DNA üzerinde çeşitli etkiler oluşturabilir [50]. Genomik instabilite olarak tanımlanan bu değişikliklerin; kanser oluşması, apoptozis ve ROT oluşumu gibi hücresel mekanizmaları aktive ettiği bilinmektedir [51].



Şekil 5: Radyasyonun Direkt ve İndirekt Etkisi [52]

2.4.4.2 Radyoterapinin Yan etkileri

Radyoterapi uygulaması sırasında veya ilk üç ay içerisinde görülen akut reaksiyonlar, daha çok tedavi alanı içerisine giren ve hızlı çoğalan dokularda (mukoza, deri, kemik iliği) görülmektedir. Deride eritem, kuruma, gerilme, dermatit, hiperpigmentasyona neden olabilmektedir [53, 54]. Işınlanan anatomik lokalizasyona bağlı nazal ve oral mukozit, özefajit, laringeal mukozit ve ödem, disfaji, tat duyusunda bozulma, tükürükte koyulaşma ve hiposalivasyon görülebilmektedir. Kulak, ışınlanan bölgenin içindeyse otitis eksterna ve efüzyonlu otitis media ; burun, ışınlanan bölgenin içindeyse nazal kuruluk, kaşıntı nazal mukoza ve paranasal sinüs mukozasında kalınlaşma, rinore, nazal obstrüksiyon, mukosiliyer klirenste bozulma, rinosinüzit, ödem, akıntı, erozyon, ülserasyon, fibrozis, adezyon ve nazofaringeal sekresyonda artış görülebilir. Tedaviye ait parametreler olan fraksiyon dozu, total doz, toplam tedavi süresi ve ışınlama volümünün yanı sıra akut reaksiyonları etkileyen diğer faktörler; hastanın yaşı, genel durumu, RT öncesi veya eşzamanlı KT alıp alması ve RT öncesinde uygulanan cerrahini tedavinin niteliğidir [54-57].

Radyoterapi sonrası oluşan geç komplikasyonlar ise tedavi alanına giren ve özellikle yavaş çoğalan dokularda (bağ dokusu, kemik, yumuşak doku, sinir sistemi) tedavi bitiminden 3-6 ay sonra görülür. Bu dokularda RT sırasında neredeyse hiç akut reaksiyon görülmezken geç dönemde yan etkiler görülür ve bunlar geç komplikasyonlardır [53, 54]. Reaksiyonun ortaya çıktığı doku ve organlara göre; deride atrofi, telenjektazi, ciltte pigmentasyon bozukluğu, yumuşak dokularda fibrozis, atrofi, ülserasyon, kemik nekrozu, işitme kaybı, retinopati, katarakt, endokrin yetersizlik, Lhermit sendromu (medulla spinalisin geçici demiyelinizasyonu sonucu gelişir), radyasyon miyeliti, koanal stenoz baş boyun bölgesine uygulanan RT'nin geç komplikasyonlarıdır. Baş ve boyun bölgesine RT'ye bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesi için pek çok ajan denenmiş (antioksidan, antiinflamatuvar, sitoprotektan, hematolojik büyüme faktörleri vb.) ancak bu komplikasyonların gelişmesini kesin olarak engelleyecek veya tedavi edebilecek etkili spesifik bir tedavi yöntemi halen bulunamamıştır [54, 58, 59].

2.5 N- ASETİL SİSTEİN

Bir tiol bileşiği olan NAC, bir amino asit olan L-sisteinin asetilenen bir türevidir. Aminotiyol ve glutatyonun öncüsüdür. Mukusun polimerleri arasındaki disülfid bağlarını parçalayarak mukusun visko-elastikiyetini azaltır [60]. NAC'ın çok sayıda yolağı uyardığı fakat ana etki mekanizmasını hücrelerde glutatyon seviyesini yükselterek gösterdiği bildirilmiştir. Canlıda glutatyon endojen antioksidan olup, reaktif oksijen radikallerinin ve elektrofilik xenobiyotiklerin detoksifikasyonunda, sistenin depolanması ve taşınmasında, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde, immun sistemin, lökotrien ve prostaglandin sentezinin regülasyonunda rol oynamaktadır [60, 61].

N-asetil sistein, anti-inflamatuvar ve antitoksik etkilere sahiptir ve bu etkileri, lipid peroksidasyonunu, proinflamatuvar sitokinleri ve nitrik oksit salınımını engelleyerek uygular. Ayrıca NAC, proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF-kB' yi inhibe eder ve böylece birtakım proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu engeller [62]. NAC'nin kırmızı kan hücreleri, koklea, böbrek, kulak zarı, beyin ve kalp gibi çeşitli dokularda ilaçların toksik etkilerine ve oksidatif strese karşı önleyici ve koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir [63-66]. NAC'nin antioksidan etki göstererek

asetaminofen toksikasyonunun erken döneminde uygulanmasının hepatik hasarı önlemede etkili olduğu bilinmektedir [67]. Ayrıca narkotik bağımlılığında faydalı olabildiği, travmatik beyin hasarı, serebral iskemi ile subaraknoid kanamada tedaviyi kolaylaştırabildiği, deneysel septik şokta deferoksamin ile birlikte kullanıldığında mitokondriyal disfonksiyonu ve nötrofil inflamasyonu sınırlandırdığı ve oksidatif stresi azaltarak ratlarda hayatta kalmayı artırabildiği ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin yaygın yan etkilerinden olan ototoksiteyi engelleyebildiği bildirilmiştir [60, 61, 68-70]. Serbest radikallerle hızlı tepkimeye girmesiyle ve redükte glutatyonun geri kazanılmasını sağlaması ile pestisit toksisitenin erken safhalarında NAC uygulamasının yararlı etkileri olabileceği ve atriyal fibrilasyon ile ilişkili mortaliteyi ve post-operatif atriyal fibrilasyon insidansını azaltabileceği ifade edilmiştir [71, 72]. NAC, disülfid bağlarını kırarak mukus viskozitesini azaltır, akciğer fonksiyonlarını korur ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, respiratuar distres sendromu ve kistik fibrozis gibi çeşitli hastalıklar için ek ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır [73]. Birkaç çalışma, solunum epitelinde NAC' ın iyon taşıma kabiliyetini vurgulamıştır [74, 75]. Ayrıca, glutatyonun bir türevi olan S-nitrosoglutatyon (GSNO)'un, 'Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör' (CFTR) yoluyla kistik fibroziste hava yolu epitel hücrelerinden klorür akışını iyileştirdiği gösterilmiştir [76, 77].

Oksidatif stres protein, lipid ve DNA hasarına neden olur. NAC'ın sistein prekürsörü olarak, glutatyon sentezi için gereken sisteini temin etmesi nedeniyle oksidatif stresle ilişkili hastalık ve hasarlarda etkili ve güvenli olduğu vurgulanmıştır [78-82]. Benzer mekanizma ile NAC'nin doku glutatyonunu destekleyerek radyoterapi sonrası akciğer, karaciğer, kırmızı kan hücreleri, dalak, bağırsaklar, tükrük bezleri ve kalpte iyonizan radyasyona bağlı oluşan hücre hasarına karşı savunmada etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [83-86].

N-asetil sistein intravenöz, oral veya inhalasyon yoluyla kullanılabilir. Nispeten düşük toksisiteye sahiptir ve bulantı, kusma, burun akıntısı, kaşıntı ve taşikardi gibi hafif yan etkilere neden olabilir [78]. İntravenöz uygulamadan sonra NAC' ın yarı ömrü 5.6 saattir ve ilacın %30'u renal atılımla atılır. NAC' nin nispeten

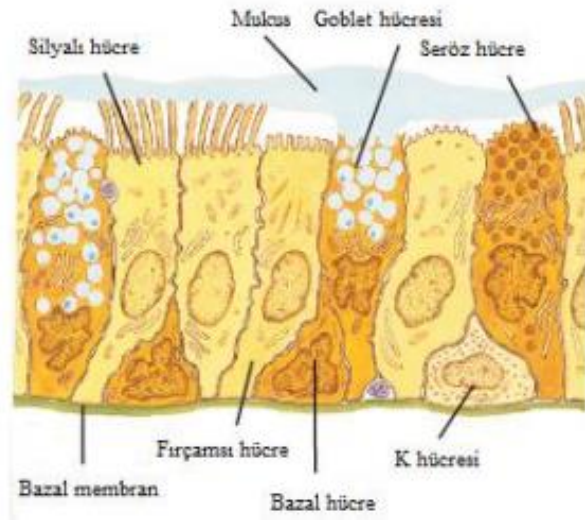
düşük biyoyararlanımının (%5'in altında), bağırsak mukozasındaki N-deasetilasyonu ve karaciğerde ilk geçiş metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [87].

2.6 NAZAL MUKOSİLİYER SİSTEM

Solunum yolları yalancı çok katlı silli silindirik epitel ile döşelidir. Bu epitel silyalı hücreler ve goblet hücreleri içerir. Bu iki hücre tipi mukosilyer taşımayı sağlar. MCC mekanizması, üst solunum yollarının temizlenmesi ve savunmasında önemli bir role sahiptir. Siliyer vuruş frekansının mukosilyer klirens ve solunum yolu temizlenmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Her bir silyum komşu silya ile birlikte koordine bir şekilde, tek yönlü mukus akışını sağlayan vuruş gerçekleştirmektedir. Bu mekanizma, solunan partikülleri nazal mukoza tabakası boyunca filtreler, aşırı mukusun ve solunan yabancı maddelerin solunum yollarından temizlenmesini sağlar. Goblet hücreleri müsin ve diğer yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinleri salgılayarak mukosilyer klirenste önemli bir rol oynar [88]. Hava yolu epitelinin siliyer yapısı, mukus transportunu sağlayarak solunum sistemini koruyan doğal savunma sisteminin önemli bir parçasıdır. Nazal mukus sulu bir "sol" tabakası ve daha yüzeysel bir "jel" tabakasından oluşan iki fazlı bir tabaka oluşturur [89]. Siller sol tabakada bulunur ve uçları jel tabakası ile bağlantı sağlar. Siller jel tabakası içinde hareket eder ve sıkışan partikülleri nazofarenkse doğru iter, böylece solunan patojenler ve partiküller hava yollarına kolonize olmadan dışarı atılır mukosilyer temizleme gerçekleştirilmiş olur [90]. Mukusu oluşturan tüm tabakalar hava yolu yüzey sıvısını oluşturur [89]. Mukosilyer klirens hızı, hava yolu yüzey sıvısı ve mukus tabakalarının hidrasyon derecesinden güçlü bir şekilde etkilenir [91]. Mukus hidrasyonu, hem yüzeysel epitelden hem de submukozal bezlerden gelen epitelyal iyon taşıma süreçleri tarafından düzenlenir [89, 91]. Bu nedenle, hem silia hem de goblet hücreleri, mukosilyer klirenste önemli bir role sahiptir. Mukus, daha sert ve daha viskoz hale geldiğinde silyalar tarafından taşınabilirliği bozulur. Bununla birlikte, silyaların işlevleri ve mukosilyer klirens mekanizması, mekanik travma, solunum yolu enfeksiyonları ve toksik maddeler (sigara dumanı gibi) gibi bir takım koşullar nedeniyle kolaylıkla bozulabilir [92, 93].

2.6.1 Silyumun Yapısı

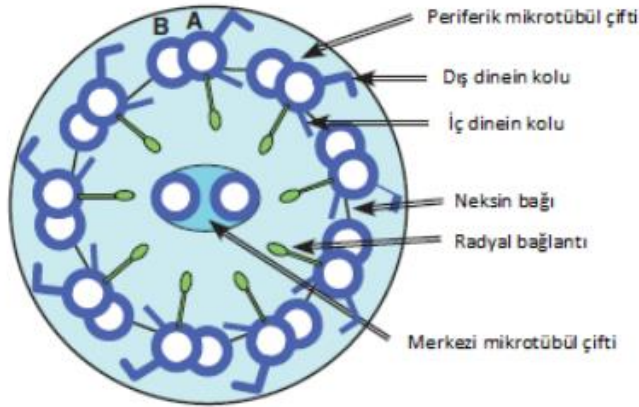
“Silyum”, Latince’de kirpik anlamına gelen bir terimdir ve çoğul formu “silya”dır. Silyum hayvanlarda, protozoada ve bazı bitkilerde bulunan, spermatozoal flagella ile morfolojik olarak benzerlik gösteren kompleks yapıda ökaryotik organellerdir (Şekil 6). Silyum, 360°’in üzerinde proteinden oluşmuş, ileri derecede özelleşmiş kompleks organellerdir . Respiratuvar silya 6 µm uzunluğunda ve 200-250 nm çapındadır [94].



Şekil 6: Solunum yolu epitelinin ve silyanın görünümü

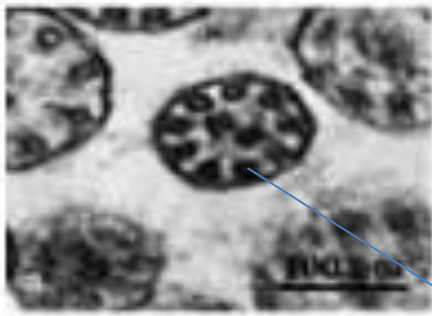
Her bir silyum 2 merkezi mikrotübül etrafında dizilmiş 9 adet periferik mikrotübül çiftinden oluşan 9+2 aksonem yapısı göstermektedir (Şekil 7). Periferik mikrotübül çiftlerinin her biri A ve B tübüllerinden meydana gelmektedir (Resim 1) [95]. A tübülünde 13, B tübülünde ise 11 adet protofilament bulunur. Protofilamentler alfa ve beta tübülün heterodimerlerinin birleşmesiyle oluşurlar. Aksonem içinde farklı bileşenleri birbirine bağlayan çoklu proteinler de yer almaktadır [96]. Radyal bağlantılar, neksin bağları, merkezi kılıf ve dinein kolları bu proteinlerdendir. Periferik mikrotübül çiftleri komşu mikrotübül çiftlerine neksin bağlarıyla, merkezi mikrotübül çiftine ise radyal bağlantılar ile tutunurlar [95]. Dinein proteininin silya yapı ve fonksiyonunda çok önemli rolleri bulunmaktadır. Dinein, myozin ve kinezin içeren mekanokimyasal ATPazlar grubuna dahil yüksek moleküler ağırlıklı bir proteindir. Dinein bileşenleri, periferik mikrotübül çiftindeki

A-tübülüne belirli aralıklarla bağlanır. ATPaz aktivitesi, mikrotübüller arasındaki kayma hareketi için enerji üretir ve bu da silyumun hareketini sağlayarak silyum vuruşu olarak sonuçlanır [96].



Şekil 7: Şematik olarak normal silya yapısı ve componentleri

Silyalı hücrenin yüzeyinde siliyer aksonem yapısı belli aralıklarla değişiklik göstermektedir. Önce dinein kolları, sonra da merkezi mikrotübüller kaybolmaktadır. Silyumun en uç kısmında ise B alt ünitesi ve diğer yapılar bulunmaz; yalnızca tek, tam tübüller bulunur (Şekil 8) [97].



Tekli mikrotübüller(A-tübülleri)

Şekil 8: Silyumun uç kısmından enine bir kesit. B alt ünitesi ve diğer yapılar bulunmamakta ve yalnızca tek, tam tübüller görülmekte.

2.6.2 Sentan Proteini

İnsan solunum ve oviduktal epitel silyaları, spesifik apikal yapıları olan dar bir distal kısma sahiptir. Bu apikal yapılardan biri olan sentan, hareketli silyaların distal tip bölgesinde bulunur. Eksojen olarak eksprese edilen sentan, fosfatidilserine bağlanarak hücre zarı ile silyaların daralmış distal kısmında bulunan periferik tekli mikrotübüller (A-tübülleri) arasında bağlantı sağlar [98, 99]. Daha iyi hava yolu klirensi ve ovum transportunu sağlamak için silyaların distal kısmını dar ve sert hale getirdiği saptanmıştır [99]. Kirpiklerin sentan-pozitif distal daralmış kısmı “sentan alanı” ve sentan-pozitif mikrotübül-membran köprüleri “A-tübül-membran bağlayıcıları” olarak adlandırılır [99]. İnsan silyalarında periferik tekli mikrotübüller ve sentan alanı, silyalar 3 μm 'den uzun olduğunda gözlenmeye başlar [98]. Ayrıca sentanın hava yolu solunum sistemine sahip omurgalılarda bulunan S-100 proteininin siliyer dokuya özgü bir varyantı olduğu ve in vitro silyagenez sırasında kademeli olarak üretildiği ifade edilmiştir [99].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 28.03.2022 ile 11.04.2022 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ve Tarım ve Köy işleri Bakanlığı’nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmeliğine ve Avrupa Konseyi’nin önermiş olduğu standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyularak gerçekleştirilmiştir..

Çalışma öncesinde proje Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun onayına sunuldu ve 20.10.2021 tarih ve ACUHADYEK 2021/66 sayılı etik kurul onayı alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından tıpta uzmanlık projesi kapsamında 07.02.2022 tarihli 2022/010 proje numaralı karar ile çalışma desteklendi.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma ortalama 292-312 gram ağırlığında, erişkin, her grupta 10 hayvan olacak şekilde toplam 30 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan üzerinde yapıldı. Kullanılan tüm sıçanların deney hayvanları ünitesinde, hijyenik koşullar altında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngü sağlanan ortamda, %55-60 nem oranı ve 22 ± 3 °C ortam sıcaklığında sınırsız musluk suyu ve pellet yem ile ad libitum olarak beslenmeleri ve yaşamaları sağlanmıştır. Çalışmamızda uluslararası Helsinki deklarasyonunda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara harfiyen uyulmuştur.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmada her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde benzer özellikteki sıçanlar rastgele seçim yöntemiyle seçilerek 3 grup oluşturulmuştur. Oluşturulmuş olan gruplar şu şekildedir:

1. Grup I: Kontrol grubu; Bu grupta yer alan sıçanlara herhangi bir cerrahi veya deneysel işlem uygulanmamıştır. (n:10)
2. Grup II: Yalnız İyonize Radyasyon uygulanan grup (RT grubu) ; Bu gruptaki deney hayvanlarına deneyin 2. günü anestezi altında baş bölgesine tek fraksiyonda 30 Gy radyoterapi uygulandı. (n:10)
3. Grup III: İyonize Radyasyon+ NAC (1g/kg/gün) tedavisi uygulanan grup (RT+ NAC grubu) ; Bu gruptaki deney hayvanlarına çalışmanın birinci gününden itibaren 14 gün boyunca 1g/kg/gün dozunda NAC (Asist 300 mg / 3 mL ampul, Bilim İlaç, Türkiye) intraperitoneal olarak uygulandı. 2. gün NAC uygulamasından 1 saat sonra anestezi altında baş bölgesine tek doz 30 Gy radyoterapi uygulandı. (n:10)

14. Gün RT+NAC grubuna NAC uygulamasından 1 saat sonra her üç gruptaki deney hayvanları sakrifiye edildi. Tüm nazal ve nazofaringeal numuneler, 24 saat boyunca %10 tamponlu formaldehit içinde sabitlendi.

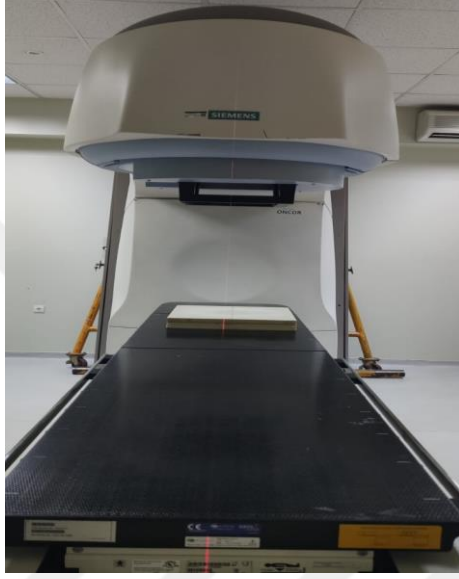
3.3. Anestezi Yöntemi

Ratlara 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) ile intraperitoneal olarak anestezi işlemi uygulandı. Anestezi işlemi, deneysel ışınlama işleminden önce ilgili gruplardaki deney hayvanlarına ve sakrifiye edilmeden önce tüm deney hayvanlarına yapılmıştır.

3.4. Radyasyon Uygulanması

Literatürde iyonize radyasyon ile indüklenen mukoza hasarını ele alan çalışmalarda tek doz X ışınlaması çeşitli dozlarda uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda radyasyona bağlı mukozit 20-40 Gy aralığında tek dozda gözlenmiştir [100, 101]. Biz de çalışmamızda tek fraksiyonda toplam 30 Gy eksternal iyonize radyasyon uyguladık. Bu amaçla radyasyon ile mukoza hasarı oluşturma modeli için deney hayvanları Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, intraperitoneal yolla verilen ketamin, xylazine

anestezisi altında özel olarak oluşturulmuş aparatın içerisine yüzüstü pozisyonunda yerleştirilmiştir. Sıçanlar, 0° gantri açısında SSD tekniği ile 6 MV enerji kullanılarak 5x35 cm'lik alan boyutunda Siemens Oncor Impression plus (Siemens Medical Solutions USA, Inc) lineer hızlandırıcı cihazında ışınlanmıştır. Baş bölgesine tek fraksiyonda toplam 30 Gy eksternal iyonize radyasyon uygulanmıştır. (Şekil 9.1, 9.2, 9.3)



Şekil 9.1: Radyoterapi uygulama cihazı (Siemens Oncor Impression plus (Siemens Medical Solutions USA, Inc))



Şekil 9.2, 9.3: Deney hayvanlarının ışınlanmasına ait fotoğraf görüntüsü 1-2

3.5. Ötenazi

Işınlama sonrası RT grubundan iki sıçan 1.haftada, RT+NAC grubundan bir sıçan 10. günde beklenmedik bir şekilde ex olması nedeniyle üç hayvan deneyden çıkarıldı. Watanabe ve ark. mukozit bulgularının RT sonrası 8 -14. günde maksimum olduğunu gözlemlemişlerdir [101]. Tüm gruplardaki sıçanlara deneyin 14. günü, intraperitoneal (100 mg/kg) pentobarbital enjeksiyonu sonrası dekapitasyon uygulanarak ötenazi yapıldı. Nazal ve nazofaringeal mukozal dokular histopatolojik değerlendirme için eksize edildi.

3.6. Histopatolojik Değerlendirme

Nazal mukoza örnekleri koronal planda 2 mm'lik kesitler şeklinde, nazofarenks örnekleri ise punch ile alındı. Örnekler %10 luk tamponlu formol solüsyonunu içeren ayrı biopsi kabına alınarak kodlandı. Tamponlu formolde 24 saat tespit edilen spesmenler kasetlenerek Doku Takip Cihazı'na (Leica ASP 300S) yerleştirildi. Doku takip işlemi sonrası Doku Gömme Cihazı (Shandon Histocentre 3) kullanılarak parafin blok haline getirildi. Rotary mikrotom (Thermo) ile blokların herbirinden 4 mikron kesitler halinde lam hazırlandı. Deparafinizasyon sonrasında lamalar hematoxilen-eozin (Shandon Harris Hematoxylin-Eosin Y -UK) ile otomatik boyama kapama cihazında (Sakura Tissue Tek Film) boyanarak preparat haline getirildi. Silya apikal proteini olan Sentan'ın gösterilmesi için nazofarinks dokularından pozitif şarjlı lama alınan biopsiler immünhistokimya boyama amaçlı otomatik immünhistokimya cihazına (Leica Bond Max) yerleştirildi. Anti-SNTN antikor (Anti-SNTN antibody, HPA058399, ATLAS Bromma, Sweden) 1:500 antikor dilüsyonu ile 92 dakika Antikor inkübasyonu uygulandı, Antijen Retrieval yöntemi için ROCHE/ Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 60 dakika Standart protokolü uygulandı. Sekonder görüntüleme için ROCHE/ UltraView Universal DAB Detection Kit ile Standart UltraView IHC Protokolü uygulandı, tüm işlemler ROCHE/Ventana BenchMark XT IHC Stainer cihaz (ROCHE/Ventana, Tucson AZ – USA) üzerinde yapıldı.

3.6.1 Histomorfolojik Değerlendirme: Nazal kesitlerin hematoxilen- eozin ile boyanan lamaları patoloji uzmanı tarafından mukozal mononükleer iltihabi hücre

infiltrasyonu, mukozal nötrofil infiltrasyonu, vasküler dilatasyon, hiperemi ve hemoraji , mukozal epitelde erozyon ve dökülme, mukozal ülserasyon, silya kaybı açısından ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı (Tablo1). Değerlendirme Olympus CX41 RF (Japan) trinoküler ışık mikroskopunda x40, x100, x200 ve x400 objektifde yapıldı ve adapte digital kamera (Olympus EP50) ile mikrofotografı çekildi.

3.6.2 İmmünohistokimyasal değerlendirme: Nazofaringeal dokuda yağun olarak eksprese edilen Sentan proteininin incelemesi nazofariks kesitlerinde ışık mikroskopunda yapıldı. Sentan değerlendirmesi silyalı hücrelerde (tip of cilia) anti-SNTN ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğuna göre skorlanarak yapıldı (Tablo 2).

Tablo 1: Nazal Histomorfolojik Değerlendirme Kriterleri:

Mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (Mİ)	Grade 0	Yok
	Grade 1	Hafif derecede
	Grade 2	Ağır (ileri) derecede
Mukozal Nötrofil infiltrasyonu (Nİ)	Grade 0	Yok
	Grade 1	Hafif derecede
	Grade 2	Ağır (ileri) derecede
Vasküler Dilatasyon (VD)	Grade 0	Yok
	Grade 1	Hafif derecede
	Grade 2	Ağır (ileri) derecede
Hiperemi ve hemoraji (HH)	Grade 0	Yok
	Grade 1	Hafif derecede
	Grade 2	Ağır (ileri) derecede
Mukozal epitelde erozyon ve dökülme (ED)	Grade 0	Yok
	Grade 1	Hafif derecede
	Grade 2	Ağır (ileri) derecede
Mukozal Ülserasyon (Ü)	Grade 0	Yok
	Grade 1	Hafif derecede
	Grade 2	Ağır (ileri) derecede
Silya Kaybı (SK)	Grade 1	Yok ya da fokal kayıp
	Grade 2	Difüz kayıp

Tablo 2: Nazofarinks İmmünohistokimyasal Değerlendirme Kriterleri (AntiSTN):

Boyanma yaygınlığı ((Percentage of immunopositive cells; Extent score ;ES)	Grade 1	Düşük Oranda Boyanma < %10
	Grade 2	Orta Oranda Boyanma %11-50
	Grade 3	Yüksek Oranda Boyanma >% 50
Boyanma Yoğunluğu (Intensity of staining; IS)	Grade 1	Zayıf boyanma (weak staining)
	Grade 2	Orta düzeyde boyanma (moderate staining)
	Grade 3	Güçlü boyanma (strong staining)

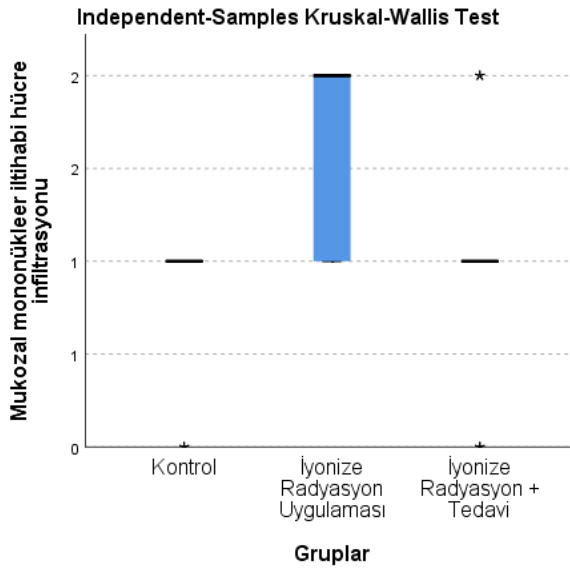
3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ ShapiroWilks testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca (medyan) ve min-maks kullanılarak verildi. Değerlendirme parametreleri açısından, ikiden fazla grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis analizi uygulandı. Ayrıca, ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltme testi uygulandı. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

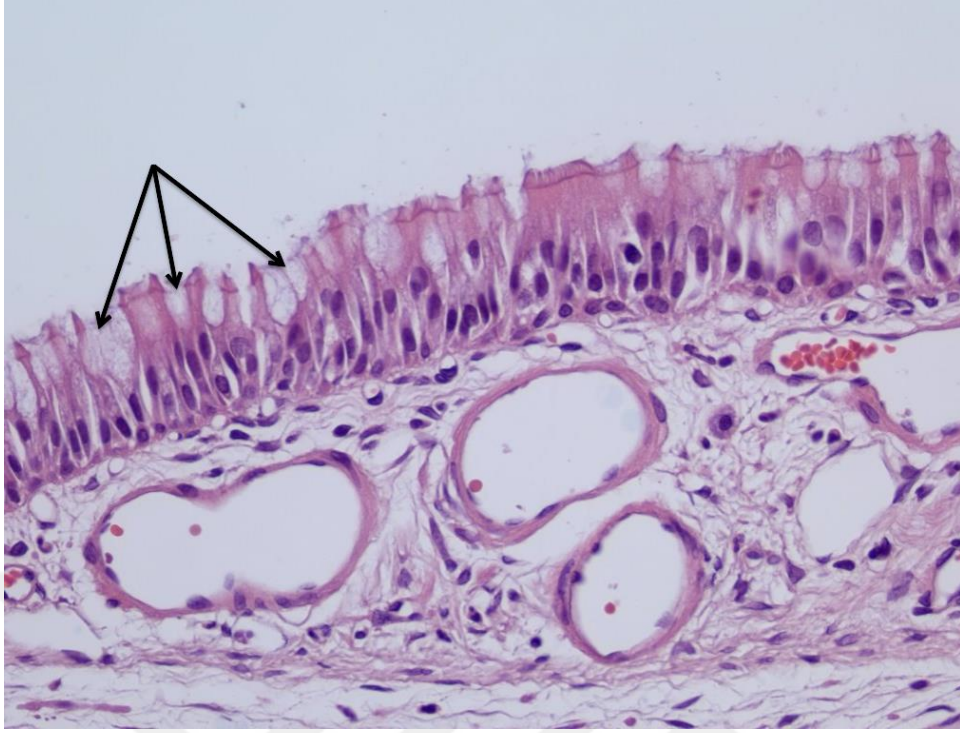
4. BULGULAR

4.1 Nazal Mukoza Değerlendirmeleri:

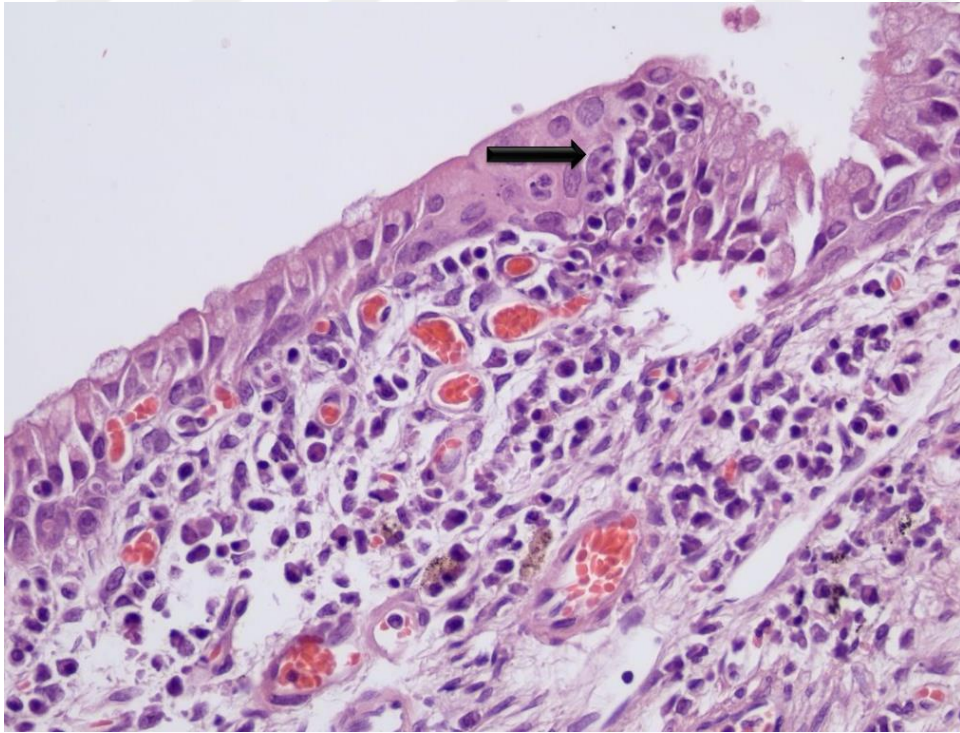
Mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,043$, $P < 0.05$). RT grubunda mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,016$, $P < 0.05$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p=1,000$, $P > 0.05$). Bunun yanında RT+NAC grubunda mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu RT grubuna göre daha hafif saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,129$, $P > 0.05$). (Tablo3-4, Grafik 1, Şekil 10.1, 10.2, 10.3, 10.4)



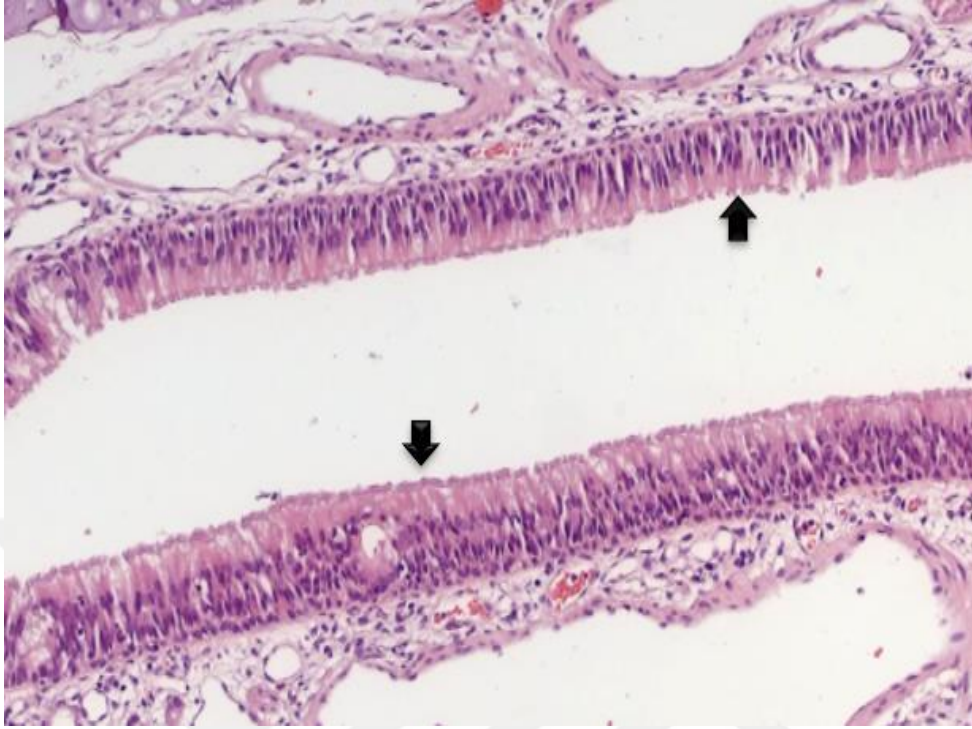
Şekil 10.1: Nazal mukozadaki mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 10.2: Kontrol grubunda goblet hücre (ok) içeren düzenli yapıda stratifiye silyalı epitel ile döşeli nazal mukozanın H&E'ye boyanmış görüntüsü (400x).

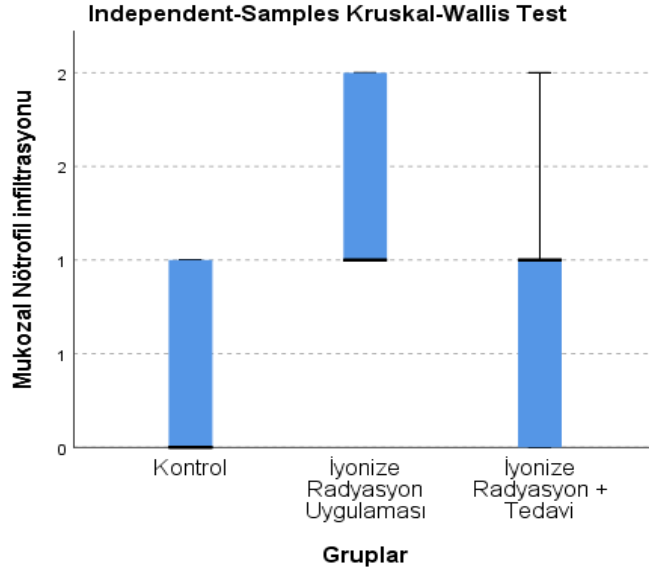


Şekil 10.3: RT grubunda nazal mukozada yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, intraepitelyal lenfositler (ok). H&E'ye boyanmış görüntüsü (200x).

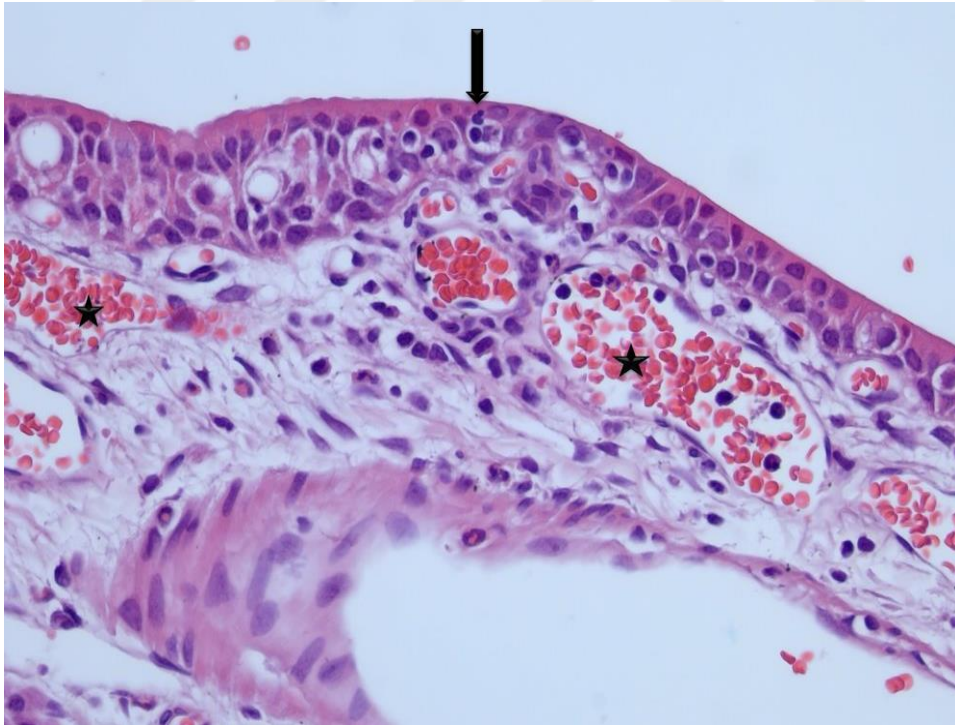


Şekil 10.4: RT+NAC grubunda silyalı stratifiye epitel ile döşeli (ok),hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu içeren nazal mukoza. H&Ex100

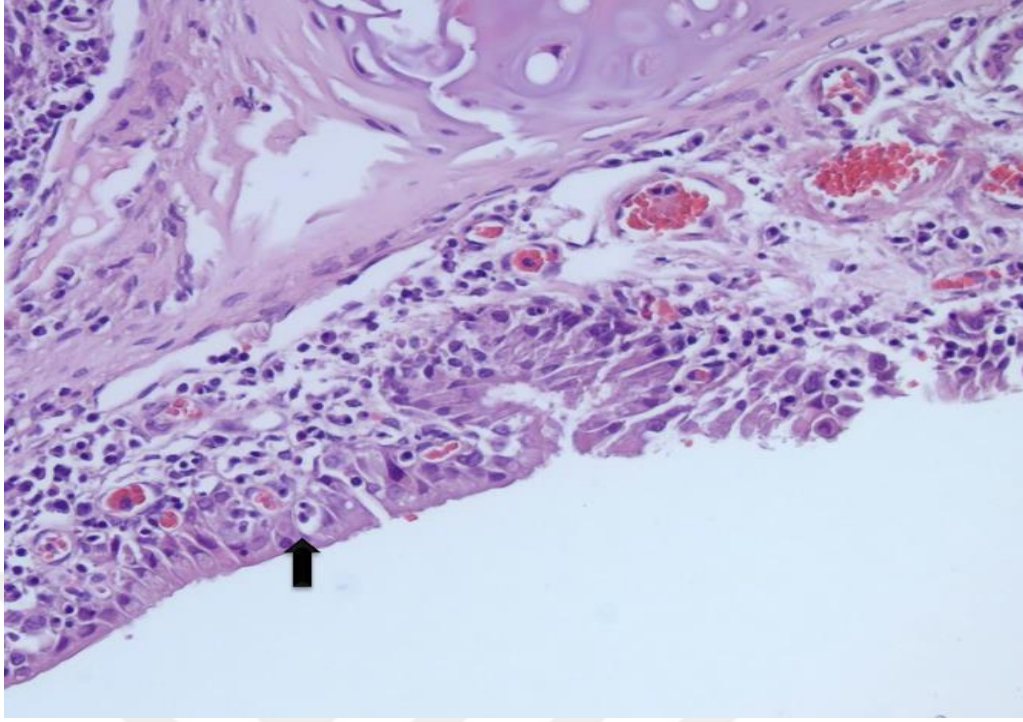
Mukozal nötrofil infiltrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,044$, $P < 0.05$). RT grubunda mukozal nötrofil infiltrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,010$, $P < 0.05$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p=0,1000$, $P > 0.05$). Bunun yanında mukozal nötrofil infiltrasyonu, RT+NAC grubunda RT grubuna göre daha hafif saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,111$, $P > 0.05$) (Tablo 3-4, Şekil 11.1, 11.2, 11.3).



Şekil 11.1: Nazal mukozada nötrofil infiltrasyonunun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması

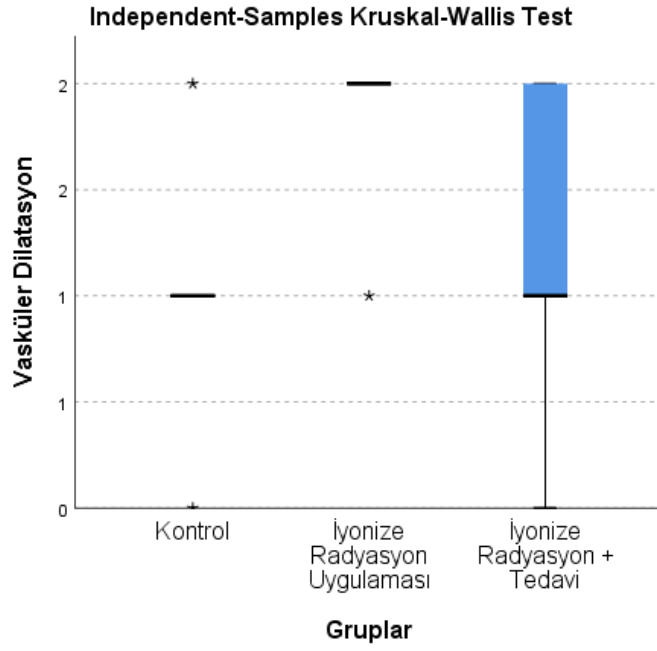


Şekil 11.2: RT grubunda nazal mukozada intraepitelyal nötrofiller (ok) ve damarlarda hiperemi (yıldız). H&Ex400

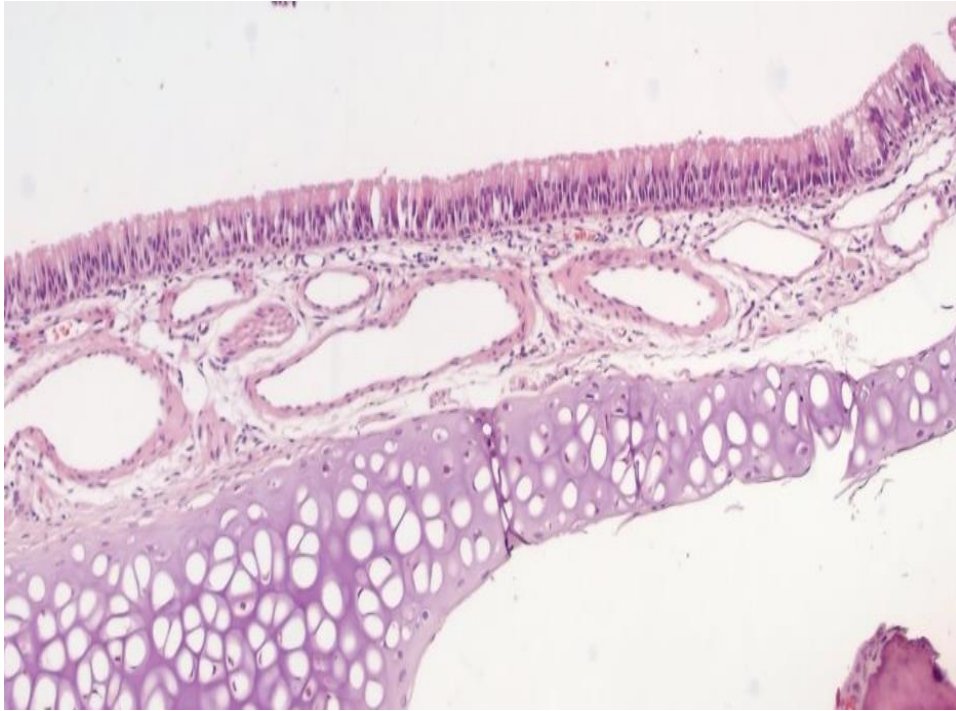


Şekil 11.3: RT+NAC grubunda nazal mukozada seyrek olarak bulunan intraepitelyal nötrofil (ok) hücresi görünümü. H&Ex400

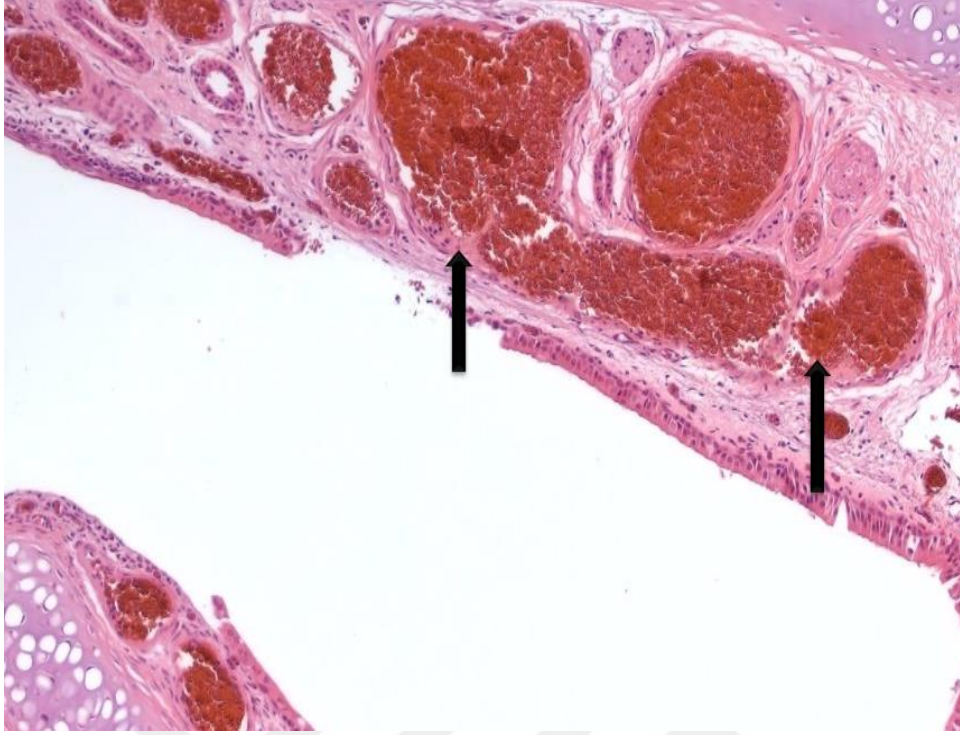
Nazal mukozada vasküler dilatasyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,008$, $P < 0.05$). RT grubunda vasküler dilatasyonun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,006$, $P < 0.05$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p=0,588$, $P > 0.05$). Bunun yanında vasküler dilatasyon, RT+NAC grubunda RT grubuna göre daha hafif saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,215$, $P > 0.05$) (Tablo3-4, Şekil 12.1, 12.2, 12.3, 12.4)



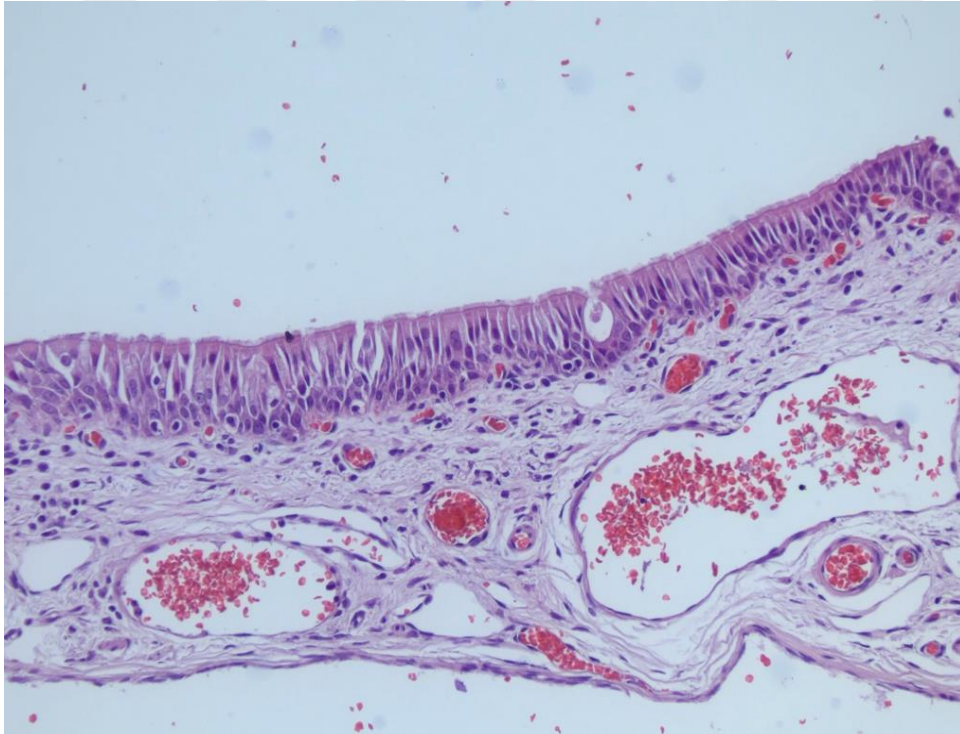
Şekil 12.1: Nazal mukozada vasküler dilatasyonun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 12.2: Kontrol grubunda normal nazal mukoza ve damar yapıları. H&Ex400

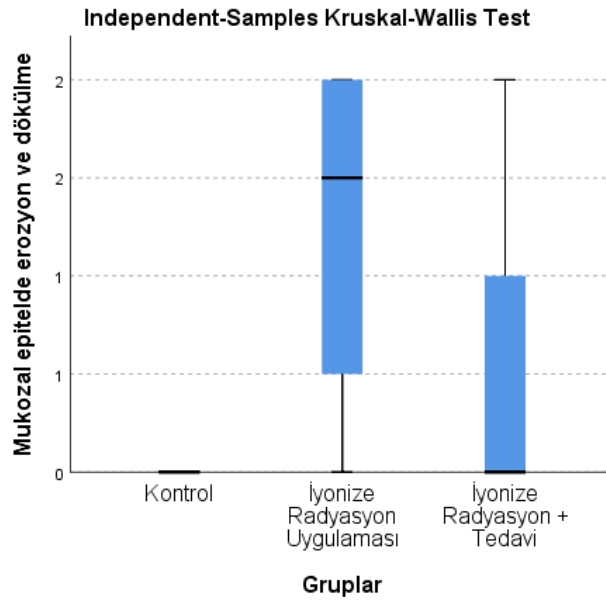


Şekil 12.3: RT grubunda nazal mukozada vasküler dilatasyon ve ağır hiperemi. H&Ex400

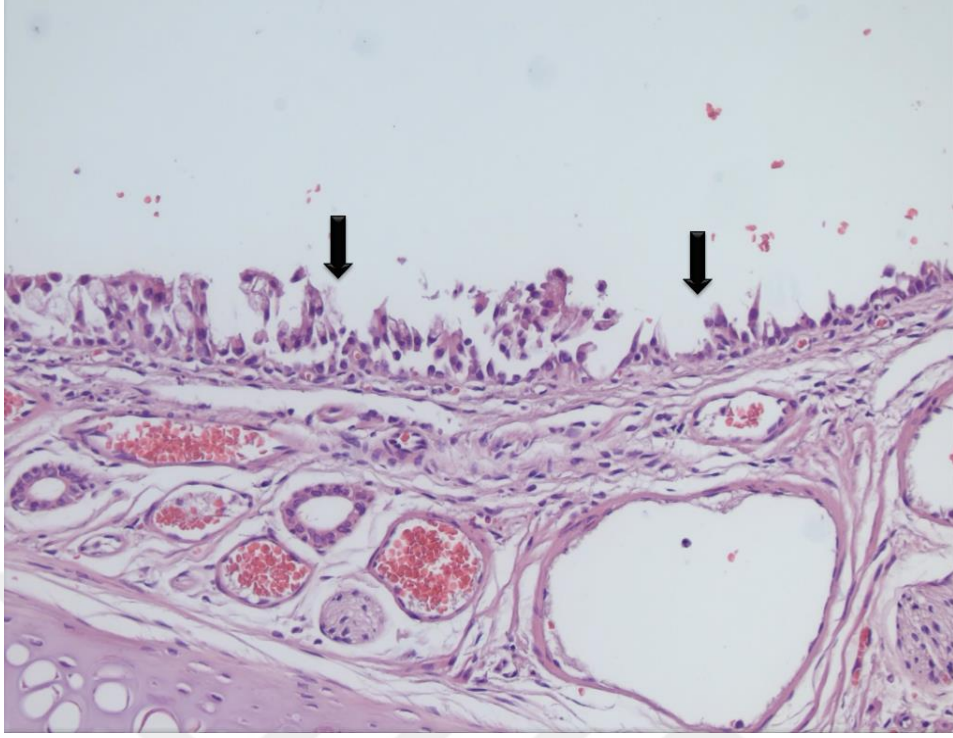


Şekil 12.4: RT+NAC grubunda nazal mukozada hafif derecede vasküler dilatasyon ve hiperemi. H&Ex400

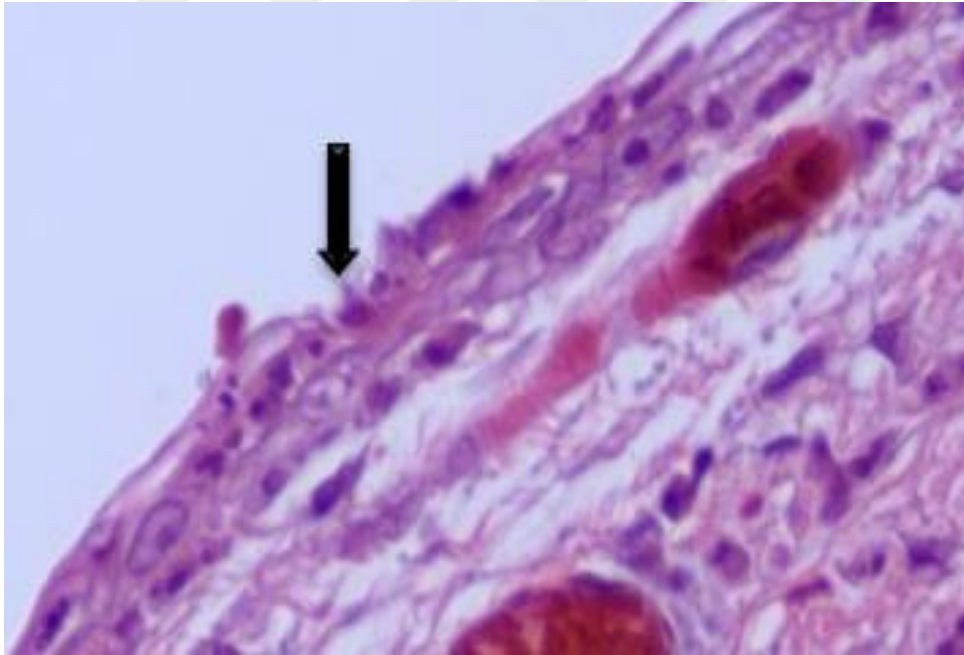
Nazal mukozada epitelde erozyon ve dökülme açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,004$, $P < 0.05$). RT grubunda mukozal epitelde erozyon ve dökülmenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,003$, $P < 0.05$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p=0,247$, $P > 0.05$). Bunun yanında mukozal epitelde erozyon ve dökülme, RT+NAC grubunda RT grubuna göre daha hafif saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,328$, $P > 0.05$). (Tablo3-4, Şekil 13.1, 13.2, 13.3)



Şekil 13.1: Nazal mukozada epitelde erozyon ve dökülmenin gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması

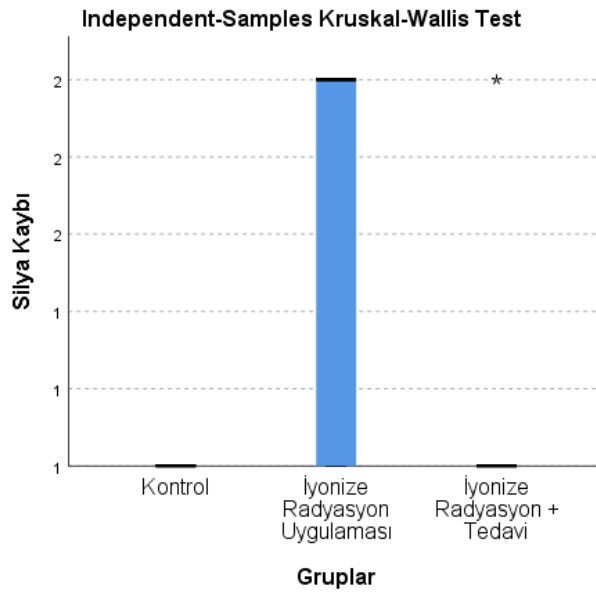


Şekil 13.2: RT grubunda nazal mukoza epitelinde erozyon ve dökülme. H&Ex400

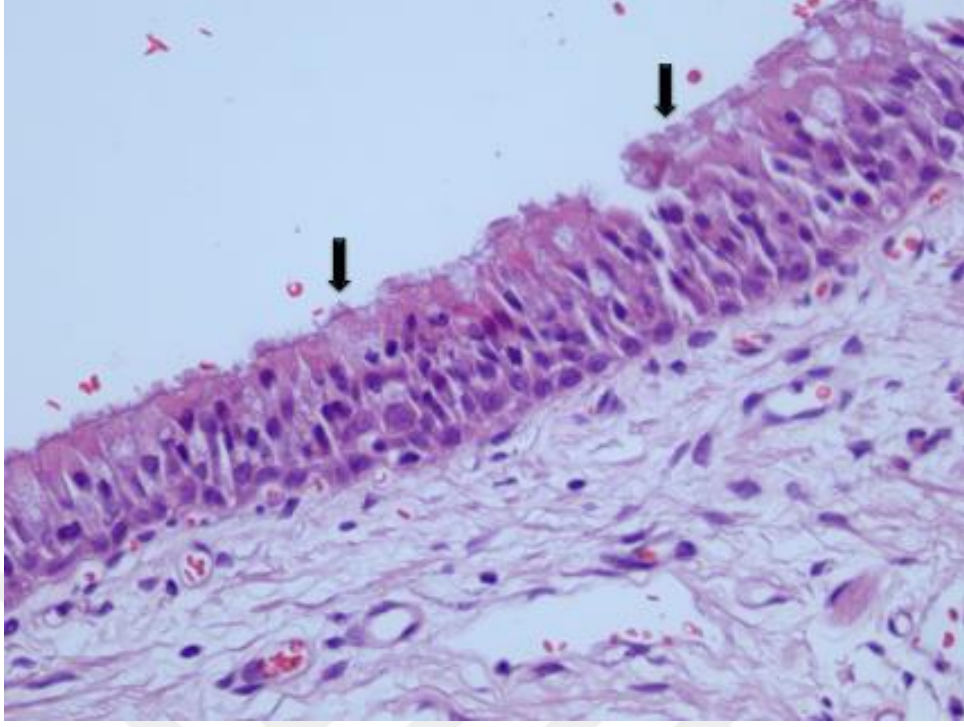


Şekil 13.3: RT+NAC grubunda nazal mukoza epitelinde hafif erozyon ve dökülme (ok). H&Ex400

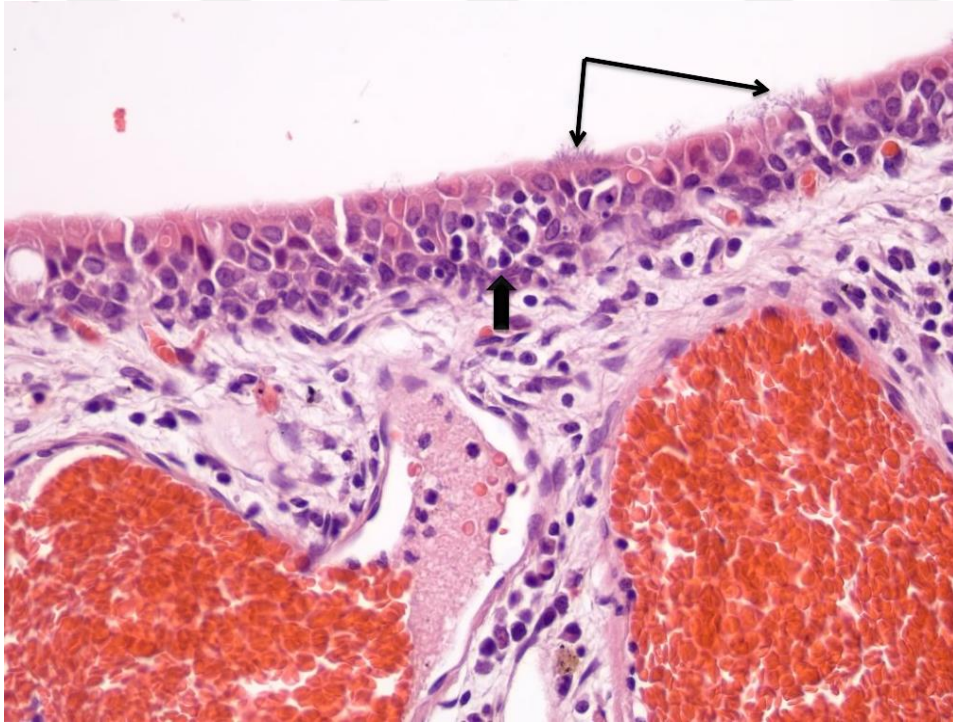
Nazal mukoza epitelinde silya kaybı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,005$, $P<0.05$). RT grubunda silya kaybının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,006$, $P<0.05$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p=1,000$, $P>0.05$). Ayrıca RT+NAC grubunda silya kaybı RT grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı ($p=0,038$, $P<0.05$). (Tablo 3-4, Şekil 14.1, 14.2, 14.3, 14.4)



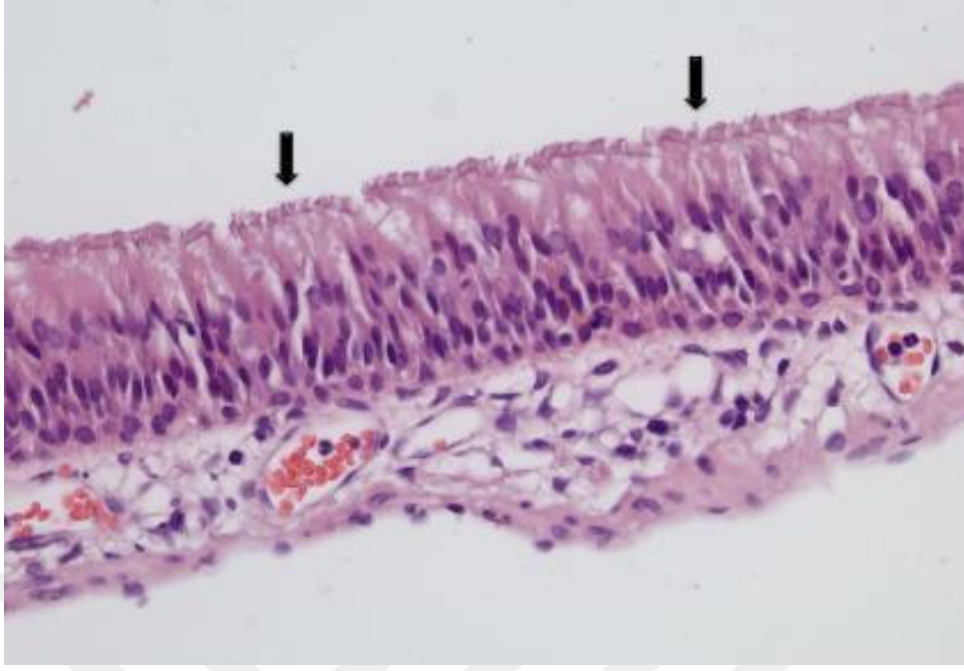
Şekil 14.1: Nazal mukoza epitelinde silya kaybının gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 14.2: Kontrol grubunda nazal silyalı kolumnar epitel (ok). H&Ex400

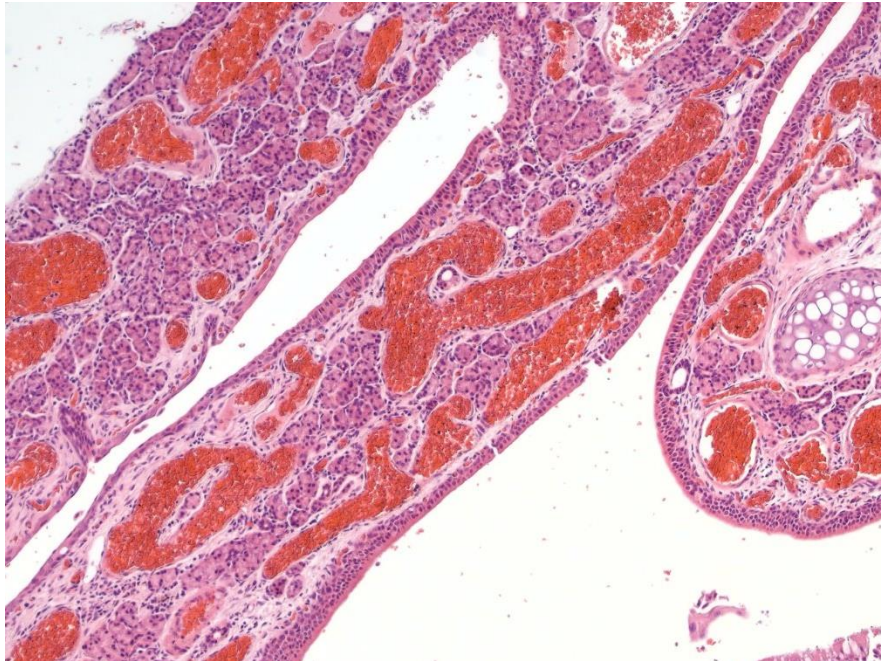


Şekil 14.3: RT grubunda intraepiyelyal lenfositler (kalın ok) içeren mukozada sınırlı alan (ince ok) dışında diffüz silya kaybı. H&Ex400

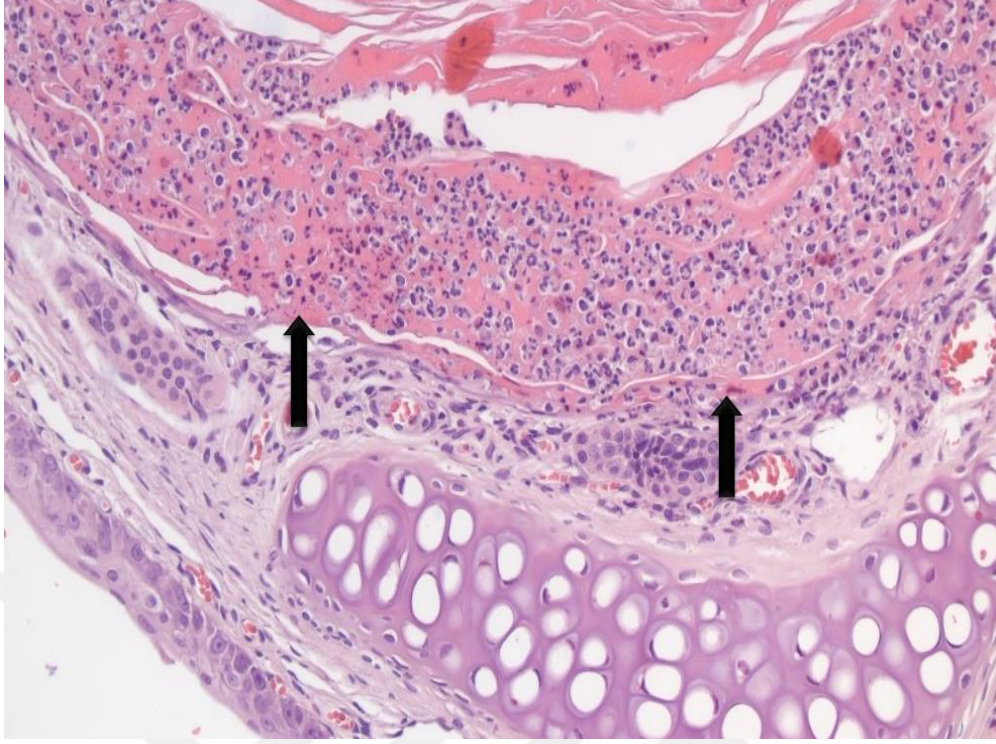


Şekil 14.4: RT+NAC grubunda nazal mukozada silya devamlılığı gösteren kolumnar epitel (ok). H&Ex400

Mukozal ülserasyon ile mukozal hiperemi ve hemoraji RT grubunda daha ağır olarak saptandı ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,121$, $p:0,292$, $P > 0.05$). (Tablo 3-4, Şekil 15. 16)



Şekil 15: RT grubunda vasküler dilatasyon ve ağır hiperemi. H&Ex400



Şekil 16: RT grubunda yüzeyinde fibrinopürülan eksuda gözlenen ülserasyon (ok).
H&Ex400

Tablo 3. Nazal mukozada patolojik parametrelerin gruplar arasında değerlendirilmesi

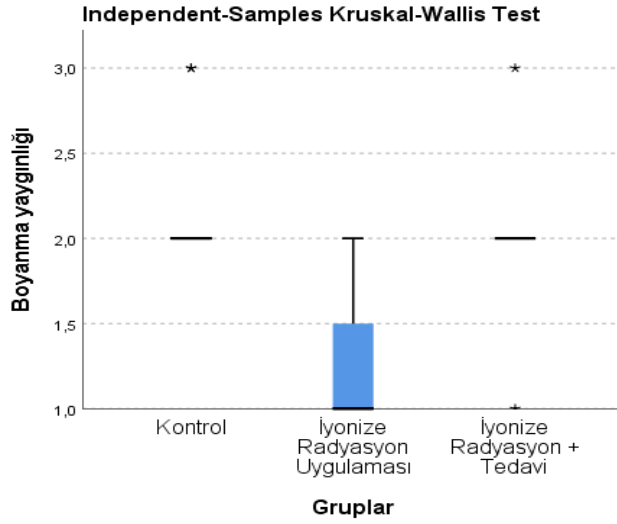
Değişkenler	G1		G2		G3		p	G1 - G3	G1 - G2	G2 - G3
	M	Min-Maks	M	Min-Maks	M	Min-Maks				
Mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu	1	0-1	2	1-2	1	0-2	0,018	1,000	0,016	0,129
Mukozal Nötrofil infiltrasyonu	0	0-1	1	1-2	1	0-2	0,011	1,000	0,010	0,111
Vasküler Dilatasyon	1	1-2	2	1-3	1	0-2	0,008	0,588	0,006	0,215
Hiperemi ve hemoraji	0	0-0	2	1-2	1	0-2	0,292	0,926	0,149	0,184
Mukozal epitelde erozyon ve dökülme	0	0-0	2	0-2	0	0-2	0,004	0,247	0,003	0,328
Mukozal Ülserasyon	0	0-0	0	0-2	0	0-1	0,121	0,125	0,040	0,433
Silya Kaybı	1	1-1	2	1-2	1	1-2	0,005	1,000	0,006	0,038
Kruskal-Wallis analizi ve Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $p < 0,05$ anlamlıdır. M; Medyan										
G1; Kontrol Grubu, G2; RT Grubu, G3; RT+NAC Grubu										

Tablo 4. Nazal mukozada patolojik parametrelerin gruplar arasında dağılımları

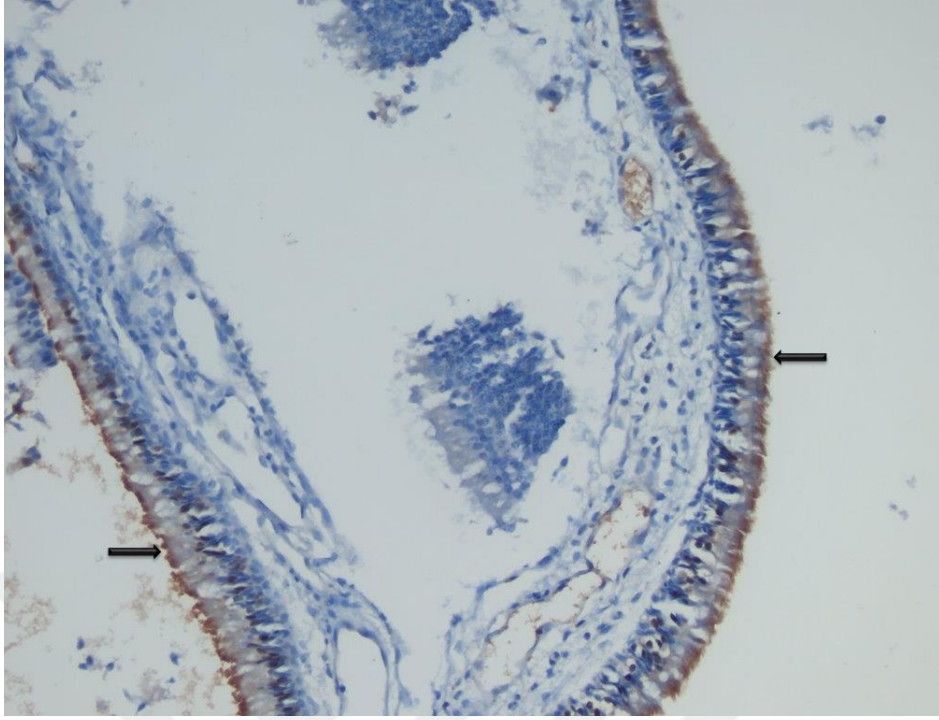
Değişkenler	Grade	Gruplar			
		Kontrol Grubu	RT Grubu	RT+NAC Grubu	Toplam
		n (%)			
Mukozal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu	Yok	2(20)	0(0)	2(22,2)	4(14,8)
	Hafif derecede	8(80,0)	3(37,5)	5(55,6)	16(59,3)
	Ağır (ileri) derecede	0(0)	5(62,5)	2(22,2)	7(25,9)
Mukozal Nötrofil infiltrasyonu	Yok	6(60,0)	0(0)	4(44,4)	10(37,0)
	Hafif derecede	4(40,0)	5(62,5)	4(44,4)	13(48,1)
	Ağır (ileri) derecede	0(0)	3(37,5)	1(11,1)	4(14,8)
Vasküler Dilatasyon	Yok	1(10,0)	0(0)	1(11,1)	2(7,4)
	Hafif derecede	8(80,0)	1(12,5)	4(44,4)	13(48,1)
	Ağır (ileri) derecede	1(10,0)	7(87,5)	4(44,4)	12(44,4)
Hiperemi ve hemoraji	Yok	0(0)	0(0)	1(11,1)	1(3,7)
	Hafif derecede	6(60,0)	2(25,0)	4(44,4)	12(44,4)
	Ağır (ileri) derecede	4(40,0)	6(75,0)	4(44,4)	14(51,9)
Mukozal epitelde erozyon ve dökülme	Yok	10(100)	2(25,0)	5(55,6)	17(63,0)
	Hafif derecede	0(0)	2(25,0)	3(33,3)	5(18,5)
	Ağır (ileri) derecede	0(0)	4(50,0)	1(11,1)	5(18,5)
Mukozal Ülserasyon	Yok	10(100)	5(62,5)	7(77,8)	22(81,5)
	Hafif derecede	0(0)	2(25,0)	2(22,2)	4(14,8)
	Ağır (ileri) derecede	0(0)	1(12,5)	0(0)	1(3,7)
Silya Kaybı	Yok ya da fokal kayıp	10(100)	3(37,5)	8(88,9)	21(77,8)
	Difüz kayıp	0(0)	5(62,5)	1(11,1)	6(22,2)

4.2 Nazofarinks değ erlendirmesi

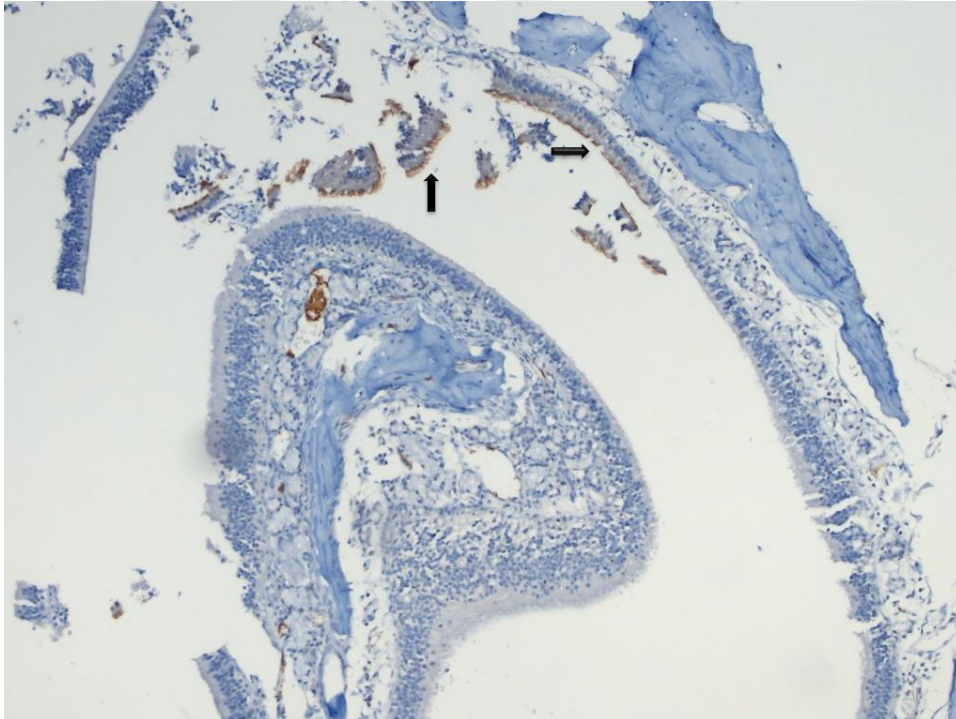
Nazofarenkste sentan boyanma yaygınlığı açısından her üç deney grubu arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,002$, $P< 0.05$). Subgrup karşılaştırmasında; RT grubunda sentan boyanma yaygınlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,002$, $P< 0.05$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p=1,000$ $P > 0.05$). Ayrıca RT+NAC grubunda sentan boyanma yaygınlığı, RT grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,024$, $P< 0.05$). (Tablo 5-6,  ekil 17.1, 17.2, 17.3, 17.4)



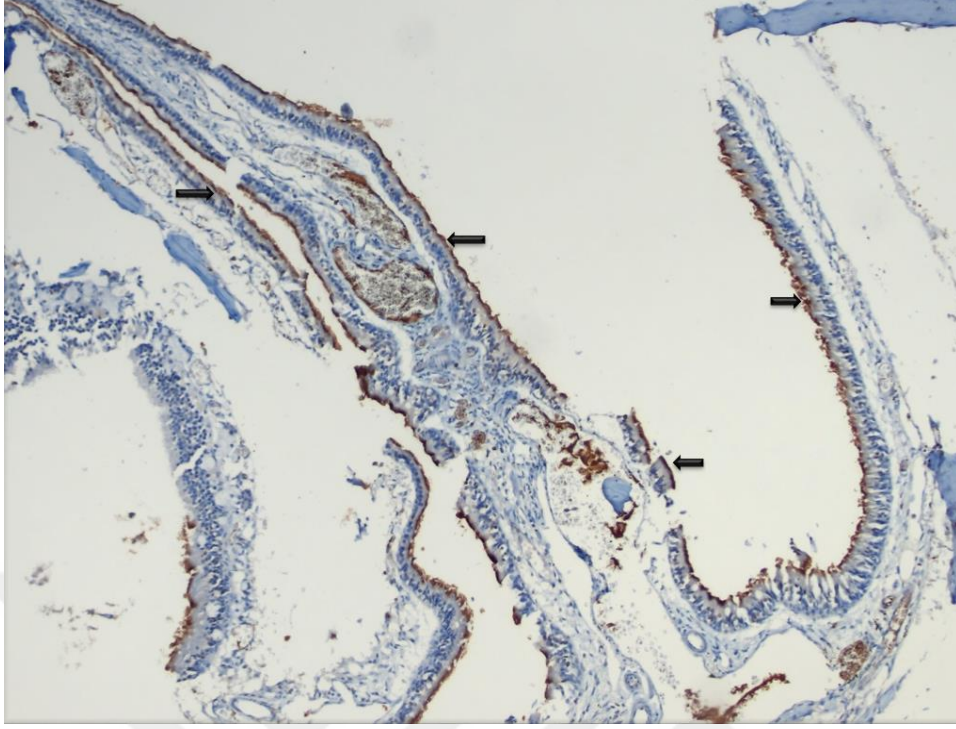
Şekil 17.1: Nazofarenkste sentan boyanma yaygınlığının gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 17.2: Kontrol grubunda nazofarenkste yaygın Sentan pozitifliği (ok). İmmünohistokimya x100

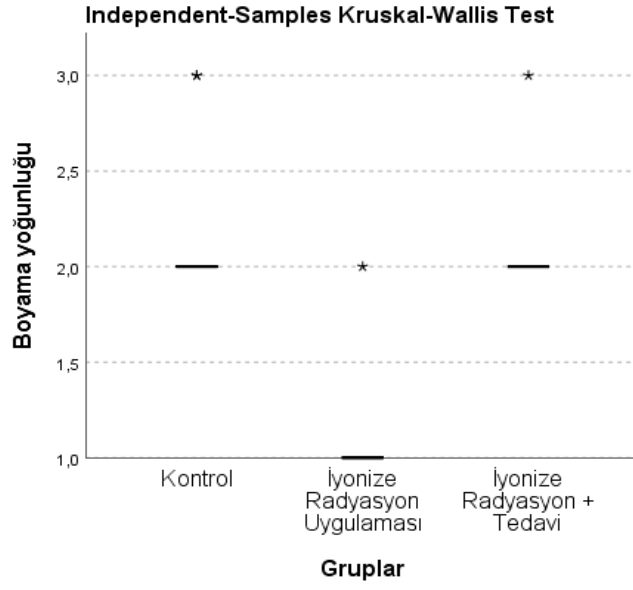


Şekil 17.3: RT grubunda nazofarenkste silyalı epitelde fokal alanda Sentan pozitifliği (ok). İmmünohistokimya x100

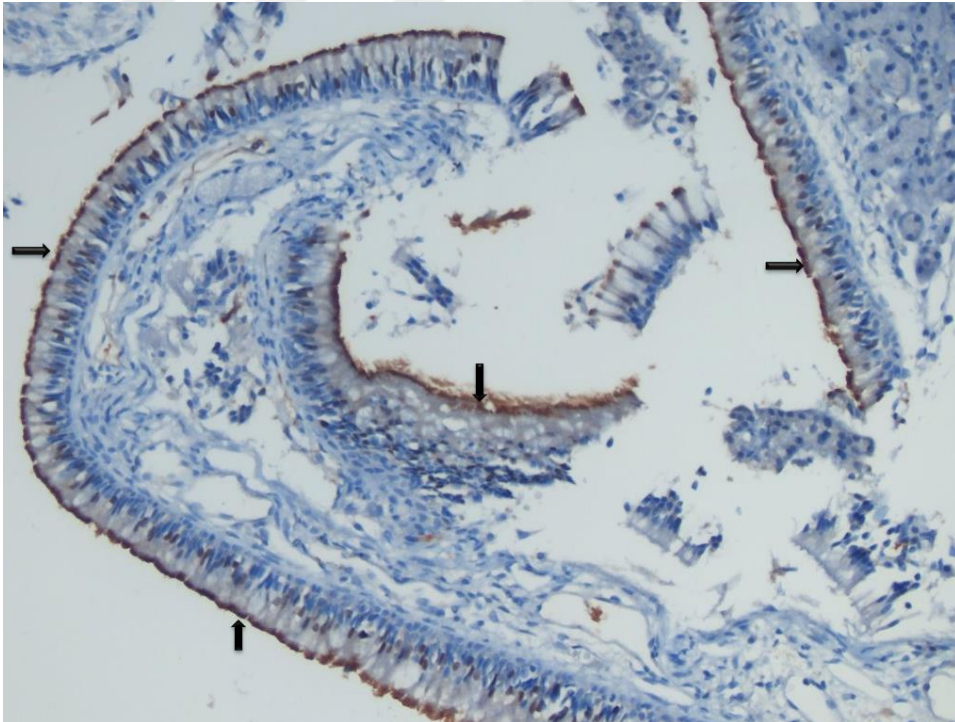


Şekil 17.4: RT+NAC grubunda nazofarenkste silyalı epitel boyunca yaygın ve çok güçlü Sentan pozitifliği (ok). İmmünohistokimya x100

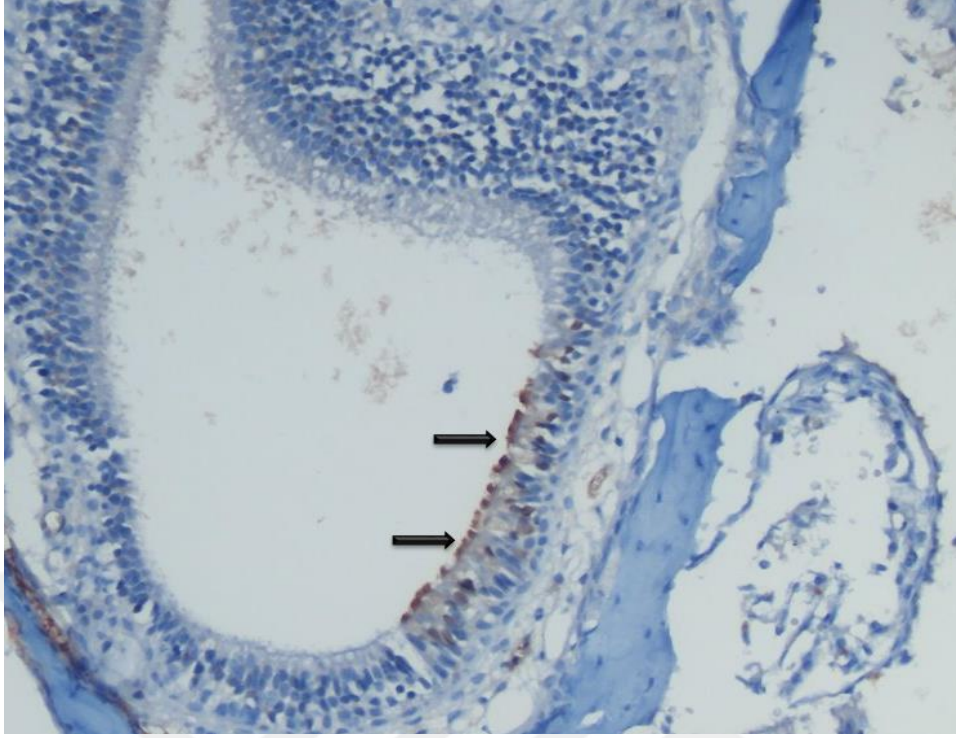
Nazofarenkste sentan boyanma yoğunluğu açısından her üç grup arasında arasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,0001$). Subgrup karşılaştırmasında RT grubunda sentan boyanma yoğunluğunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0,0001$), kontrol grubu ile RT+NAC grubu arasında fark olmadığı saptandı ($p = 1,000$ $P > 0.05$). Ayrıca RT+NAC grubunda sentan boyanma yoğunluğu, RT grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p = 0,001$, $P < 0.05$). (Tablo 5-6, Şekil 18.1, 18.2, 18.3, 18.4)



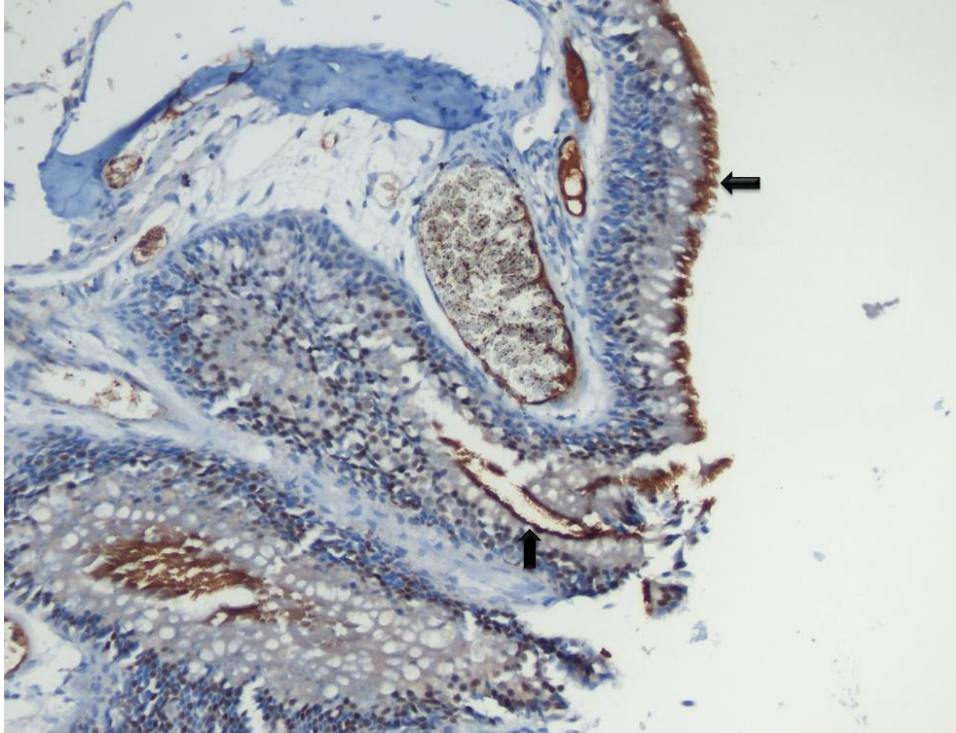
Şekil 18.1: Nazofarenkste sentan boyanma yoğunluğunun gruplar arasında grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 18.2: Kontrol grubunda nazofarenkste silyalı epitelde çok güçlü Sentan pozitifliği (ok). İmmünohistokimya x100



Şekil 18.3: RT grubunda nazofarenkste silyalı epitelde zayıf Sentan pozitifliği(ok).
İmmünohistokimya x100



Şekil 18.4: RT+NAC grubunda nazofarenkste silyalı epitelde çok güçlü(yoğun)
Sentan pozitifliği (ok). İmmünohistokimya x100

Tablo 5. Nazofarinkste Sentan düzeyinin gruplar arasında değerlendirilmesi										
Değişkenler	G1		G2		G3		p	G1 - G3	G1 - G2	G2 - G3
	M	Min-Maks	M	Min-Maks	M	Min-Maks				
Boyanma yaygınlığı	2	2-3	1	1-2	2	1-3	<i>0,002</i>	1,000	<i>0,002</i>	<i>0,024</i>
Boyama yoğunluğu	2	2-3	1	1-2	2	2-3	<i><0,0001</i>	1,000	<i><0,0001</i>	<i>0,001</i>
<i>Kruskal-Wallis analizi ve Bonferroni düzeltmesi uygulandı. p<0,05 anlamlıdır. M; Medyan</i>										
<i>G1; Kontrol Grubu, G2; RT Grubu, G3; RT+NAC Grubu</i>										

Tablo 6. Nazofarinkste Sentan düzeyinin gruplar arasında dağılımların incelenmesi					
Değişkenler		Gruplar			Toplam
	Grade	Kontrol Grubu	RT Grubu	RT+NAC Grubu	
		n (%)			
Boyanma yaygınlığı	Düşük Oranda Boyanma < %10	0(0)	6(75,0)	1(11,1)	7(25,9)
	Orta Oranda Boyanma %11-50	8(80,0)	2(25,0)	7(77,8)	17(63,0)
	Yüksek Oranda Boyanma >% 50	2(20,0)	0(0)	1(11,1)	3(11,1)
Boyama yoğunluğu	Zayıf boyanma	0(0)	7(87,5)	0(0)	7(25,9)
	Orta düzeyde boyanma	8(80,0)	1(12,5)	8(88,9)	17(63,0)
	Güçlü boyanma	2(20,0)	0(0)	1(11,1)	3(11,1)

5. TARTIŞMA

Baş boyun kanserleri dünyada en sık görülen kanserler arasında 6. sırada yer almaktadır. Erkeklerde daha sık görülmekte olup, %95 'inden fazlasını skuamoz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır [102]. Dudak ve oral kavite, nazal kavite, paranasal sinüsler, tükürük bezleri, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks, mukozal melanomlar, tiroid kanserleri ve boyun lenf nodlarından kaynaklanan kanserler baş boyun kanserlerini oluşturur [11]. Tedavisi, tümör evresine ve ilgili primer bölgeye göre uygulanan cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Erken evre kanserlerin tedavisinde genellikle cerrahi veya radyoterapi şeklinde tek bir tedavi yöntemi uygulanmaktadır. İleri evre kanserlerde ise cerrahi tedavi ile birlikte adjuvan- neoadjuvan radyoterapi ya da kemo-radyoterapi gibi multimodal tedavi yöntemleri uygulanmaktadır [11, 103].

Radyoterapi, baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Kanser hücrelerinin DNA'sında değişikliklere neden olan klinik bir tedavi yöntemidir. İyonize radyasyon hücreyi iki şekilde etkiler. Hücrede kimyasal veya biyolojik değişiklikler yaparak DNA hasarı meydana getiren direkt etki ve suyun hidrolizi sonucu oluşan ROT aracılığıyla nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin yapısının bozulması ile meydana gelen indirekt etkidir. Radyasyona bağlı direkt ve indirekt etkiler; hasarın giderilmesi için hücrede çeşitli biyokimyasal ve moleküler sinyal yollarını aktive ederek, kalıcı fizyolojik değişiklikler meydana getirebilmekte ve hücre ölümüne neden olabilmektedir. Tümörün konumuna bağlı olarak genellikle tümör bölgesinde ve çevresindeki yapılarda mukozal birtakım yan etkilere neden olmaktadır [48].

Reaktif oksijen türleri, oksijen metabolizmasının yan ürünleridir. Normalde, vücuttaki ROT üretimi ile antioksidanların doku konsantrasyonları arasında hassas bir denge vardır. ROT üretimi, iyonize radyasyon tedavisinin bilinen bir sonucudur. Oksidan ve antioksidan durumlar arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres radyasyona bağlı oluşan yan etkilerin patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır [104]. Radyoterapinin amacı; mevcut tümör hacmine en yüksek dozu, tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya ise en az radyasyon dozunu vererek tümör hücre çoğalmasını durdurmak, tümörün yok olmasını sağlamaktır. Böylece hastalığın lokal

kontrolünü sağlamak, nüks oranlarını azaltmak, çevre sağlam dokuya en az zararı vererek hayat kalitesini artırmak ve hastaların sağkalımını uzatmak hedeflenmektedir [46].

Radyasyonun birçok akut ve kronik yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Deride eritem, kuruluk, dermatit, hiperpigmentasyon, özefajit, laringeal mukozit ve ödem, nazal ve oral mukozit, disfaji, tat bozuklukları, kserostomi, otit, nazal kuruluk, kaşıntı, nazal mukoza ve paranasal sinüs mukozasında kalınlaşma, rinore, nazal obstrüksiyon, rinosinüzit, ödem, akıntı, erozyon, ülserasyon, fibrozis, adezyon ve mukosiliyer klirenste bozulma, nazofaringeal sekresyonda artış olması RT' ye bağlı görülen akut yan etkilerdendir [53, 54]. Kemik nekrozu, deride atrofi, işitme kaybı, Lhermit sendromu (medulla spinalisin geçici demiyelinizasyonuna bağlı), radyasyon miyeliti, koanal stenoz baş boyun bölgesine uygulanan RT'nin geç komplikasyonları arasındadır [53, 54, 58, 59]. Tedaviye ait parametrelerin (fraksiyon dozu, total doz, toplam tedavi süresi ve ışınlama volümü) yanı sıra hastanın yaşı, genel durumu, RT öncesi veya eşzamanlı KT alması ve RT öncesinde uygulanan cerrahi tedavinin niteliği de yan etkilerin oluşmasında rol oynar [54-57].

Radyasyona bağlı mukozit, RT' nin sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir [56]. Mukozit; başlangıç enflamatuvar/ vasküler fazı (Evre I), epitelyal faz (Evre II), ülseratif/ bakteriyolojik faz (Evre III) ve iyileşme fazı (Evre IV) olmak üzere dört fazlı bir fonksiyon bozukluğudur. İnflamatuvar veya vasküler faz: RT sonrası, TNF- α , interlökin- 1 ve interlökin- 6 gibi sitokinler epitel hücrelerinden ve bağ dokularından salınır. Bu sitokinlerin neden olduğu lokal doku hasarı görülür. Bu fazda inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış ve submukozal alanda vaskülarizasyon gözlenir. Epitel fazı: RT, bazal epitelde bölünen hücrelere etki ederek epitel rejenerasyonunda azalmaya neden olur. Böylece atrofi ve ülserasyon gelişir. Ülseratif veya bakteriyel faz: semptomlar en çok bu fazda görülür. Mukozayı tamamen kaplayan lokalize erozyonlar meydana gelir. Mukoza üzerinde fibrinöz bir membran (eksüda) oluşur. İyileşme evresi: epitelyal proliferasyon ve farklılaşma gözlenir [105].

Radyasyon tedavisi mukozada hasara ve sinüs drenajlarında bozulmaya neden olur. Sinonazal bölgede, mukozal epitelyal hücrelerdeki silyalarda yıkıma

neden olarak mukosiliyer klirenste bozulmaya ve en sık görülen yan etkilerden biri olan kronik rinosinüzit gelişme riskini artırmaktadır [106, 107]. RT sonrası rinosinüzit tedavisi tartışmalıdır. Sineşial bantların eksizyonu, sinüslerin drenajı ve ventilasyonu ile koanal stenozun düzeltilmesi için endoskopik sinüs cerrahisi yapılabilmektedir. Cerrahi tedavi ile hastalarda nazal semptomlarda bir miktar iyileşme bildirilmiştir ancak kötü yara iyileşmesi ve intraoperatif kanama riski mevcut olmakla birlikte ameliyatın uzun vadeli etkisi belirsizliğini korumaktadır [59, 108, 109].

Radyoterapinin nazal mukoza üzerine ve mukozal siliyer sitem üzerine etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur [56, 110-112]. Işınlamanın nazal/paranasal yan etkileri için medikal tedavi ve bazı konservatif yaklaşımlar uygulanmaktadır. Nazal irrigasyonun, fiziksel temizlik sağlayarak, lokal inflamatuvar mediatörleri uzaklaştırarak ve mukosiliyer klirensi artırarak nazal semptomları azalttığı ve radyasyon sonrası rinosinüziti hafiflettiği ifade edilmiştir. Klinik bir deneyde, nazal steroid spreyle, erken radyasyona bağlı nazal adezyonları tedavi etmek için terapötik endoskopik müdahale ve nazal irrigasyon ile kombinasyon halinde faydalı olduğu bulunmuştur. Ancak radyoterapinin nazal mukoza ve siliyer yapılar üzerindeki zararlı etkilerini önlemeye yönelik kesin olarak kabul görmüş bir tedavi prosedürü bulunmamaktadır [100, 109, 113, 114].

N-asetilsistein, özellikle mukolitik olarak ve asetaminofen intoksikasyonlarında antidot olarak kullanılan bir ajandır. Mukusun polimerleri arasındaki disülfid bağlarını parçalayarak mukusun viskoelastikiyetini azaltır. Glutasyon öncüsü olan NAC'ın mitokondriyal koruma, serbest radikal temizleme, lipid peroksidasyon ve nekroz inhibitörlüğü gibi antioksidan etkileri vardır. N-asetilsistein, bir amino asit olan L-sisteinin asetillenmiş bir türevidir. Bir aminotiyoldür ve glutasyonun öncüsüdür. Canlıda glutasyon; endojen antioksidandır. Reaktif oksijen radikalleri'nin detoksifikasyonunda, elektrofilik xenobiyotiklerin detoksifikasyonunda, sistenin depolanması ve taşınmasında, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde, lökotrien ve prostaglandin sentezinin regülasyonunda rol almaktadır [60]. Bunun yanında NAC'ın kaspaz-3 ekspresyonunu azaltarak ROT kaynaklı apoptozu inhibe ettiği bildirilmiştir [115]. Böylece serbest radikal hasarına

karşı koruyucu etkisi vardır [60, 61]. Ayrıca interlökin-1b, interlökin -8, TNF- α , NF-kB ve TGF-B seviyelerini azaltarak lokal inflamatuvar ve fibrotik cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir [116]. Antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri vurgulanarak, radyasyonun intestinal sistemde, tükürük bezide ve kalpte oluşturduğu hasara karşı koruyucu etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [84-86, 117, 118]. Hamster yanak mukozasında oluşturulan bir radyasyon mukoziti modelinde, oral mukozadaki TNF- α ve interlökin-1 β 'nin mRNA seviyelerinin, mukozit şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır. TNF- α ve interlökin -1 β ; inflamatuvar süreçte anahtar bir enzim olan, proinflamatuvar prostanooidlerin üretiminden sorumlu siklo-oksijenaz-2'yi indüklemektedir [119]. Biz de çalışmamızda NAC'ın antiinflamatuvar, antioksidan ve sitoprotektif özelliklerini dikkate alarak radyoterapi sonrası oluşan nazal mukozit tedavisinde sistemik NAC uygulamasının etkinliğini araştırdık.

Riva ve ark. RT alan hastalarda ışınlamanın geç etkilerini değerlendirdi. Radyasyona maruz kalan hastalarda medyan 59 ayda subjektif olarak rinore, nazal obstrüksiyon, mukozal hiperemi ve nazofaringeal sekresyonların artmış olduğunu gözlemiş, ayrıca nazal sitolojik değerlendirmede yüksek oranda nötrofilik infiltrasyon, squamoz metaplazi ve müköz hücre metaplazisinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır [57, 107]. Çanakçı ve ark. da radyasyona bağlı oluşan nazal mukozite topikal uygulanan çörek otu yağının etkinliğini araştırdıkları çalışmada inflamatuvar hücre infiltrasyonunun RT alan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır [100]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer olarak nazal mukozal mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu RT uygulanan grupta kontrol grubuna göre yüksek saptandı. NAC tedavisi alan grup ile kontrol grubu benzer saptandı. NAC tedavisinin nazal mukozada inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği görüldü.

Çörek otu uygulanan çalışmada RT grubunda nazal mukozada yüzeyel erozyon yüksek, tedavi grubunda ise düşük olarak saptanmış, ancak vasküler dilatasyon açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda RT grubunda nazal mukozal epitelde erozyonun kontrol grubuna göre yüksek, tedavi grubu ile kontrol grubunun benzer olduğunu saptadık. Ancak önceki çalışmadan farklı olarak biz çalışmamızda RT grubunda vasküler dilatasyonu kontrol grubuna

göre anlamlı derecede yüksek, RT+NAC grubunu kontrol grubuyla benzer olarak saptadık [100]. Bu verilere göre NAC'ın nazal mukozal erozyonu ve vasküler dilatasyonu azaltmada etkili olabileceği görülmüştür.

Konuya daha kapsamlı yaklaşabilmek ve nazal mukoziti daha iyi değerlendirebilmek için nazal mukozal hiperemi ve hemoraji ile mukozal ülserasyonu da değerlendirdik. Mukozal ülserasyon ile mukozal hiperemi ve hemoraji parametreleri RT grubunda daha ağır olarak saptanmasına rağmen çalışma grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mukosiliyer klirens mekanizması, üst solunum yollarının temizlenmesi ve savunmasında önemli bir role sahiptir. Bu mekanizma solunan partikülleri nazal mukoza tabakası boyunca filtreler, aşırı mukusun ve solunan yabancı maddelerin solunum yollarından temizlenmesini sağlar. Nazal MCC sistemi hasarı RT sonrası nazal komplikasyonlarda önemli bir rol oynar [56, 110, 120]. Rasyasyon sonrası oluşan rinosinüzitin mukosiliyer fonksiyonun bozulmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapiden sonra mukosiliyer klirensin belirgin şekilde azaldığı bulunmuştur. RT sonrası hem hayvanlarda hem de insanlarda mukosiliyer sistemde ciddi bozulma olduğu gözlenmiştir [110-112, 120]. Kamel ve ark. nazofarinks kanserli hastalarında RT sonrası MCC' nin altı aya kadar zamanla giderek kötüleştiğini, daha sonra stabilize olarak kalıcı hale geldiğini saptamışlardır [56]. Başka bir klinik çalışmada, nazofarinks kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda nazal mukozal kabuklanma, silya kaybı ve siliyer dismorfizm gibi epitelyal hasarın uzun süre boyunca devam ettiği vurgulanmıştır [110]. Ayrıca, mukosiliyer fonksiyonun bozulması, sinüs drenajının bozulmasına neden olarak bakterilerin sinüslerde kolonize olmasını kolaylaştırmaktadır. RT sonrası rinosinüzit ortaya çıktığında, rinosinüzitin kendisi de siliyer hasar ve dismorfik silyaların oluşumu indükleyebilir. Bu durum da zaten bozulmuş olan mukosiliyer klirensi daha da kötüleştirmektedir. Bu karşılıklı etkileşim, RT sonrası rinosinüzitte bir kısır döngüye yol açmaktadır [121]. Baş ve boyun kanserleri için RT alan hastalarda sinonazal mukoza bozukluklarının prevalansı, çalışmalar arasında çok heterojen olup, %8 ile %86,1 arasında değişmektedir [122]. Huang ve ark. yaptıkları çalışmada nazofaringeal karsinom

nedenli RT alan hastaların en az üçte ikisinde sinüs mukoza hastalığı saptamıştır [123]. Müköz hücre metaplazisinin önemli klinik sonuçları vardır. Siliyer bileşenin azalması ve goblet hücrelerinin orantılı artışı MCC' yi azaltır, eksüda ve sekresyonların temizlenmesini geciktirir [110, 124, 125]. Riva ve ark. ile Kuhar ve ark. RT alan hastalarda müköz hücre metaplazisi saptamışlardır [57, 107, 126]. Önceki çalışmalarda radyasyon tedavisinin siliyer kayba ve dismorfizme neden olduğu ifade edilmiştir. Lou ve ark. yaptıkları çalışmada RT' den uzun yıllar sonra bile infundibular epitelde siliyer kayıp, siliyer dismorfizm ve bozulmuş mukosiliyer fonksiyon olduğunu gösterdi [59, 110]. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak RT'in silya kaybına neden olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte NAC tedavisinin silya kaybını anlamlı derecede engellediği görülmüştür. MCC nazal mukozada başlayıp nazofarenkse doğru devamlılık gösterdiği için nazofarenks mukozasındaki silya yapısı bu mekanizmada etkin rol oynamaktadır. Literatürde normal nazofarenks silyalarında sentan proteininin yüksek oranda eksprese olduğu bildirilmiştir [109]. Bu bilgiden yola çıkarak biz de çalışmamızda nazofarenksteki silya yapısını immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirerek silya apikal proteini olan Sentan'ın yaygınlık ve yoğunluğunu inceledik.

Solunum yolları yalancı çok katlı silli silindirik epitel ile döşelidir. Silyumlar, 2 merkezi mikrotübül etrafında dizilmiş 9 adet periferik mikrotübül çiftinden oluşan 9+2 aksonem yapısı gösterir. Periferik mikrotübül çiftlerin her biri A ve B tübüllerinden meydana gelir. Silyumun en uç apikal kısmında ise B alt ünitesi ve diğer yapılar bulunmayıp yalnızca tek, tam tübüller bulunur [97]. Sentan hareketli silyaların distal tip bölgesinde bulunur. Fosfatidilserine bağlanarak hücre zarı ile silyaların daralmış distal kısmında bulunan periferik tekli mikrotübüller (A-tübülleri) arasında bağlantı sağlar. Daha iyi hava yolu klirensi sağlamak için silyaların distal kısmını dar ve sert hale getirdiği saptanmıştır [98, 99].

Literatürde nazofarenks kanserinde sentanın azalmış olduğu, ancak onkogeneze ile tam olarak ilişkisinin kurulabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [127]. Başka bir çalışmada trikolorasetik asite maruziyeti sonrası nazal epitelyumun siliyer yapılarında sentanın azalmış olarak eksprese edildiği vurgulanmıştır [128]. Biz de radyasyon maruziyeti sonucu nazofarenksteki

epitelde silyalardaki sentanın boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun değişimini immünohistokimyasal olarak inceledik. RT grubunda sentan boyanma yaygınlığının ve yoğunluğunun anlamlı derecede azalmış olduğunu gördük. Kontrol grubunda ve NAC tedavisi alan grupta sentanın boyanma yaygınlığının ve yoğunluğunun benzer düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgular sistemik NAC tedavisinin radyoterapiye bağlı nazofarenkste görülen silya kaybını önlemede etkin olduğunu göstermiştir.

Araştırmamız radyasyonun nazal mukoza üzerindeki etkilerini kapsamlı olarak inceleyen deneysel bir çalışmadır. Bunun yanında mukosiliyer sistemin önemli yapı taşı olan epitelyal silyaların apikal proteininin radyasyona maruziyete bağlı değişimini immünohistokimyasal olarak inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca radyoterapinin nazal mukoza üzerindeki zararlı etkilerini geri çevirmede etkili olabilecek bir sistemik tedavinin uygulandığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Araştırmamızın sonuçlarına baktığımızda NAC tedavisinin epitelde radyasyona bağlı siliyer kaybı engellediği, silya apikal proteinlerini radyasyondan koruduğunu gördük. Bu bulgular ışığında NAC'ın radyasyonun mukosiliyer sistemdeki zararlı etkilerini engelleyebileceğini, mukosiliyer klirenste iyileşme sağlayabileceğini öngörmekteyiz. Ayrıca diğer edinsel ve konjenital siliyer hastalıklarda da sentanın rolünün araştırılmasını ve sentan düzeyini artırabilecek tedavilerin söz konusu hastalıklar ile mücadelede faydalı olabileceği konusunun da araştırılmasını önermekteyiz. Elektron mikroskopik inceleme yapılamaması çalışmamızın kısıtlamasıdır.

6. SONUÇ

Sinonazal mukozal bozukluklar ve mukosiliyer sistemdeki bozulmaya bağlı oluşan kronik rinosinüzit baş-boyun kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda yaygın olarak görülen yan etkilerdir. Bu durum hastaların yaşam kalitesini ciddi derecede etkilemektedir. Bu nedenle, hastaları desteklemek ve yaşam kalitelerini iyileştirmek stratejiler bulmak için sinonazal mukozal bozuklukların ciddiyetini belirlemek önemlidir. Ancak radyasyona bağlı nazal mukozal patolojilerin tedavisinde kabul edilmiş etkili bir yöntem yoktur. RT sonrası normal doku hasarının patogeneğinde hücre ölümü, reaktif oksijen türlerinin üretimi, gen ekspresyonundaki değişiklikler ve hem proinflamatuvar hem de profibrotik sitokinlerin ekspresyonunun yer aldığı bilinmektedir. NAC'ın antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilerini göz önüne alarak yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, NAC tedavisinin RT' nin nazal mukozadaki zararlı etkileri geri çevirmede etkili olabileceğini göstermektedir. Araştırmamız radyasyona bağlı nazal mukozitin tedavisinde NAC'ın etkilerini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Ayrıca Radyasyonun neden olduğu nazal mukozit konusunda immünohistokimyasal değerlendirme yapan ilk araştırmadır. Çalışmamızın geniş denek grupları ile yapılan klinik araştırmalar ile desteklenmeye ihtiyaçı vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Bolger W. Paranasal sinüslerin anatomisi. İn: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors Sinüs hastalıkları İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:1-10.
2. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. Otolaryngologic Clinics of North America. 2009;42(2):193-205.
3. Bingham B, Wang RG, Hawke M, Kwok P. The embryonic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. The Laryngoscope. 1991;101(9):992-7.
4. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
5. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. Clinical & Experimental Allergy. 2016;46(6):785-92.
6. Ballenger JJ, Snow JB. Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery: Pmhp-usa; 2003.
7. Dhingra P, Dhingra S. Diseases of Ear, Nose and Throat-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
8. Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
9. Mankowski NL, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Nasopharynx. 2020.
10. süslü N. Nazofarenks Hastalıkları ve Kanseri. İn: Önerci M, editor. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2021. p. 341-50.
11. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020;18(7):873-98.
12. Mohammadian-Hafshejani A. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncology. 2019.
13. Lin L, Yan L, Liu Y, Yuan F, Li H, Ni J. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. Journal of hematology & oncology. 2019;12(1):1-21.
14. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. Current opinion in oncology. 2020;32(3):178-86.
15. Sturgis EM. International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium: update no. 9. Head Neck. 2013;35(1):2-3. Epub 20121129. doi: 10.1002/hed.23221. PubMed PMID: 23193032.
16. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 2007;99(10):777-89. doi: 10.1093/jnci/djk179. PubMed PMID: 17505073.
17. Wahlberg PC, Andersson KE, Biorklund AT, Moller TR. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. Head Neck. 1998;20(8):714-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:8<714::aid-hed9>3.0.co;2-2. PubMed PMID: 9790293.
18. Aydoğan B. Larinks Kanseri. İn: Önerci M, editor. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. p. 91-124.

19. İkiz A. Tükrük Bezleri ve Hastalıkları. In: Önerci M, editor. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. p. 176-88.
20. Cabecadas J, Martinez D, Andreasen S, Mikkelsen LH, Molina-Urra R, Hall D, et al. Lymphomas of the head and neck region: an update. *Virchows Arch.* 2019;474(6):649-65. Epub 20190218. doi: 10.1007/s00428-019-02543-7. PubMed PMID: 30778677.
21. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer.* 2001;92(12):3012-29. doi: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3012::aid-cnrcr10131>3.0.co;2-e. PubMed PMID: 11753979.
22. Goldenberg D, Golz A, Fradis M, Martu D, Netzer A, Joachims HZ. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of 291 cases. *Ear Nose Throat J.* 2001;80(4):272-7. PubMed PMID: 11338653.
23. Tuncel Ü. Oral Kavite Hastalıkları. In: M Ö, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2021. p. 319-40.
24. Gökcan MK. Orofarenks ve Hipofarenks Hastalıkları. In: Önerci M, editor. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2021. p. 375-94.
25. Wei WI, Ho WK, Cheng AC, Wu X, Li GK, Nicholls J, et al. Management of extensive cervical nodal metastasis in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a clinicopathological study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(12):1457-62. doi: 10.1001/archotol.127.12.1457. PubMed PMID: 11735814.
26. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1107-16. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.702. PubMed PMID: 15752890.
27. Suarez C, Rodrigo JP, Rinaldo A, Langendijk JA, Shaha AR, Ferlito A. Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(12):1811-24. Epub 20100924. doi: 10.1007/s00405-010-1385-x. PubMed PMID: 20865269; PubMed Central PMCID: PMC2966947.
28. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1358-62. doi: 10.1200/JCO.2001.19.5.1358. PubMed PMID: 11230479.
29. Sreebny LM. Salivary flow in health and disease. *Compend Suppl.* 1989;(13):S461-9. PubMed PMID: 2691080.
30. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4. PubMed PMID: 20180029.
31. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y. PubMed PMID: 28555375.
32. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1198-205. Epub 20120630. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008. PubMed PMID: 22749632; PubMed Central PMCID: PMC3465463.
33. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.*

- 2010;363(1):24-35. Epub 20100607. doi: 10.1056/NEJMoa0912217. PubMed PMID: 20530316; PubMed Central PMCID: PMCPMC2943767.
34. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-52. Epub 20121126. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097. PubMed PMID: 23182993; PubMed Central PMCID: PMCPMC3577950.
 35. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Lubinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2708-14. Epub 20120406. doi: 10.1093/annonc/mds065. PubMed PMID: 22492697; PubMed Central PMCID: PMCPMC3457747.
 36. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-7. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1310. PubMed PMID: 9552031.
 37. Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(3):541-9. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00453-8. PubMed PMID: 10701732.
 38. Chen AM, Garcia J, Lee NY, Bucci MK, Eisele DW. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(4):988-94. Epub 20070117. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.044. PubMed PMID: 17234357.
 39. UNEP. Radiation: Effects and sources. UNEP New York; 2016.
 40. Daşdağ S. İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi.* 2010;37(2).
 41. Hall EJ. Cell-survival curves. *Radiobiology for the Radiologist.* 1988:17-26.
 42. Röntgen WC. Ueber eine neue Art von Strahlen: Phys.-med. Gesellschaft; 1895.
 43. UNSCEAR S. Effects and risks of ionizing radiation. 2008.
 44. Murphy PH. NCRP Report No. 93. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States: Bethesda, NCRP Publishers, 1987, 87 pp, \$15.00. *Soc Nuclear Med*; 1988.
 45. Vanmarcke H. UNSCEAR 2000: sources of ionizing radiation. *Annalen van de Belgische vereniging voor stralingsbescherming.* 2002;27(2):41-65.
 46. Murat Beyzadeoğlu GÖ, Cüneyt Ebruli. *Clinical Radiation Oncology. Basic Radiation Oncology 1.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag2010. p. 145-73.
 47. Germano F, Melone P, Testi D, Arcuri L, Marmioli L, Petrone A, et al. Oral complications of head and neck radiotherapy: prevalence and management. *Minerva Stomatol.* 2015;64(4):189-202.
 48. Panganiban R-AM, Snow AL, Day RM. Mechanisms of radiation toxicity in transformed and non-transformed cells. *International journal of molecular sciences.* 2013;14(8):15931-58.
 49. Cho YH, Kim SY, Woo HD, Kim YJ, Ha SW, Chung HW. Delayed numerical chromosome aberrations in human fibroblasts by low dose of radiation. *International journal of environmental research and public health.* 2015;12(12):15162-72.
 50. Tewari S, Khan K, Husain N, Rastogi M, Mishra SP, Srivastav AK. Peripheral blood lymphocytes as in vitro model to evaluate genomic instability caused by low dose radiation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2016;17(4):1773-7.
 51. Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, Aziz A, Nowsheen S, Aziz K, et al. Complex DNA damage: a route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers.* 2017;9(7):91.

52. Akyolcu M, Barutcu B, Dursun Ş, Toplan Ş, Kalkan T, Özçelik D, et al. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. Biyofizik Ders Kitabı İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları. 2010:449-68.
53. Thames Jr HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1982;8(2):219-26.
54. Atasoy BM. Radyasyona Bağlı Normal Doku Hasarı ve Klinik Bulgular. Temel ve Klinik Radyoterapi. İzmir: Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayınları; 2013. p. 32-8.
55. Lin LC, Que J, Lin KL, Leung HW, Lu CL, Chang CH. Effects of zinc supplementation on clinical outcomes in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers: a double-blinded randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):368-73. Epub 20071105. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.073. PubMed PMID: 17980503.
56. Kamel R, Al-Badawy S, Khairy A, Kandil T, Sabry A. Nasal and paranasal sinus changes after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Acta oto-laryngologica*. 2004;124(4):532-5.
57. Riva G, Boita M, Ravera M, Moretto F, Badellino S, Rampino M, et al. Nasal cytological changes as late effects of radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2015;29(2):e41-e5.
58. Shemesh R, Alon EE, Gluck I, Yakirevitch A. Endoscopic Surgery for Delayed Sinonasal Complications of Radiation Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma: A Subjective Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1222-7. Epub 20180109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.014. PubMed PMID: 29439883.
59. Hu KH, Tan CT, Lin KN, Cheng YJ, Huang HM. Effect of endoscopic sinus surgery on irradiation-induced rhinosinusitis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(4):575-9. doi: 10.1016/j.otohns.2008.07.006. PubMed PMID: 18922347.
60. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117-29. Epub 20130422. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016. PubMed PMID: 23618697.
61. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav*. 2014;4(2):108-22. Epub 20140113. doi: 10.1002/brb3.208. PubMed PMID: 24683506; PubMed Central PMCID: PMC3967529.
62. Kinis V, Ozbay M, Akdag M, Alabalik U, Gul A, Yilmaz B, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat: an experimental study. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(4):482-6. Epub 20140225. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.02.008. PubMed PMID: 24767474.
63. Ozcan C, Gorur K, Cinel L, Talas DU, Unal M, Cinel I. The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;63(3):179-84. doi: 10.1016/s0165-5876(01)00640-1. PubMed PMID: 11997152.
64. Grinberg L, Fibach E, Amer J, Atlas D. N-acetylcysteine amide, a novel cell-permeating thiol, restores cellular glutathione and protects human red blood cells from oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(1):136-45. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.09.025. PubMed PMID: 15589382.
65. Finamor IA, Ourique GM, Pes TS, Saccol EM, Bressan CA, Scheid T, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in the brain caused by the long-term intake of aspartame by rats. *Neurochem Res*. 2014;39(9):1681-90. Epub 20140627. doi: 10.1007/s11064-014-1360-9. PubMed PMID: 24970110.

66. Motalebi Kashani M, Saberi H, Hannani M. Prevention of Acoustic Trauma-Induced Hearing Loss by N-acetylcysteine Administration in Rabbits. *Arch Trauma Res.* 2013;1(4):145-50. Epub 20130201. doi: 10.5812/at.7839. PubMed PMID: 24396768; PubMed Central PMCID: PMC3876495.
67. Heard K, Green J. Acetylcysteine therapy for acetaminophen poisoning. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(10):1917-23. doi: 10.2174/138920112802273146. PubMed PMID: 22352734.
68. Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(2):342-9. doi: 10.1097/01.CCM.0000109454.13145.CA. PubMed PMID: 14758146.
69. Feldman L, Sherman RA, Weissgarten J, editors. N-acetylcysteine use for amelioration of aminoglycoside-induced ototoxicity in dialysis patients. *Seminars in dialysis*; 2012: Wiley Online Library.
70. Moussawi K, Pacchioni A, Moran M, Olive MF, Gass JT, Lavin A, et al. N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nat Neurosci.* 2009;12(2):182-9. Epub 20090111. doi: 10.1038/nn.2250. PubMed PMID: 19136971; PubMed Central PMCID: PMC2661026.
71. Elbini Dhouib I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci.* 2016;151:359-63. Epub 20160302. doi: 10.1016/j.lfs.2016.03.003. PubMed PMID: 26946308.
72. Liu XH, Xu CY, Fan GH. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:52. Epub 20140416. doi: 10.1186/1471-2261-14-52. PubMed PMID: 24739515; PubMed Central PMCID: PMC4012554.
73. Boogaard R, de Jongste JC, Merkus PJ. Pharmacotherapy of impaired mucociliary clearance in non-CF pediatric lung disease. A review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(11):989-1001. doi: 10.1002/ppul.20693. PubMed PMID: 17902149.
74. Kottgen M, Busch AE, Hug MJ, Greger R, Kunzelmann K. N-Acetyl-L-cysteine and its derivatives activate a Cl⁻ conductance in epithelial cells. *Pflugers Arch.* 1996;431(4):549-55. doi: 10.1007/BF02191902. PubMed PMID: 8596698.
75. Rochat T, Lacroix JS, Jornot L. N-acetylcysteine inhibits Na⁺ absorption across human nasal epithelial cells. *J Cell Physiol.* 2004;201(1):106-16. doi: 10.1002/jcp.20066. PubMed PMID: 15281093.
76. Andersson C, Gaston B, Roomans GM. S-Nitrosoglutathione induces functional DeltaF508-CFTR in airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;297(3):552-7. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02245-3. PubMed PMID: 12270130.
77. Servetnyk Z, Krjukova J, Gaston B, Zaman K, Hjelte L, Roomans GM, et al. Activation of chloride transport in CF airway epithelial cell lines and primary CF nasal epithelial cells by S-nitrosoglutathione. *Respir Res.* 2006;7:124. Epub 20061005. doi: 10.1186/1465-9921-7-124. PubMed PMID: 17022806; PubMed Central PMCID: PMC1599725.
78. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355-9. Epub 20070629. doi: 10.1016/j.coph.2007.04.005. PubMed PMID: 17602868; PubMed Central PMCID: PMC2661026.
79. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(12):4628-33. Epub 20060313. doi: 10.1073/pnas.0511304103. PubMed PMID: 16537378; PubMed Central PMCID: PMC1450222.

80. De Rosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG, Roederer M, Anderson M, Green A, et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(10):915-29. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00736.x. PubMed PMID: 11029607.
81. Solen G. Radioprotective effect of N-acetylcysteine in vitro using the induction of DNA breaks as end-point. *Int J Radiat Biol.* 1993;64(4):359-66. doi: 10.1080/09553009314551541. PubMed PMID: 7901297.
82. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med.* 2005;45(4):409-13. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.09.028. PubMed PMID: 15795720.
83. Neal R, Matthews RH, Lutz P, Ercal N. Antioxidant role of N-acetyl cysteine isomers following high dose irradiation. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(6):689-95. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01372-2. PubMed PMID: 12633746.
84. Mercantepe F, Topcu A, Rakici S, Tumkaya L, Yilmaz A. The effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced small intestinal damage in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2019;244(5):372-9. Epub 20190220. doi: 10.1177/1535370219831225. PubMed PMID: 30786762; PubMed Central PMCID: PMC6488866.
85. Konak M, Cincik H, Erkul E, Kucukodaci Z, Gungor A, Ozdemir S, et al. The protective effects of different treatments on rat salivary glands after radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4501-6. Epub 20160620. doi: 10.1007/s00405-016-4159-2. PubMed PMID: 27324888.
86. Barlaz Us S, Vezir O, Yildirim M, Bayrak G, Yalin S, Balli E, et al. Protective effect of N-acetyl cysteine against radiotherapy-induced cardiac damage. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(5):661-70. Epub 20200206. doi: 10.1080/09553002.2020.1721605. PubMed PMID: 31990607.
87. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clinical pharmacokinetics.* 1991;20(2):123-34.
88. Arredondo de Arreola G, Lopez Serna N, de Hoyos Parra R, Arreola Salinas MA. Morphogenesis of the lateral nasal wall from 6 to 36 weeks. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(1):54-60. doi: 10.1016/s0194-5998(96)70283-8. PubMed PMID: 8570251.
89. Boucher RC. Regulation of airway surface liquid volume by human airway epithelia. *Pflugers Arch.* 2003;445(4):495-8. Epub 20021207. doi: 10.1007/s00424-002-0955-1. PubMed PMID: 12548395.
90. Gibbons I. The relationship between the fine structure and direction of beat in gill cilia of a lamellibranch mollusc. *The Journal of Cell Biology.* 1961;11(1):179-205.
91. Tarran R, Button B, Boucher RC. Regulation of normal and cystic fibrosis airway surface liquid volume by phasic shear stress. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:543-61. doi: 10.1146/annurev.physiol.68.072304.112754. PubMed PMID: 16460283.
92. Afzelius BA, Gargani G, Romano C. Abnormal length of cilia as a possible cause of defective mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis.* 1985;66(3):173-80. PubMed PMID: 3979484.
93. Ortug C. Scanning electron microscopic findings in respiratory nasal mucosa following cigarette smoke exposure in rats. *Ann Anat.* 2003;185(3):207-10. doi: 10.1016/S0940-9602(03)80024-9. PubMed PMID: 12801083.
94. Pazour GJ, Agrin N, Leszyk J, Witman GB. Proteomic analysis of a eukaryotic cilium. *J Cell Biol.* 2005;170(1):103-13. doi: 10.1083/jcb.200504008. PubMed PMID: 15998802; PubMed Central PMCID: PMC171396.
95. Şirvancı S, Kaya ÖÇ. Silya bozukluklarında elektron mikroskopi. *Clinical and Experimental Health Sciences.* 2012;2(1):40-52.
96. Ibañez-Tallon I, Heintz N, Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Human molecular genetics.* 2003;12(suppl_1):R27-R35.

97. Neesen J, Kirschner R, Ochs M, Schmiedl A, Habermann B, Mueller C, et al. Disruption of an inner arm dynein heavy chain gene results in asthenozoospermia and reduced ciliary beat frequency. *Human molecular genetics*. 2001;10(11):1117-28.
98. Foliguet B, Puchelle E. Apical structure of human respiratory cilia. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(1):43-7. PubMed PMID: 3697548.
99. Kubo A, Yuba-Kubo A, Tsukita S, Tsukita S, Amagai M. Sentan: a novel specific component of the apical structure of vertebrate motile cilia. *Mol Biol Cell*. 2008;19(12):5338-46. Epub 20081001. doi: 10.1091/mbc.E08-07-0691. PubMed PMID: 18829862; PubMed Central PMCID: PMC2592648.
100. Çanakci H, Yilmaz AAS, Canpolat MS, Seneldir H, Kir G, Eris AH, et al. Evaluation of the effect of topical application of *Nigella sativa* on acute radiation-induced nasal mucositis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018;29(3):e279-e82.
101. Watanabe S, Suemaru K, Nakanishi M, Nakajima N, Tanaka M, Tanaka A, et al. Assessment of the hamster cheek pouch as a model for radiation-induced oral mucositis, and evaluation of the protective effects of keratinocyte growth factor using this model. *Int J Radiat Biol*. 2014;90(10):884-91. Epub 20140811. doi: 10.3109/09553002.2014.922716. PubMed PMID: 24827853.
102. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2020.
103. Strojan P, Groselj A, Sersa G, Plaschke CC, Vermorken JB, Nuyts S, et al. Electrochemotherapy in Mucosal Cancer of the Head and Neck: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6). Epub 20210312. doi: 10.3390/cancers13061254. PubMed PMID: 33809141; PubMed Central PMCID: PMC7999968.
104. de Freitas Cuba L, Salum FG, Cherubini K, de Figueiredo M. Antioxidant agents: a future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis. *Altern Ther Health Med*. 2015;21(2):36-41.
105. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol*. 2000;36(4):373-81. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00012-9. PubMed PMID: 10899677.
106. Park YM, Cho J-G, Woo J-S. Chronic sinusitis in head and neck cancer patients who received radiotherapy or chemoradiotherapy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(11):2805-11.
107. Riva G, Franco P, Provenzano E, Arcadipane F, Bartoli C, Lava P, et al. Radiation-induced rhinitis: cytological and olfactory changes. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2019;33(2):153-61.
108. Civantos FJ, Jr., Yoskovitch A, Casiano RR. Endoscopic sinus surgery in previously irradiated patients. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(2):100-6. doi: 10.1053/ajot.2001.22564. PubMed PMID: 11283823.
109. Su MC, Jiang RS, Chiang JL, Lin JC. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic rhinosinusitis in patients with postirradiated nasopharyngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(1):46-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.07.007. PubMed PMID: 16360823.
110. Lou P-J, Chen WP, Tai CC. Delayed Irradiation effects on nasal epithelium in patients with nasopharyngeal carcinoma; an ultrastructural study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1999;108(5):474-80.
111. Stringer SP, Stiles W, Slattery WH, 3rd, Krumerman J, Parsons JT, Mendenhall WM, et al. Nasal mucociliary clearance after radiation therapy. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):380-2. doi: 10.1288/00005537-199504000-00008. PubMed PMID: 7715382.

112. Surico G, Muggeo P, Mappa L, Muggeo V, Conti V, Lucarelli A, et al. Impairment of nasal mucociliary clearance after radiotherapy for childhood head cancer. *Head Neck*. 2001;23(6):461-6. doi: 10.1002/hed.1060. PubMed PMID: 11360307.
113. Duan HG, Ji F, Zheng CQ, Wang CH, Li J. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate nasal mucosa radiation damage in a guinea pig model. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2015;116(2):331-8.
114. Xiang L, Fa-ya L, Ping H, Hua Z, Qiu-jian C, Xiao-yu J, et al. Management of radiation-induced early nasal adhesion after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):e82-4. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3915. PubMed PMID: 23883797.
115. Amani H, Ajami M, Maleki SN, Pazoki-Toroudi H, Daglia M, Sokeng AJT, et al. Targeting signal transducers and activators of transcription (STAT) in human cancer by dietary polyphenolic antioxidants. *Biochimie*. 2017;142:63-79.
116. Cu A, Ye Q, Sarria R, Nakamura S, Guzman J, Costabel U. N-acetylcysteine inhibits TNF-alpha, sTNFR, and TGF-beta1 release by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis in vitro. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG*. 2009;26(2):147-54.
117. Demir EO, Cakmak GK, Bakkal H, Turkcu UO, Kandemir N, Demir AS, et al. N-acetylcysteine improves anastomotic wound healing after radiotherapy in rats. *Journal of Investigative Surgery*. 2011;24(4):151-8.
118. Sio TT, Blanchard MJ, Novotny PJ, Patel SH, Rwigema J-CM, Pederson LD, et al., editors. N-acetylcysteine rinse for thick secretion and mucositis of head and neck chemoradiotherapy (Alliance MC13C2): A double-blind randomized clinical trial. *Mayo Clinic Proceedings*; 2019: Elsevier.
119. Watanabe S, Suemaru K, Takechi K, Kaji H, Imai K, Araki H. Oral mucosal adhesive films containing royal jelly accelerate recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *J Pharmacol Sci*. 2013;121(2):110-8. Epub 20130125. doi: 10.1254/jphs.12181fp. PubMed PMID: 23357874.
120. OHASHI Y, NAKAI Y, IKEOKA H, KOSHIMO H, ESAKI Y, NAKATA J, et al. Functional and morphological pathology of the nasal mucosa after x-ray irradiation. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1988;13(6):435-46.
121. Deng ZY, Tang AZ. Bacteriology of postradiotherapy chronic rhinosinusitis in nasopharyngeal carcinoma patients and chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(9):1403-7. Epub 20090203. doi: 10.1007/s00405-009-0915-x. PubMed PMID: 19189113.
122. Riva G, Cravero E, Pizzo C, Briguglio M, Iorio GC, Cavallin C, et al. Sinonasal Side Effects of Chemotherapy and/or Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Literature Review. *Cancers*. 2022;14(9):2324.
123. Huang CC, Huang SF, Lee TJ, Ng SH, Chang JT. Postirradiation sinus mucosa disease in nasopharyngeal carcinoma patients. *Laryngoscope*. 2007;117(4):737-42. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180325b6c. PubMed PMID: 17334261.
124. Gelardi M, Fiorella ML, Leo G, Incorvaia C. Cytology in the diagnosis of rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:50-2. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00634.x. PubMed PMID: 17767609.
125. Chapelin C, Coste A, Gilain L, Poron F, Verra F, Escudier E. Modified epithelial cell distribution in chronic airways inflammation. *Eur Respir J*. 1996;9(12):2474-8. doi: 10.1183/09031936.96.09122474. PubMed PMID: 8980956.
126. Kuhar HN, Tajudeen BA, Heilingoetter A, Mahdavinia M, Gattuso P, Ghai R, et al. Distinct histopathologic features of radiation-induced chronic sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(10):990-8. Epub 20170724. doi: 10.1002/alr.21989. PubMed PMID: 28736997.

127. Allen DZ, Aljabban J, Silverman D, McDermott S, Wanner RA, Rohr M, et al. Meta-Analysis illustrates possible role of lipopolysaccharide (LPS)-induced tissue injury in nasopharyngeal carcinoma (NPC) pathogenesis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258187. Epub 20211014. doi: 10.1371/journal.pone.0258187. PubMed PMID: 34648530; PubMed Central PMCID: PMC8516236.
128. Huang Z, Velasquez N, Nguyen A, Ye T, Le W, Bravo DT, et al. Topical Corticosteroid Pretreatment Mitigates Cellular Damage After Caustic Injury to the Nasal Upper Airway Epithelium. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(3):277-85. Epub 20190114. doi: 10.1177/1945892418823305. PubMed PMID: 30638033.

