

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI



**X-RAY RADYASYON İLE İNDÜKLENMİŞ PAROTİS HASARINA
KARŞI DEXMEDETOMİDİN VE AMİFOSTİNİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DR. GÖKHAN ŞAFAK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. METİN ÇELİKER

RİZE-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim başta olmak üzere her konuda üzerimde emeği olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp yol gösteren anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Engin DURSUN'a

Tezimin hazırlanma sürecinde beni yönlendiren ve desteğini hiç esirgemeyen, tezimin danışmanlığını üstlenen sevgili hocam Doç. Dr. Metin ÇELİKER'e,

Kulak burun boğaz ve baş-boyun cerrahisi pratiğimin gelişmesinde emekleri olan hocalarım; Doç. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI'ya, Doç. Dr. Zerrin ÖZERGİN COŞKUN'a, Doç. Dr. Suat TERZİ'ye, Doç. Dr. Emine DEMİR'e

Bir dönem çalışıp bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocamlarım Prof. Dr. Münir DEMİRCİ'ye, Doç. Dr. Abdulkadir ÖZGÜR'e

Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, değerli büyüklerim Doç. Dr. Doğukan ÖZDEMİR'e, Opr. Dr. Enes YİĞİT'e, Opr. Dr. Mehmet BİRİNCİ'ye, Opr. Dr. Şeyma KAYA BAYSAL'a

Asistanlık sürecim boyunca klinikte beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım Dr. Ebru AYDIN, Dr. Ahmet Ufuk KILIÇTAŞ, Dr. Gökçe AYDIN BALABAN, Dr. Oğuz GÜL, Dr. Turgay ZIRIH, Dr. Zekeriya Berk ÖZNAY, Dr. Elif Ayten TARAKÇI'ya

Mesai saatlerini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum servis, poliklinik, radyoloji ve ameliyathane ekibine;

Yine tezimin hazırlanması sürecinde her zaman kapılarını çekinmeden çalabildiğim, desteklerini esirgemeyen hocalarım; Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Levent TÜMKAYA'ya, Doç. Dr. Tolga MERCANTEPE'ye; Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Sema RAKICI'ya; Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Adnan YILMAZ'a

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve desteklerini her daim hissettiğim annem, babam, kardeşlerim, eşimin ailesi ve bütün dostlarıma;

Hayatıma girdiği andan itibaren en büyük destekcim, her türlü zorlukta yanımda olan sevgili eşim Sedanur ŞAFAK'a;

Ve son olarak onun bana en güzel hediyeleri; oğlum Muhammet Ali ŞAFAK'a ve oğlum Emir Asaf ŞAFAK'a

En içten Teşekkürlerimi Sunarım...

Gökhan ŞAFAK
RİZE, 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan ‘**X-ray radyasyon ile indüklenmiş parotis hasarına karşı dexmedetomidin ve amifostinin etkilerinin karşılaştırılması**’ başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Gökhan ŞAFAK

***Uyarı:** Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.*

ÖZET

X-RAY RADYASYON İLE İNDÜKLENMİŞ PAROTİS HASARINA KARŞI DEXMEDETOMİDİN VE AMİFOSTİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Tüm dünyada kanser hastalarının yaklaşık %50-60'ı tedavilerinin bir aşamasında radyoterapiye ihtiyaç duyar. Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde ana yöntemlerden biri olan radyoterapinin uygulanılan hedef organın yanında ikincil organlar üzerine olan olumsuz etkilerinin önüne geçilememiştir. Bu bağlamda çalışmamızda parotis dokusunda iyonize radyasyonun neden olduğu histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikleri saptamak ve meydana gelmesi muhtemel olumsuz değişikliklere karşı deksmedetomidinin etkisini amifostin ile karşılaştırarak incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Sprague Dawley cinsi erkek sıçanların kullanıldığı bu çalışma; kontrol grubu, iyonize radyasyon grubu, iyonize radyasyon+deksmedetomidin-100, iyonize radyasyon+deksmedetomidin-200 ve iyonize radyasyon+amifostin grubu olmak üzere 5 gruptan oluşmaktadır. X-ray radyasyon uygulanan gruplar baş-boyun bölgesi etkilenecek şekilde tek doz 8 Gy X ışınına maruz bırakılmıştır. X ışınına maruz bırakılan gruplar, 24 saat sonra histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için örnekler alınarak sakrifiye edilmiştir. Alınan kesitler histopatolojik olarak değerlendirme için Hematok-silen&Eozin ve Masson-Goldner trikrom ile boyanmış, ayrıca özel boyama yöntemi aktif Kaspaz-3 primer antikoruna ile işaretlenmiştir. Biyokimyasal değerlendirme için doku örneklerinden MDA ve GSH tayini yapılmıştır.

Bulgular: Doku MDA seviyelerinde, aktif Kaspaz-3 pozitifitesinde ve çeşitli histopatolojik hasar belirteçlerinde kontrol grubuna kıyasla iyonize radyasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Deksmetomidin ve amifostin uygulanan gruplarda bu seviyelerin belirgin bir farkla azalmış olduğu tespit edildi. Bunun yanında GSH seviyesinin kontrol grubuna kıyasla sırasıyla; iyonize radyasyon, iyonize radyasyon+deksmedetomidin-100 grubunda azaldığı; iyonize radyasyon+deksmedetomidin-200, iyonize radyasyon+amifostin grubunda artan seviyelerde olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Dexmedetomidin, iyonize radyasyonun neden olduğu tükürük bezi hasarı üzerinde önemli bir koruyucu etkiye sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: İyonize radyasyon, Deksmetomidin, Amifostin, Sıçan

ABSTRACT

COMPARISON OF EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE AND AMIFOSTINE AGAINST X-RAY RADIATION-INDUCED PAROTIS DAMAGE

Objective: Approximately 50-60% of cancer patients all over the world need radiotherapy at some stage of their treatment. Radiotherapy, which is one of the main methods in the treatment of head and neck cancers, has not been prevented from adverse effects on secondary organs besides the target organ. In this context, we aimed to determine the histopathological and biochemical changes in parotid tissue caused by ionizing radiation and to examine the effect of dexmedetomidine against possible negative changes by comparing it with amifostine.

Method: This study, in which Sprague Dawley male rats were used, consisted of 5 groups: the control group, ionized radiation group, ionizing radiation+dexmedetomidine-100, ionized radiation+dexmedetomidine-200 and ionized radiation+amifostine group. X-ray irradiation groups were exposed to a single dose of 8 Gy X-ray, affecting the head and neck region. The groups exposed to X-ray were sacrificed after 24 hours by taking samples for histopathological and biochemical evaluations. The sections taken were stained with Hematoxylin & Eosin and Masson-Goldner trichrome for histopathological evaluation, and also marked with special staining method active Caspase-3 primary antibody. MDA and GSH were determined from tissue samples for biochemical evaluation.

Results: A statistically significant increase in tissue MDA levels, active Caspase-3 positivity and various histopathological damage markers was found in the ionized radiation group compared to the control group. It was found that these levels were significantly decreased in dexmedetomidine and amifostine groups. In addition, the GSH level compared to the control group; ionizing radiation decreased in ionizing radiation+dexmedetomidine-100 group; Increased levels were found in ionizing radiation+dexmedetomidine-200, ionizing radiation+amifostine group.

Conclusion: Dexmedetomidine can have a significant protective effect on salivary gland damage caused by ionizing radiation.

Keywords: Ionizing radiation, Dexmedetomidine, Amifostine, Rat

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALP	: Alkalen Fosfataz
BBT	: Baş Boyun Tümörleri
BEV	: Beam's Eye View
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BCL2	: B-cell Lymphoma 2
CTCAE	: Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri
DAB	: 3,3'-Diaminobenzidin
DTNB	: 5,5'-Dithiobis (2-nitrobenzoic acid)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DVH	: Doz Volüm Histogramı
EBV	: Epstein Barr Virus
FDA	: Food and Drug Administration
GSH	: Glutasyon
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSCT	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
İV	: İntravenöz
KT	: Kemoterapi
LET	: Lineer Enerji Transferi
MDA	: Malondialdehit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RNA	: Ribonükleik Asit
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RT	: Radyoterapi
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SC	: Subkutan
SH	: Sülfidril
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SR	: Serbest Radikaller

TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit için ölçek.....	19
Tablo 2. Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 3.0: Oral mukozit(Klinik muayene).....	19
Tablo 3. Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 3.0: Oral mukozit(Fonksiyonel/Semptomatik)	19
Tablo 4. Histopatolojik hasar skoru	33
Tablo 5. Semi-kantitatif analiz skorumetodu	33
Tablo 6. Histopatolojik Hasar Skoruması(HHS) sonuçları (median±%25-%75 çeyreklik dilimler arası).....	36
Tablo 7. Semi-kantitatif Sonuçları (medyan±%25-%75 çeyreklik dilimler arası).	39
Tablo 8. Kantitatif Sonuçları (Aritmetik ortalama±Standart sapma).....	41
Tablo 9. Sağ parotis dokusuna ait MDA ve GSH seviyeleri.	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Boyundaki lenf düğümü seviyelerinin konumunu gösteren şematik çizim.....	9
Şekil 2. İntraparotid ve preauriküler, bukkal, retroauriküler ve suboksipital nodların yerleşimi.	10
Şekil 3. Retrofarengeal nodların yerleşimi	10
Şekil 4. Major Tükürük Bezleri	14
Şekil 5. İyonize radyasyonun oluşturduğu doğrudan ve dolaylı DNA hasarı etkileri. ...	16
Şekil 6. Oral mukozit patobiyolojisinin beş aşamalı modeli	22
Şekil 7. Deksmetomidin hidroklorür'ün kimyasal yapısı.	23
Şekil 8. Amifostinin (WR-2721) Aktif Metaboliti WR-1065'e Dönüşümü.....	25
Şekil 9. Parotis bezlerinin diseksiyonu	29
Şekil 10. Baş boyun bölgesi ışınlanan ratlara ait planlama sistemindeki görüntüler. A: Axial B: Sagittal C: Coranal BT kesitinde 3 boyutlu doz görüntüleri. D-E: Beam Eye View(BEW) görüntüleri F: Hedef volümün aldığı dozu gösteren doz-volüm histogramı(DVH).....	30

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Asinüslerin yüzey alanının ölçümünü gösteren kantitatif analiz ölçüm yönteminin temsili ışık mikroskopik görüntüsü.	34
Resim 2. H&E boyası ile boyanmış parotis bezine ait kesitlerin ışık mikroskopik temsili görüntüsü.	37
Resim 3. Masson Goldner Trikrom boyası ile boyanmış parotis bezine ait kesitlerin ışık mikroskopik temsili görüntüsü.	38
Resim 4. Aktif Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilmiş parotis bezine ait kesitlerin ışık mikroskopik temsili görüntüsü.	40

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
RESİMLER DİZİNİ	IX
İÇİNDEKİLER	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Baş Boyun Tümörleri	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji	4
2.1.2. Histopatoloji	5
2.1.3. Anatomi	6
2.1.4. Evreleme	10
2.1.5. Klinik	11
2.1.6. Tükürük bezleri ve tükürüğün özellikleri	13
2.2. Radyoterapi	14
2.3. Yan etkiler	16
2.3.1. Ağız kuruluğu (Kserostomi)	17
2.3.2. Mukozit	18
2.4. Deksmetomidin	22
2.5. Amifostin	24
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Deney Hayvanları	27
3.2. Çalışma Grupları	27
3.3. Anestezi Yöntemi	28
3.4. X-ray Radyasyon Uygulanması	29

3.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	30
3.5.1. Hematoksilen ve Eozin Boyama Yöntemi.....	31
3.5.2. Masson-Goldner trikrom boyama yöntemi.....	31
3.6. İmmunohistokimyasal (İHC) boyama yöntemi.....	31
3.7. Semi-Kantitatif analizler	32
3.8. Biyokimyasal Analiz	34
3.8.1. Doku homojenizasyonu	34
3.8.2. MDA tayini	34
3.8.3. GSH tayini	35
3.9. İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Histopatolojik Bulgular	36
4.2. İmmunohistokimyasal (İHC) Bulgular	38
4.3. Kantitatif Bulgular	40
4.4. Biyokimyasal Bulgular	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	61

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya çapında baş boyun kanserleri, yılda 650.000'den fazla vaka ve 330.000 ölümden sorumludur(1). Bunun yanında, Amerika Birleşik Devletleri'nde baş boyun kanserleri tüm vücut malignitelerin yüzde 3'ünü oluştururken, yılda yaklaşık 53.000 Amerikalı'ya baş boyun kanseri tanısı konulmakta ve bu hastalıktan 10,800 kişi ölmektedir(2). Avrupa'da baş boyun kanserleri, 2012'de tahmini 140.000 yeni vaka ve 63.500 ölümden sorumluydu; baş boyun kanserleri Avrupa'da ortaya çıkan tüm kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır(3).

Baş boyun kanserli hastalarda tedavi yaklaşımları cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Radyoterapi kanserin erken evrelerinde tek başına tedavi modalitesi olabileceği gibi, ileri evre vakalarda cerrahi, kemoterapi gibi diğer tedavilerle birlikte de kullanılmaktadır. Ayrıca küratif tedavi şansını kaybeden vakalarda palyatif olarak kitleyi küçültmek, çevre dokulara baskıyı azaltmak, ağrıyı azaltmak, kanamayı durdurmak için de radyoterapi kullanılmaktadır.

Baş ve boynun ışınlamaları, hastanın tanısına bağlı olarak fraksiyon başına 1,8 Gy'den 8,5 Gy'ye kadar değişebilir(4,5). Bu tedavilerin yanında RT'ye bağlı olarak iyonize radyasyon maruziyeti, baş boyunda bulunan birçok organı etkileyip erken ve geç dönem yan etkilere neden olabilmektedir. RT sırasında veya bitiminden sonra ilk 3 ay içerisinde ses kısıklığı, yutma güçlüğü, boğazda yanma, mukozit, ciltte eritem, tükürük fonksiyonlarının kaybı, beslenme problemleri, kıl dökülmesi gibi gözlenen yan etkiler erken dönem yan etkilere, geç dönem yan etkiler ise RT bitiminden 3-6 ay sonra ortaya çıkan ciltte ve mukozada atrofi, adele fibrozisi, nöropati, özefagus striktürü, retinopati, hipotiroidi, işitmede azalma olup tedavisi zor ve çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. Radyoterapide kullanılan iyonizan radyasyona maruziyet sonrasında ışınlamanın toplam doz, fraksiyonasyon oranı, radyosensitivite ve lineer enerji transferine (LET) bağlı olarak, doğrudan DNA (Deoksiribonükleik asit), RNA (Ribonükleik asit), lipitler ve proteinler dahil olmak üzere hücrel makromoleküllerin iyonlaşmasına neden olur. Dolaylı olarak da serbest oksijen radikalleri (süperoksit radikali, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi) üreterek oksidatif strese yol açarak hücrel hasara neden olduğu bilinmektedir.(6–13).

Sağlıklı dokularda RT'ye bağlı oluşan değişiklikler ışın tipine, RT parametrelerine (ışınlama tekniği, doz, fraksiyon, toplam süre, vb.), ışınlanan dokunun hacmine, doku ve hücre özelliklerine, radyosensitizan ve radyoprotektör ajanların veya kemoterapötiklerin RT ile birlikte kullanılıp kullanılmaması gibi bir çok değişkene bağlıdır(14). RT teknikleri (konformal 3-boyutlu RT, yoğunluk ayarlı RT, brakiterapi) geliştikçe sağlıklı dokularda meydana gelen ışın toksisitesi daha da azalmaktadır. RT alanı içerisinde kalan sağlıklı dokuları, tümör kontrolünü azaltmadan RT'nin yan etkilerinden korumayı amaçlayan ilaçlar, 'radyoprotektör ajan' olarak tanımlanmaktadır(15).

Radyoprotektörlerin en iyi bilinen grubu sülfidril (SH) bileşiklerdir. Bu moleküllerin etki mekanizmaları içerdikleri kükürt ile normal dokulardaki oksijen miktarını azaltarak normal dokuları radyasyona karşı dirençli hale getirmesi veya içerdikleri SH gruplarının serbest radikallere (SR) doğrudan bağlanarak oksijenin serbest radikallerle yaptığı reaksiyonu engellemesi olarak açıklanmaktadır(16).

Amifostin, hücre içerisindeki alkalen fosfataz (ALP) enzimi ile fosforile edilerek aktif metaboliti olan serbest tiyole dönüşen bir ön ilaçtır. RT'ye bağlı gelişen normal doku hasarının önlenmesinde etkili olduğu, erken ve geç kserostomiye azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir(13,17). Amifostin, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından RT'ye bağlı kserostomi ve sisplatin kemoterapisine bağlı toksisitelerde hücre koruyucu olarak kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca amifostinin çeşitli çalışmalarda RT ve KT'ye bağlı özefajit, akciğer fibrozisi, nefrotoksiste gibi yan etkilerin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir(7,8,10,11,13,18–20).

Deksmedetomidin, geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derece selektif bir α_2 -adrenoreseptör agonistidir. 1999 yılında FDA tarafından yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kısa süreli(<24 saat) analjezi ve sedasyon için, 2008 yılında da YBÜ'de entübe edilerek mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ve cerrahi veya diğer girişimlerin öncesi veya sırasında sedasyon amacıyla kullanımına onay verilmiştir(21,22). Ayrıca çeşitli çalışmalarda deksmedetomidinin antiinflamatuvar, antiapoptotik ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir(23–27). Günümüzde baş boyun ışınlaması modellenen yapılan çalışmalarla; iyonizan radyasyonun tükürük bezlerinde neden olduğu doku hasarını önlemede antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-apoptotik etkileri mevcut olan çeşitli ajanların tedavi edici etkisi üzerine odaklanılmıştır.

Biz de çalışmamızda antiinflamatuvar, antiapopitotik ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri olan dexmedetomidinin iyonizan radyasyon maruziyetine bağlı olarak gelişen tükürük bezi hasarına karşı etkilerini araştırmayı ve amifostin gibi bu konuda etkisi gösterilmiş bir ajanla karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş Boyun Tümörleri

Baş ve boyun tümörleri (BBT); baş ve boyun bölgesinde bulunan tüm anatomik yapılara (kulak, burun, paranazal sinüsler, nazofarenks, major ve minör tükürük bezleri, oral kavite, orofarenks, larenks, hipofarenks, servikal özefagus, tiroid ve paratiroid bezi, kafa tabanı) ait malign tümörleri ve baş ve boyun bölgesi cildi malign tümörlerini kapsar(28),(29).

2.1.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji

Dünya çapında baş boyun kanserleri, yılda 650.000'den fazla vaka ve 330.000 ölümden sorumludur(1). Amerika Birleşik Devletleri'nde baş boyun kanserleri tüm vücut malignitelerin yüzde 3'ünü oluştururken, yılda yaklaşık 53.000 Amerikalı'ya baş boyun kanseri tanısı konulmakta ve bu hastalıktan 10,800 kişi ölmektedir(2). Avrupa'da baş boyun kanserleri, 2012'de tahmini 140.000 yeni vaka ve 63.500 ölümden sorumluydu; baş boyun kanserleri Avrupa'da ortaya çıkan tüm kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır(3). Ülkemizde, Kanserle Savaş Dairesi verilerine göre, yetişkin erkeklerde baş boyun kanseri en sık görülen 6. kanserdir ve bu grubun içinde de larenks kanseri en sık, oral kavite kanserleri ikinci sıklıkta yer almaktadır. Bu bağlamda ülkemizde her yıl görülen toplam kanser vakası göz önüne alındığında yaklaşık 3500 yeni larenks kanseri vakası beklenmektedir(28).

Baş boyun tümörleri en sık olarak 50-70 yaşları arasında görülmekle birlikte daha düşük yaşlarda hatta çocukluk çağlarında bile görülebilmektedir. Erkekler 2:1 ile 4:1 arasında değişen oranlarda kadınlardan çok daha fazla etkilenmektedir(30,31).

Baş ve boyun kanseri ile ilişkili birincil risk faktörleri arasında tütün kullanımı, alkol tüketimi, insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu (orofaringeal kanser için) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu (nazofarenks kanseri için) bulunur(32,33).

Diğer önemli etiyolojik faktörler; genetik yatkınlık, meslek, radyasyona maruz kalma, güneş ışığının ultraviyole (UV) içeriği, beslenme bozuklukları, kötü ağız hijyeni, Plummer-Vinson sendromu, Fanconi anemisi, Li Fraumeni sendromu, Diskeratoz Konjenita olarak sayılabilir(32).

Üst solunum-sindirim(aero-digestif) sistemin bu kanserojen faktörlere kronik olarak maruz kalması, orofarengeal mukozada displastik veya premalign lezyonlara neden olabilir ve baş boyun kanseri ile sonuçlanabilir. Bu risk faktörlerinin göreceli prevalansı, dünyanın farklı bölgelerinde baş boyun kanserlerinin gözlenen dağılımındaki değişikliklere katkıda bulunur. Örneğin Fransa’da hipofarenks kanseri daha sık görülürken İspanya ve İtalya’da supraglottik larenks kanserleri daha sık görülmektedir(34). Hindistan’da ağız ve dil kanserleri, Hong Kong’da nazofarenks kanseri daha yaygındır ve diğer popülasyonlarda farengeal ve/veya larenks kanserleri daha yaygındır; bu faktörler, Asya ülkelerindeki genel kanser yüküne orantısız bir şekilde katkıda bulunmaktadır(30,31).

2.1.2. Histopatoloji

Baş boyun bölgesi 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(35).

Baş boyun tümörleri çoğunlukla ektoderm kaynaklıdır ve yaklaşık %90’ı farklı derecelerde değişim gösteren yassı epitel hücreli kanserlerdir. Epidermoid olmayan baş boyun kanserleri ise yaklaşık %10 civarındadır ve daha çok glandüler yapılar ve bağ dokudan gelişir(28).

Larenks kanserlerinin tamamına yakını epitelyal hücreli kanserlerdir. Tümörün mikroskopik incelemesi çoğunlukla iyi diferansiye olduğunu göstermektedir. Verrüköz kanseri ise %1-2 oranında görülür(36).

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 (yaygın olarak isimlendirilen hali ‘nazofarengial kanser’) nazofarenksin en sık rastlanılan malign tümörüdür(37).

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 alabilir(38).

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(39).

Tükürük bezlerinden mukoepidermoid karsinomlar, adenoid kistik karsinomlar, malign mikst tümörler ve çeşitli subtiplerde karsinomlar gelişebilir(40).

Lenfomalar burun boşluğu, nazofarenks ve baş boyun bölgesindeki bütün lenfoid organlardan kaynaklanabilirken sarkomlar da baş boyundaki tüm mezenkimal (non-epitelyal) yapılardan kaynaklanabilen malignitelerdir(41,42).

2.1.3. Anatomi

Üstte kafa tabanından (sfenoid sinüs tabanından) altta krikofarengeal sfinktere kadar uzanan, aşağı doğru daralan, 1. ve 6. servikal vertebralar arasında yerleşimli, erişkindeki uzunluğu yaklaşık 12-13 cm olan, mukoza ile kaplı muskuler yapı farenks olarak adlandırılır ve üç bölümden oluşur. Kafa tabanından yumuşak damak seviyesine kadar uzanan, önde koanalar ile nazal kaviteyle komşuluk gösteren üst bölüme nazofarenks, yumuşak damaktan epiglot üst kenarına dek uzanan orta kısmına orofarenks, epiglot üst kenarından krikoid kıkırdağın alt kenarına (krikofarengeal sfinktere) kadar uzanan alt kısmına ise hipofarenks denilmektedir(43),(44).

Üst ve alt dudakların vermilyon sınırından başlayan gingiva-bukkal sulkus, yanak mukozası, alt ve üst alveolar arklar, retromolar trigon, ağız tabanı ve dilin 2/3 hareketli ön kısmını içeren arkada orafarenks olarak devam eden anatomik boşluğa oral kavite (ağız boşluğu) denilmektedir(14,43).

Orofarenks, nazofarenksi ve oral kaviteyi hipofarenkse bağlayan farenksin orta kısmıdır. Sert damak seviyesinden hiyoid seviyesine kadar uzanır. Anteriorda oral kaviteye açılır ve ön sınırını sirkumvallat papilla, anterior tonsil plikaları ve sert damak-yumuşak damak bileşkesi oluşturur. Orofarenks; tonsilla palatina, ön-arka plikalar,

posterior farengial duvar, dilin 1/3 arka kısmı, vallekula ve yumuşak damak bölümlerinden oluşur(44).

Hipofarenks, hiyoid kemik seviyesinden krikoid kırdağın alt sınırına kadar uzanır. Üstte orofarenks, altta özefagus ile devamlılık gösterir. Lateralde piriform sinüsler, posteriorda farengeal duvar, anteriorda postkrikoid bölge olmak üzere üç alt bölüme ayrılır(44).

Larenks; erişkinlerde C3 ve C6 vertebralar seviyesinde yerleşen, boyutu yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren, birbirine ligaman ve membranlarla bağlı; kırdağ, kas ve bağ dokularından oluşan mobil bir organdır. Larenks, vokal kord seviyesine göre supraglottik, glottik ve subglottik bölge diye üç bölüme ayrılır(45).

Baş boyun bölgesinde 3 adet major tükürük bezi ve üst solunum-sindirim sistemi boyunca yerleşmiş sayıları 700-1000 kadar olan minör tükürük bezleri bulunmaktadır.

Parotis bezi; major tükürük bezlerinin en büyüğü olup saf seröz salgı üreten asinustardan oluşmaktadır. Mandibulanın üstünde, ramus Mandibulanın arka kısmında yerleşmiştir. Submandibular bez, digastrik üçgende yer alan, daha büyük yüzeyel bölümü ve ağız tabanında yer alan daha küçük derin bölümü olan seröz ağırlıklı sekresyonu olan mikst bir bezdir. Sublingual bez major tükürük bezlerinin en küçüğü olup üstte ağız tabanını mukozası, altta mylohiyoid kas, iç yanda genioglossus kası, lateralde ise mandibula ile sınırlanmış olup müköz ağırlıklı sekresyonu olan mikst bir bezdir(40),(46).

Minör tükürük bezleri üst solunum ve sindirim sistemi, damak, dil kökü, farinks, dudak, gingiva-bukkal mukoza, ağız tabanı, tonsil, paranazal sinüsler, nazal kavite ve nazofarenkste yaygın olarak yerleşmiştir(40).

Baş boyun anatomisi içinde yer alan tükürük bezleri birçok fonksiyonel ünitelerden oluşur. Bunlar salgı kısmını oluşturan asiner hücreler, toplayıcı kanallar, miyoepitelyal hücreler ve bağ dokusudur. Bağ dokusu, tükürük bezini lob ve lobüllere ayıran, esas fonksiyonel hücrelerin destek ve beslenmesini sağlayan bölümdür. Günlük olarak ortalama 800-1500 ml tükürük salgısı üretilir. Tükürük salgısı seröz ve müköz olarak iki farklı kısım içerir. Seröz kısmını bakteriosidal (tiyosiyanat), proteolitik enzim (lizozim), antikor (immünglobulin A), ve nişastayla etkileşim yapan alfa amilaz oluşturur. Müköz kısmı ise kayganlaştırıcılığı sağlar. Tipik olarak toplam tükürük hacminin % 90'ı parotis

ve submandibular bezlerden eşit miktarda üretilirken kalan bölümünden sublingual ve minör tükürük bezlerisorumludur(40,46),(47).

Baş-boyun bölgesi, lenfatik ağı zengin bir bölgedir. Baş-boyun lenfatik sistemi afferent ve efferent lenfatik damarları ile bağlanmış çok sayıda lenf nodundan oluşur. Baş ve boynun lenf nodları bölgesel yerleşimlerine göre adlandırılırlar. BBK’de lenf nodu metastazının varlığı en önemli prognostik faktörlerden biridir.

BBK’de lenf nodu tutulumunun prognoz açısından önemli olması nedeniyle servikal nodlar her hastada gözden geçirilmelidir.

Değişik lenf nodu gruplarının terminolojisinde yaşanan tartışmaları azaltmak için, American Joint Committee on Cancer (AJCC) standart bir sistem geliştirdi(48).

Seviye 1 (Submental ve Submandibular Grup): Mylohyoid kasın altında, hyoid kemiğin üstünde, submandibuler bezin arka sınırı arasında kalır. Alt dudak, ağız tabanı, bukkal mukoza, dil ön kısmı, anterior mandibular ark, nazal kavite, paranasal sinüslerin lenfatik sistemi buraya drene olur.

Seviye 2 (Üst Juguler Grup): Kafa tabanından hyoid kemik alt sınırına kadar uzanan seviyedir. Submandibular bez, bu bölgenin anteriorunu ve SKM’nin arka sınırı bu bölgenin posterior sınırını oluşturur. Oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve parotis kanserlerinden kaynaklanan metastazları barındırma açısından en riskli alt bölgedir.

Seviye 3 (Orta Juguler grup): Hyoid kemiğin alt sınırından krikoid kıkırdağın alt sınırına uzanan internal juguler venin orta üçte birlik kısmında bulunan lenf düğümleri. Anterior (medial) sınır, sternohyoid kasın lateral sınırındır ve posterior (lateral) sınır, sternokleidomastoid kasın arka sınırındır. Oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenks kanserlerinden kaynaklanan metastazları barındırma açısından en büyük risk altındadır.

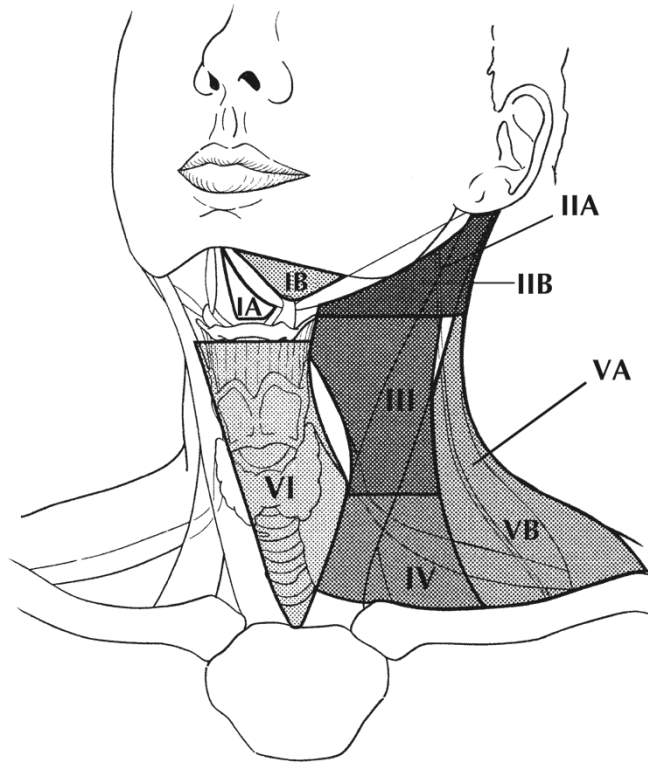
Seviye 4 (Alt Juguler Grup): Krikoid kıkırdağın alt sınırından klavikulaya uzanan internal juguler venin alt üçte birlik kısmında bulunan lenf düğümleri. Anterior (medial) sınır, sternohiyoid kasın lateral sınırındır ve posterior (lateral) sınır, sternokleidomastoid

kasın arka sınırırır. Bu düğümler, hipofarenks, tiroid, servikal özofagus ve larenks kanserlerinin metastazlarını barındırma açısından en büyük risk altındadır.

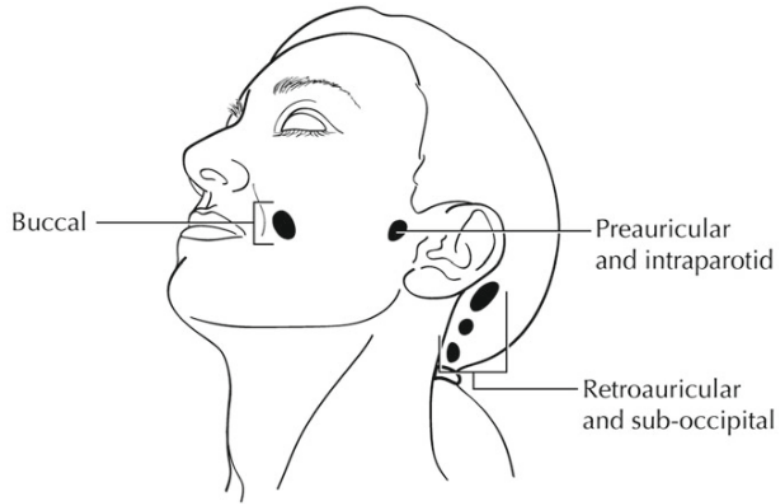
Seviye 5 (Arka Üçgen): Bu bölgenin sınırları; üstte, sternokleidomastoid ve trapezius kaslarının birleşmesiyle oluşan tepe noktasıdır; altta klavikuladır; anteriorda (medialde), sternokleidomastoid kasın arka sınırırır ve posteriorda (lateralde), trapezius kasının ön sınırırır. Bu grup lenf nodları; nazofarenks, orofarenks, posterior scalp kanserlerinden kaynaklanan metastazları barındırma açısından en büyük risk altındadır.

Seviye 6 (Santral grup): Bu bölmedeki lenf düğümleri arasında pretrakeal ve paratrakeal düğümler, prekrikoid (Delphian) düğüm ve rekürren laringeal sinirler boyunca lenf düğümleri dahil olmak üzere peritiroidal lenf düğümleri bulunur. Üst sınır, hyoid kemiktir; alt sınır suprasternal çentiktir ve yan sınırlar karotis arterlerdir. Bu lenf düğümleri; tiroid, glottik ve subglottik larenks, hipofarenks ve servikal özofagus kanserlerinden kaynaklanan metastazları barındırma açısından en büyük risk altındadır.

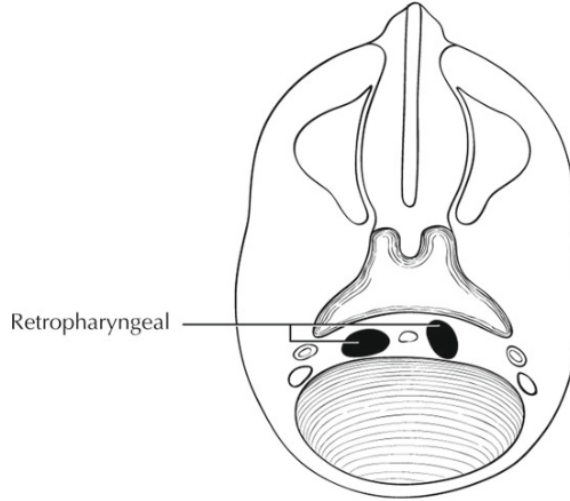
Diğer lenf nodu grupları: suboksipital, bukkinatör (fasyal), preauriküler, periparotid, intraparotid, retrofarengeal ve parafarengeal lenf nodlarıdır.



Şekil 1. Boyundaki lenf düğümü seviyelerinin konumunu gösteren şematik çizim(48).



Şekil 2. İntraparotid ve preauriküler, bukkal, retroauriküler ve suboksipital nodların yerleşimi(48).



Şekil 3. Retrofarengeal nodların yerleşimi(48).

2.1.4. Evreleme

Baş boyun kanserlerinde birden çok evreleme sistemi kullanılmaktadır. Dünyada ve ülkemizde ‘‘American Joint Committee for Cancer’’ (AJCC) ve ‘‘The International Union for Cancer Control’’ (UICC) tarafından birlikte geliştirilen Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılırken, Çin’de Shanghai ve Changsha evreleme sistemi, Hong Kong’da ise Ho evreleme sistemi kullanılmaktadır(48).

TNM evreleme sistemi; kanserleri, tümör boyutuna (T), bölgesel lenf nodu tutulumuna (N) ve uzak metastaz olup olmasına (M) göre sınıflandırmaktadır. TNM sisteminde T1,T2,T3 ve T4 primer tümörün giderek artan büyüklüğünü ve invazyon de-

rinliğini, 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 göstermektedir(49).

TNM sistemi; tedaviden önceki hasta anamnezi, fizik muayene, endoskopi, primer tümörün biyopsisi, görüntüleme yöntemleri(USG, BT, MRG, PET) ile hastalığın yaygınlığının belirlenmesine dayanan klinik bir evreleme sistemidir(28).

TNM evrelendirme sisteminin ilk baskısı 1968'de UICC tarafından yayınlandı(49). Evrelemede klinik önemi korumak ve kanıta dayalı uygulamaların taleplerine ayak uydurmak için periyodik güncellemeler yapılmaktadır. Yapılan bu güncellemeler dünya genelinde pratik ve uygulanabilirliği dikkate alan sağlam ilkeleri ve güvenilir verileri/kanıtları takip eder(49). Bu amaçla en son 2017 yılında evreleme AJCC tarafından 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(49).

2.1.5. Klinik

BBK'nde semptom ve bulgular tümörün yerleşim yeri ve tuttuğu organa göre değişiklik gösterir. Nazofarenks tümörlerinin burun boşluğuna doğru ilerlemesiyle burun tıkanıklığı ve burun kanaması, östaki tüpü girişini doldurmasına bağlı seröz otit, kulak ağrısı, kulak akıntısı, dolgunluk, işitmede azalma gibi otolojik semptomlar, boyun lenfatiklerinin tutulmasına bağlı boyunda şişlik ve ağrı, kranial sinir tutulumuna bağlı nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir(37,50).

Nazofarenks kanseri olgularının % 40'ında ilk bulgu boyunda lenf nodu metastazı varlığıdır. %50'sinde iki taraflı, %90'ında ise tek taraflı boyun metastazı mevcuttur. Uzak metastaz oranı düşüktür ve en sık akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapar(37,51). En önemli prognostik faktör lenf nodu metastazı varlığıdır. N0 olgularda uzak metastaz oranı %17 iken, N3 olgularda bu oran %78'e çıkmaktadır(51).

Orofarenks kanseri olguları genellikle tek taraflı ve ilerleyen boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve boğazda rahatsızlık hissi ile başvururlar. İlk başvuru anında genellikle lenf nodu metastazı mevcuttur. Özellikle dil kökünde yerleşmiş tümörlerde iki taraflı boyun

lenf nodu metastazı daha sıktır. Bu bölgede kitlesi olan hastanın üst solunum ve sindirim sisteminde ikinci bir karsinom varlığı ya da gelişme olasılığı yüksektir(44,52).

Hipofarenks kanserlerinde başlıca semptomlar refere otalji, ses kısıklığı, disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve lenf nodu tutulumuna bağlı boyunda şişliktir. Hipofarenks kanserlerinde boyun lenf nodu metastazı oldukça sıktır. Juguler zincir boyunca (seviye 2-4) ve retrofarengeal lenf nodları etkilenir(44).

Larenks kanserinde en sık semptom ses kısıklığıdır. Ses kısıklığının derecesi, vokal kord fonksiyonunun etkilenmesiyle ilişkilidir ve özellikle glottik lezyonların ilk belirtisidir. Dispne ve stridor, glottik ve subglottik tümörlerin geç belirtileridir. Ağrı, hipofarenks ve supraglottik kanserlerde daha karakteristik olup ülseratif büyüme paterni ile ilişkilidir. Başka bir tümörle en sık birlikte görülen baş boyun kanseri larenks kanseridir. Larenks kanseri olan bir hastada aynı anda (senkron) birden fazla karsinom görülme oranı %1 iken, farklı zamanlarda (metakron) primer tümör görülme olasılığı % 5-10 arasındadır(36,53).

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(39). 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(39).

Sinonazal kanserlerde de yerleşim yerine göre nazal, oral, oküler, fasiyal ve otolojik semptomlar görülebilir. Sinonazal kanserler tanı konulduğunda genelde ileri evrede olmaktadır. Hastaların yaklaşık %70-80'i T3 veya T4 evresinde tanı almaktadırlar(54). 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(55). Günümüzde fizik muayenede endoskopların, görüntülemelerde de bilgisayarlı tomografi (BT)'nin yaygın kullanılması ile daha erken tanı konulabilmektedir.

Tükürük bezi tümörleri, kaynaklandıkları lokalizasyonda giderek büyüyen, ağrısız kitle şeklinde bulgu verirler. Hızlı büyüme, ağrı, sinir tutulumu, cilde ve derin dokulara yapışıklık, boyun lenf nodlarının tutulumuna bağlı semptomların görülmesi daha çok malign bir tümörü düşündürür. Malign tükürük bezi tümörleri daha çok 50-60 yaş arası gözlenirken, %16'sı 30 yaş altı, %2'si de 16 yaş altında görülebilir(56).

Baş boyun kanserlerinde kötü prognostik faktörler major ve minör risk faktörleri olarak iki gruba ayrılabilir ve bunlar aynı zamanda cerrahi sonrası kemoradyoterapi endikasyonlarıdır. Major risk faktörleri cerrahi sınır pozitifliği ve ekstrakapsüler nodal yayılım iken minör risk faktörleri ise ileri evre tümör (pT3, pT4), N2 ve N3 pozitifliği, seviye IV ve V lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon olarak sayılabilir(56).

2.1.6. Tükürük bezleri ve tükürüğün özellikleri

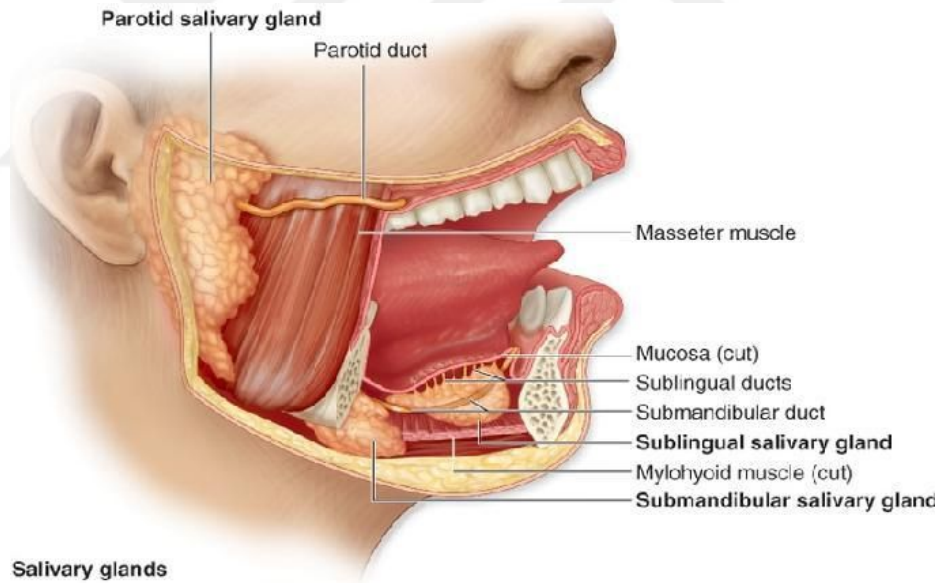
Tükürük bezleri major ve minör tükürük bezleri diye iki gruba ayrılır. Major tükürük bezleri parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleridir ve tükürük üretiminin %90-95'inden sorumludurlar. Parotis bezi daha çok seröz özellikte tükürük üretirken, submandibular ve sublingual bez tarafından üretilen tükürük serömüköz özelliktedir. Uyarılmamış durumdayken parotis bezleri %26, submandibuler bezler %69 ve sublingual bezleri %5 oranda tükürük üretirken uyarılma altında, parotis bezleri tükürük üretimini arttırır ve toplam tükürük hacminin yaklaşık yarısına katkıda bulunur(46),(57).

Tükürük salgısı otonom sinir sisteminin, hormonların, tat, koku, dokunma gibi fiziksel uyaranların, sindirim sistemindeki reflekslerin etkisi altındadır. Tükürük salgılanması bezlerdeki muskarinik reseptörlerin kolinerjik stimülasyonu sonucu oluşur. Günlük ortalama 800-1500 ml tükürük üretilir ve üretim hızı 0.3-0.5 ml/dk'dır. Uyku esnasında tükürük akımı iyice azalır. Tat ile uyarılma sonucu bu hız 1,6-2 ml/dk'ya kadar çıkabilir. Tükürük pH'sı dinlenme durumunda 6.0 iken etkin salgılama da 8.0'e kadar çıkabilmektedir. Tükürük iki farklı kısım içerir. Seröz kısmı bakteriosidal (tiyosiyanat), proteolitik enzim (lizozim), antikor (immünglobulin A), ve nişastayla etkileşim yapan alfa amilaz oluşturur. Müköz salgı ise kayganlaştırıcılığı sağlar(57-60).

Tükürük, oral dengeyi korumada büyük rol oynar. Sürekli üretim, bakteri ve gıda partiküllerini suyla uzaklaştırmak, bakteriosidal bileşenleri ile bakteriyi yok etmek,

kayganlaştırıcı etkisi ile yeme ve konuşmayı kolaylaştırmak gibi fonksiyonların sürmesini sağlar(60).

Tükürük, ağız mukozasını örterek irritasyondan koruyan glikoprotein yapıda münleri içerir. Bileşimindeki kalsiyum ve fosfatlar ile dişlerin korunmasını, dayanıklılığının artırılmasını sağlar. İçerdiği glikoproteinlerin, polisakkaritlerin varlığı ile yağlama ve kayganlaştırma sağlayarak diş minesini, dil, ağız mukozasını korur. Diğer yandan konuşma ve yutmaya da katkıda bulunur. Tükürük akımı ile yabancı partiküller ve mikroorganizmaların temizlenerek yutulması hızlandırılır. İçerdiği immünglobulin A ile antiviral, antibakteriyel etki göstererek bakteri aglütinasyonunu kolaylaştırıp fagositoya yardımcı olur. Tükürükte de bulunan vücut sıvılarında iyon bağlayan bir protein olan laktoferrin ile bakteri demirini bağlayarak bakteriyel büyümenin engellenmesini sağlar. Tükürükteki lizozim, muramidaz aktivasyonu göstererek bakteri hücre duvarındaki muramik asit içeren glikoproteinleri eritip bakterilerin tahribatına neden olur(47).



Şekil 4. Major Tükürük Bezleri(61).

2.2. Radyoterapi

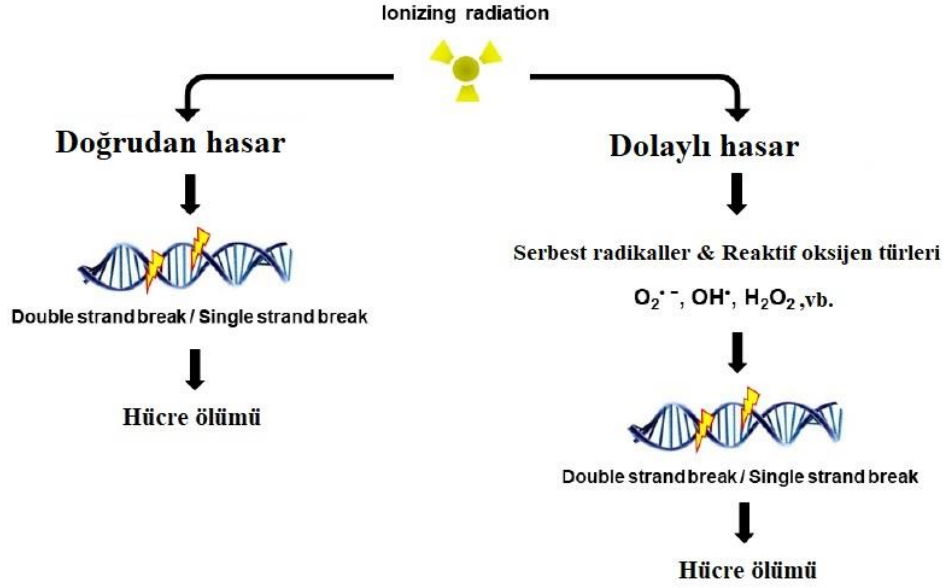
Doğal ya da yapay radyoaktif atomlar kararlı hale geçebilmek amacıyla dış ortama hızlı parçacıklar yaymaktadır. Bu olaya ışınım, bu ışınım esnasında açığa çıkarak yol alan enerjiye ise radyasyon denir(62). Radyasyonun dokularla girdiği etkileşim göz önünde bulundurulduğunda iyonize ve iyonize olmayan radyasyon olarak iki ana başlık altında incelenebilir. İyonize radyasyon, bir ortama veya bir organizmaya girdiğinde atomlara

çarparak elektron koparan (iyonlaşma) veya çarptıkları atomların elektronlarını koparmasalar bile daha yüksek enerji seviyesine çıkaran radyasyon türüdür. Bunlar alfa, beta, gama ve X ışınlarıdır(62). Radyasyon Onkolojisi iyonlaştırıcı radyasyonun tek başına veya diğer tedavi modalitelerine ek olarak (cerrahi, kemoterapi) kullanan, kanserli hastaların ve bazı kanser dışı benign hastalıkların tedavisinde rol oynayan bir disiplindir. Radyoterapi; çeşitli sistem ve kaynaklardan elde edilen iyonlaştırıcı radyasyonun tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Radyoterapinin amacı; tanımlanmış tümör hacmine en yüksek dozu, tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya ise en az radyasyon dozunu vermek ve bu sayede tümör hücre bölünmelerini veya çoğalmalarını durdurmak, tümörün yok olmasını sağlamaktır. Böylece hastaların lokal kontrolü sağlamak, nüks oranlarını azaltmak, hayat kalitesini artırmak ve hastaların sağkalımını uzatmaktır(63).

1895 yılında X ışınının keşfiyle tıp dünyasında ilk olarak tanısıl amaçlı yerini alan radyasyon, kanser ve bazen de kanser dışı benign hastalıklarda (sialore, keloid, arteriovenöz malformasyonlar, orbital psödötümör gibi) tedavi modalitesi olarak 100 yılı aşkın süredir radyoterapi adı altında etkin bir şekilde kullanılmaktadır(64).

Çeşitli cihaz ve tekniklerle ışın tedavisini uygulamak mümkündür. Bu amaçla günümüzde Lineer Hızlandırıcılar (=lineer akseleratör =Linac) denilen eksternal radyoterapi tedavi cihazları kullanılmaktadır. Megavoltaj X-ışını tedavi cihazları elektron hızlandırıcı cihazları olup hızlandırılmış elektron demetleri targete çarptırılarak yüksek enerjili X-ışını demetleri ve böylece tedavi için iyonize radyasyon oluşturulmuş olur(64).

İyonize radyasyon DNA zincirlerinde DNA hasarını; ya doğrudan DNA'yı iyonize ederek ya da dolaylı olarak DNA'ya zarar veren serbest radikaller oluşturarak hasara neden olabilmektedir(Şekil 5). DNA'da çift zincir kopmalar; replikasyon veya reaktif oksijen türevlerinin (ROT) neden olduğu önemli biyolojik hasarlardır. DNA'da meydana gelen tek zincir kırılmaları hücrelerin onarım sistemi tarafından kolayca onarıldığından nadiren normal hücrelerde hücre ölümüne neden olur. Hasarlı normal hücreler düzgün bir şekilde tamir edildiğinde, DNA çift zincir kırıklarına bağlı olarak yan etkileri olmadan hücreler hayatta kalabilir. Bununla birlikte, yetersiz veya yanlış DNA çift zincir onarımı; tümör oluşumuna neden olabilecek kadar genomik varyasyon gösteren hücrenin hayatta kalmasına neden olabilir(65).



Şekil 5. İyonize radyasyonun oluşturduğu doğrudan ve dolaylı DNA hasarı etkileri(65).

Radyasyon tedavisinin biyolojik etkileri tümörlerde toplam doz, fraksiyonasyon oranı, radyosensitivite ve lineer enerji transferine (LET) bağlıdır. Yüksek LET radyasyonu (nötronlar ve α -partiküller) kararlı serbest radikaller oluşturur ve DNA, RNA (Ribonükleik asit), lipidler ve proteinler dahil olmak üzere hücrel makromoleküllerin doğrudan iyonlaşması hücrel hasara neden olur. Yüksek LET radyasyonu, DNA molekülünün sarmal dönüşleri içinde iki veya daha fazla lezyon içeren bir DNA lezyonları sınıfı olan kompleks DNA hasarı oluşturur. Bu olaylara “doğrudan etki” denir. Tersine, düşük LET radyasyonu (X-ışınları, γ -ışınları ve β partikülleri), süperoksit radikali, hidroksil radikali olduğu kadar hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi serbest radikaller ve ROT üretir. Hücre içi ROT; düşük LET radyasyon (X-ışınları, γ -ışınları ve β partikülleri) oksidasyonu, serbest radikaller, biyolojik makromoleküller ve hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu gibi pek çok etkiye sahiptir. Bu etki “dolaylı etki” olarak adlandırılmaktadır. Dolaylı etkiler, apoptoz ve hücre döngüsü arrestini arttıran fenomeni içerir. Tümör hücrelerinde DNA sarmallarında tek veya çift zincir kırıkları dolaylı etki olarak adlandırılır(65,66).

2.3. Yan etkiler

Radyoterapi esnasında veya ilk üç ay içerisinde görülen akut reaksiyonlar, daha çok tedavi alanı içerisine giren ve hızlı çoğalan dokularda (mukoza, deri, kemik iliği) görülür. Deride eritem, kuruma, gerilme, dermatit, hiperpigmentasyon görülebilir. Işınlanan

anatomik lokalizasyona bağılı olarak özefajit, laringeal mukozit ve ödem, oral mukozit, disfaji, tat duyusunda bozulma, tükürükte koyulaşma ve hiposalivasyon görülebilir. Burun, ışınlanan bölgenin içindeyse nazal kuruluk ve kaşıntı; kulak, ışınlanan bölgenin içindeyse otitis eksterna ve otitis media görülebilir. Tedaviye ait parametrelerin (fraksiyon dozu, total doz, toplam tedavi süresi ve ışınlama volümü) yanı sıra akut reaksiyonları etkileyen diğer faktörler; hastanın yaşı, genel durumu, radyoterapi öncesi veya eşzamanlı kemoterapi (KT) alıp/alması ve radyoterapi öncesinde uygulanan cerrahinin niteliğidir(7–13),(67).

Radyoterapi sonrası gözlenen geç komplikasyonlar, tedavi alanına giren ve özellikle yavaş çoğalan dokularda (bağ dokusu, kemik, yumuşak doku, sinir sistemi) tedavi bitiminden 3-6 ay sonra gözlenebilir. Bu dokularda RT sırasında hemen hemen hiç akut reaksiyon görülmezken geç dönemde reaksiyonlar görülür ve bunlar geç komplikasyonlardır. Ortaya çıktığı doku ve organlara göre; deride atrofi, telenjektazi, hipo–hiperpigmentasyon, yumuşak dokularda fibrozis, atrofi, ülserasyon, kemik nekrozu, işitme kaybı, retinopati, katarakt, endokrin yetersizlikler, Lhermit sendromu (medulla spinalisin geçici demiyelinizasyonuna bağılı), radyasyon miyeliti baş boyun bölgesine uygulanan RT'nin geç komplikasyonları olarak görülebilir. Baş boyun radyoterapisine bağılı gelişen komplikasyonların önlenmesi için birçok ajan denenmiş, (antioksidan, antiinflamatuvar, sitoprotektan, hematolojik büyüme faktörleri vb.) ne yazık ki, günümüzde halen bu komplikasyonların gelişmesini kesin olarak engelleyecek veya tedavi edecek spesifik bir tedavi yöntemi bulunamamıştır(7–13),(67).

2.3.1. Ağız kuruluğu (Kserostomi)

Kserostomi uyarılmamış tükürük miktarının 0,1 ml/dk'nın altına inmesi olarak tanımlanmaktadır(68). Ağız kuruluğu olan hastaların şikayetlerine ek olarak, genellikle ağızda yanma hissi, mukozada ülser lezyonlar, oral bölgede genel bir hassasiyet, tat ve koku bozuklukları, çiğneme, yutkunmada güçlük ve konuşmada zorluk yakınmaları görülebilir ki bu yakınmalar hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve tedaviye uyumunu etkilemektedir.

Radyoterapiye bağılı tükürük salgısında azalma ilk kez 1911'de Bergonie ve Speder tarafından tanımlanmıştır(69). Sonrasında daha çok parotis bezine yoğunlaştırılmış ve

yapılan çalışmalarda parankim ve destek dokuda akut dönemde gelişen enflamasyonun yerini sekretuar asinüslerde kayıp, fibrozis ve atrofinin aldığı gösterilmiştir(70).

Burlage ve arkadaşları da parotis ve diğer major tükürük bezlerindeki hasarın büyük kısmının ilk 2 hafta içinde geliştiğini, tükürük salgısının miktarının tedavi öncesine göre %80'lere varan oranda azaldığını, submandibular ve sublingual bezlerin erken dönem radyasyon hasarına parotis bezinden daha dayanıklı olmayıp en az onun kadar hassas olduğunu belirtmişlerdir(71).

Parotis bezi birbirine paralel alt ünitelerden meydana geldiği için belirli bir noktaya kadar hiç hasar görmemiş, gibi fonksiyonunu sürdürebilir. Bu nedenle bezin ne kadarlık kısmının, ne kadar doz aldığı önemlidir. Esbruch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parotis bezinin tümünün alan içinde kaldığı durumlarda eşik dozun uyarılmamış bez için 24 Gy, uyarılmış bez için ise 26 Gy olduğu belirtilmiştir. Bu dozların altında radyoterapi uygulandığında 12 aylık takip sonrası tedavi öncesi değerlere dönülebildiği ancak dozlar aşıldığında tükürük miktarının önemli derecede azaldığı belirtilmiştir(72).

2.3.2. Mukozit

Gastrointestinal sistem mukoziti, hastaların çoğunda kemoradyoterapi rejimleriyle ilişkili morbiditeyi arttıran en yaygın toksisitelerden biridir(73).

Oral mukozanın kanser tedavi rejimine bağlı toksisitesi (oral mukozit); gastrointestinal sistem alt üniteleri arasında en kapsamlı olarak çalışılmıştır(74).

Kemoradyoterapi ile oluşacak oral mukozitin olumsuz etkileri, yaygınlık ve insidans verileri tutarsız olduğu için hastalara tedavi öncesi eksik bilgilendirme yapılabilmektedir.

Hastalığın ülseratif olmayan formları bile ağrılıdır. Ancak ülseratif mukozit formları rutin olarak opioid kullanımı gerektiren ağrılara neden olur. Bunun yanında diyetteki değişiklikler, gastrostomi veya parenteral beslenme bağımlılığı, kilo kaybı, lokal ve sistemik enfeksiyon riski ve beraberindeki mali sonuçlarla birlikte sağlık kaynaklarının kullanımının arttırılması gibi çok yönlü etkileri vardır. Örneğin, baş ve boyun veya akciğer kanseri için tedavi gören hastalar arasında artan mukozit maliyeti hasta başı 17.000 ABD dolarını aşmaktadır(75).

Oral mukozitin kapsamını ve ciddiyetini, klinik uygulama ve araştırmalarda kaydetmek için çok çeşitli ölçekler kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ölçeği klinik pratikte günlük kullanıma uygun basit, kullanımı kolay bir ölçektir. Bu ölçek hem subjektif hem de oral mukozitin objektif ölçümlerini birleştirmektedir(Tablo 1). Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 3.0, mukozit için ayrı subjektif ve objektif ölçekler içermektedir(Tablo 2, Tablo 3)(76).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit için ölçek

Evre0	Oral mukozit yok
Evre1	Eritem ve ağrı
Evre2	Ülserler, katı yiyecekler yiyebilir
Evre3	Ülserler, sıvı diyet gerektirir (mukozit nedeniyle)
Evre4	Ülserler, beslenme mümkün değil (mukozit nedeniyle)

Tablo 2. Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 3.0: Oral mukozit(Klinik muayene)

Evre1	Mukozada eritem
Evre2	Parçalı ülserler ve psödomembranlar
Evre3	Birleşen ülserler veya psödomembranlar; küçük travma ile kanama
Evre4	Doku nekrozu; önemli spontan kanama; hayatı tehdit eden sonuçlar
Evre5	Ölüm

Tablo 3. Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 3.0: Oral mukozit(Fonksiyonel/Semptomatik)

Evre1	Minimal semptom, normal diyet
Evre2	Semptomatiktir ancak diyeti yiyebilir ve yutabilir
Evre3	Semptomatik ve ağızdan yeterince beslenemiyor veya sıvı alamıyor
Evre4	Hayatı tehdit eden sonuçlarla ilişkili semptomlar
Evre5	Ölüm

Mukozit prevalansı ve insidans verileri, standart skor kriterleri, tümör yerleşimi ve farklı tedavi rejimlerinin bulunmasından dolayı tutarsızdır. Ayrıca kanser tedavisinin birçok yan etkisinde olduğu gibi, mukozit gibi yan etkilerin raporlanması eksiktir(77,78). Bu nedenle, bildirilen mukozit sıklığı, tüm mukozit şiddetleri göz önüne alındığında %30-40 ile yaklaşık %100 arasında değişmektedir(79). Mukozit; hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) yapılan hastaların yaklaşık %60-85'inde, konvansiyonel KT alan hastaların %20-40'ında ve baş boyun kanseri için radyasyon tedavisi alan hastaların hemen hepsinde gelişir(80,81). Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi ve/veya hedefe yönelik ajanların kullanılması, mukozit riskini artırır.

Baş boyun kanseri için radyasyon tedavisi alan hastaların çoğu, mukozit ağrısı nedeniyle ağız yoluyla beslenmeye devam edemez ve çoğu zaman bir gastrostomi tüpü veya parenteral yoldan beslenme desteği alır. Oral mukozitli hastaların şiddetli ağrı nedeniyle $\geq$ %5 kilo kaybı olma ihtimalinin daha fazla olduğu gösterilmiştir(82). Bir çalışmada baş boyun kanseri için radyasyon tedavisi alan hastaların yaklaşık %16'sı mukozit nedeniyle hastaneye yatırılmıştır(83). Ayrıca, baş boyun kanseri için RT alan hastaların %11'inde, şiddetli mukozit nedeniyle radyoterapiye plansız ara verilmek zorunda kalınmıştır.

Mukozitin patogenezi, oral mikrobiyomun ve çevrenin etkisi ile birlikte bir dizi biyolojik olayı kapsamaktadır(84). Mukozite yol açan yolakların çoğu; radyoterapi, kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda aynıdır(Şekil 6). Mukozitin ilerlemesi beş aşamada özetlenebilir: başlatma, yukarı düzenleme(upregulation)/aktivasyon, sinyal amplifikasyonu, ülserasyon ve iyileşme(73).

1-Doku hasarı başlangıcı: Radyasyon ve/veya kemoterapi, bazal epitel hücrelerinin ölümüyle sonuçlanan hücresel hasara neden olur. Radyasyon veya kemoterapi ile reaktif oksijen türlerinin (serbest radikallerin) üretilmesinin mukozal zedelenmenin başlamasında da rol oynadığına inanılmaktadır. Bu küçük, yüksek reaktif moleküller, oksijen metabolizmasının yan ürünleridir ve önemli hücresel hasara neden olabilir.

2-Haberci sinyallerin üretilmesi yoluyla inflamasyonun aktivasyonu: Doğrudan hücre ölümüne neden olmasının yanı sıra, serbest radikaller, hücre yüzeyindeki reseptörlerden hücre içine sinyalleri ileten ikinci habercileri harekete geçirir. Bu upregulation, proinflamatuvar sitokinlerin ortaya çıkmasına, doku hasarına ve hücre ölümüne yol açar.

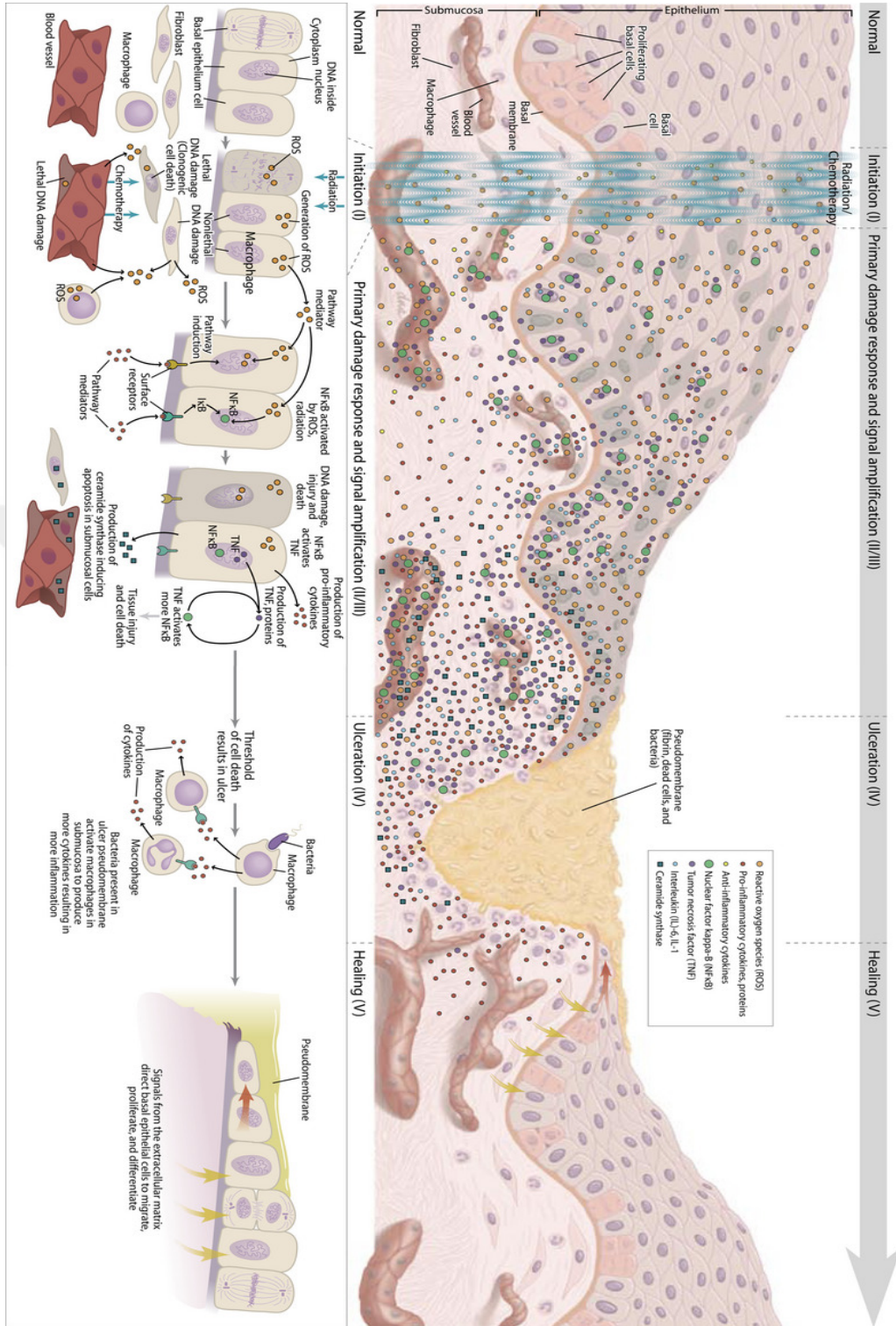
3-Sinyalleme ve büyüme(amplifikasyon): Çoğunlukla makrofajlar tarafından üretilen, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ortaya çıkmasına, mukozal hücrelerin yaralanmasına neden olur ve ayrıca mukozal hasarı arttıran moleküler yolakları aktive eder.

4-Ülserasyon: Klinik ve semptomatik olarak ülseratif faz en önemlisidir. Mukozit ülserleri genellikle derin, geniş ve ağrılıdır. Genellikle, sekonder bakteri kolonizasyonu

için arzu edilen bir ortam olan l hücrelerden ve fibrinden oluşan bir psödomembran ile kaplıdırlar. Enflamatuvar infiltrasyonun en güçlü olduğu yer ülserasyon fazıdır.

5-İyileşme: Bu faz epitel çoğalmasının yanı sıra hücresel ve doku farklılaşması ile epitelin bütünlüğünü tekrar kazanması ile karakterize edilir.

Oral mukozit riskini, seyrini ve ciddiyetini; oral hijyen, oral mukoza ve dişlerin durumu etkiler. Oral mukozit enfeksiyöz bir durum olmamakla birlikte, mikroorganizmalar ülserleri kolonize edebilir ve iyileşme süresini uzatabilir. Bu nedenle, oral bakteriyel yükü, iyi bir oral hijyenle azaltmak önemlidir. Ek olarak, uygun olmayan protezler veya ortodontik cihazlar gibi olası tahriş edici maddeler ayarlanmalı veya çıkarılmalıdır(79,85).

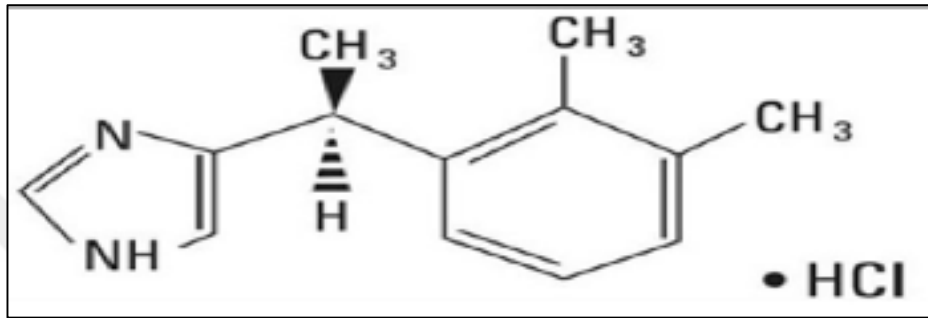


Şekil 6. Oral mukozit patobiolojisinin beş aşamalı modeli(77).

2.4. Deksmetomidin

Adrenerjik alfa-2 reseptör agonisti olan bir imidazol türevidir. Bu bileşiğin rasemik formu olan medetomidin ile yakından ilgilidir(86). Klinik kullanımda deksmedetomidin

hidroklorik asit ile birleştirilmiş şekilde deksmedetomidin hidroklorür olarak kullanılmaktadır (şekil 7). Deksmetomidin hidroklorür, bir imidazol türevi ve medetomidinin aktif D-izomeri, analjezik, anksiyolitik ve sedatif aktiviteleri olan hidroklorür tuzu formudur. Deksmetomidin, beyinde bulunan presinaptik alfa-2 adreseptörlere seçici bir şekilde bağlanır ve aktive olur, böylece norepinefrinin sinaptik veziküllerden salınmasını önler. Bu, sempatik aktiviteyi inhibe ederek analjezi, sedasyon ve anksiyolitik etkiye yol açar(86).



Şekil 7. Deksmetomidin hidroklorür'ün kimyasal yapısı(87).

Deksmetomidin; sedatif, anksiyolitik, analjezik ve sempatolitik özellikler gösteren oldukça seçici bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir. Bu ilaç başlangıçta 1999 yılında entübe ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların kısa süreli sedasyonu için FDA tarafından onaylanmıştır(21). 2008 yılında onaylanmış uygulamaları, perioperatif dönemde ve prosedürel ortamlarda sedasyon içerecek şekilde genişletilmiştir. Deksmetomidin en sık intravenöz yolla verilir, ancak aynı zamanda koopere olmayan çocuklarda ve erişkinlerde oral, dilaltı, intranazal ve hatta intramusküler premedikasyon olarak da uygulanabilir. Ayrıca periferik sinir blokları ve nöral (intratekal, epidural ve kaudal) uygulama yoluyla verilen lokal tekniklerde ek bir ilaç olarak kullanılmıştır(22).

İntravenöz uygulamanın ardından, deksmedetomidin, altı dakikalık bir dağılım yarı ömrü ve yaklaşık iki saatlik bir terminal eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ile hızlı bir dağılım fazı gösterir. Deksmetomidin, İ.V'de 0.2-0.7 mikrogram (mcg)/kg/saat arasında doğrusal kinetik sergiler. 24 saate kadar infüzyon sağlar. Sabit durumda, dağılım hacmi yaklaşık 118 L'dir. %94'ü proteine bağlıdır(88). Deksmetomidin neredeyse tamamen biyotransformasyona uğrar (idrarda (%95) ve gaitada (%4)). Hem doğrudan glukuronidasyona hem de sitokrom P450 aracılı metabolizma ile karaciğerde biyotransformasyona uğrar(88,89). Deksmetomidinin başlıca metabolik yolları esas olarak inaktif

metabolitlere doğrudan deksmedetomidinin N-glukuronidasyon ve N-metilasyonuna aracılık eden alifatik hidroksilasyonlardır(89).

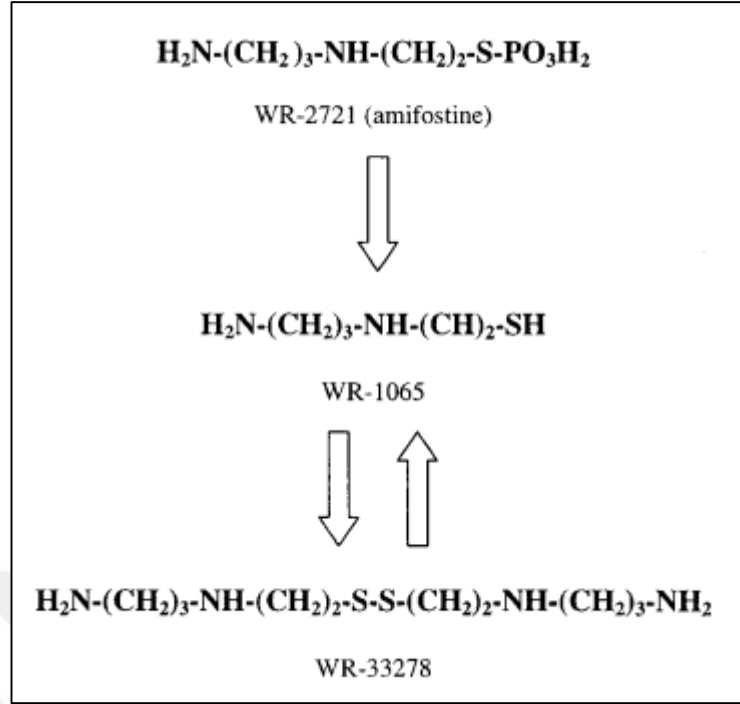
Deksmedetomidinin ilk olarak nörolojik bozukluklara karşı koruyucu etkisi ile ilgili yapılan çalışma 1991 yılında bildirilmiştir(90). Son dönemde yapılan çeşitli çalışmalarda deksmedetomidinin kalp iskemisi-reperfüzyon hasarı, böbrek iskemisi-reperfüzyon hasarı ve beyin iskemisi-reperfüzyon hasarı üzerinde koruyucu etkileri olduğu, antioksidan özelliklere sahip olduğu, bir çalışmada da insan kanında SOD aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir(23–27)

2.5. Amifostin

Amifostin, organik tiyofosfat olan sisteamin analogu bir ön ilaçtır. ABD ordusuna bağlı Walter Reed Ordu Araştırma Enstitüsü tarafından nükleer silah kaynaklı radyasyondan korunmak amacını taşıyan çalışmaların ürünüdür. Bu program tarafından geliştirilen ve tiyol içeren bileşikler Walter Reed'in kısaltılmasıyla "WR" ön eki ile tanımlanmışlardır. WR-2721, amifostin olarak bilinmektedir. Yapısındaki fosfor, amifostini inaktif formda tutarken, sülfür SR temizleyici özellik kazandırır. Amifostin, plazma membranında alkalin fosfataz (ALP) sayesinde defosforilasyona uğrayarak aktif formu olan WR-1065 formuna dönüşür. Aktif ve en önemli metaboliti olan WR-1065 inorganik bir fosfat olup hücre içine girdikten sonra, yine SR temizleyici özelliği olan metabolitlerine dönüşmektedir. WR-1065'in oksidasyonu ile en fazla oluşan metabolit WR-33278 (simetrik disülfid) olup, az miktarda mikst disülfidler de oluşmaktadır(91).

Hayvan deneyleri ve insan çalışmaları ALP'nin pH 7 üzerinde aktif olduğunu göstermiştir. Alkalin fosfataz çeşitli doku arteriol endotel hücrelerinde, böbrek proksimal tübül hücrelerinde ve ince bağırsak mikrovilluslarında bolca miktarda bulunur. Alkalin fosfataz aracılı aktif transport çok hızlı gerçekleşir. Bunun nedeni, amifostinin plazma proteinlerine bağlanmaması ve metabolizmasının büyük oranda ALP aracılı aktif transporta uğramasıdır(91).

Faz II çalışmalar ile amifostinin tolerabl doz aralığı 740-910 mg/m² olarak belirlenmiştir. Amifostin oral kullanıldığında aktif değildir. 15 dakikalık intravenöz (İV) infüzyon sonrası ortalama maksimum plazma konsantrasyonu 0,1-0,235 mmol/L'dir. İlacın dağılım hacmi 6,44 L, plazma klirensi 2,17 dakikadır(92).



Şekil 8. Amifostinin (WR-2721) Aktif Metaboliti WR-1065'e Dönüşümü(91)

Farmokokinetik çalışmalar, hastalarda amifostinin plazma kompartmanından hızla temizlendiğini göstermiştir. İnsanlarda İV yoldan verilmesinin ardından ilk 6 dakikada amifostinin yaklaşık %90'ı metabolize olur. Yapılan çalışmalarda amifostinin α yarı ömrü (dağılım yarı ömrü) <1 dakika; β yarı ömrü(eliminasyon yarı ömrü)= 8.8 dakika olarak saptanmıştır. WR-1065 metaboliti enjeksiyondan 10-30 dakika sonra pik düzeyine ulaşır(91). Bu nedenle, normal dokuların sito-proteksiyonunda optimum yarar sağlanabilmesi için RT ya da KT uygulamasından 20-30 dakika önce amifostin uygulanması gerektiği belirlenmiştir(10).

Serbest tiyol olan WR-1065'in normal hücreyi sitotoksik tedavilerin etkilerinden koruması çeşitli mekanizmalar ile açıklanmıştır. Serbest tiyol, intrasellüler ortamda direkt olarak alkillayıcı ajanların veya sisplatinin aktif ürününe bağlandığı gibi, hasarlı hedef moleküllere de H^+ vererek hücresel koruma sağlar. KT ve RT sonrası oluşan, DNA hasarına yol açan reaktif nükleofiller, WR-1065 yapısındaki -SH atomu sayesinde yok edilir(91,93).

Amifostin, FDA tarafından radyoterapiye karşı normal dokular için radyoprotektör olarak kullanılması onaylanan tek ajandır(94).

Amifostin genellikle iyi tolere edilmektedir. Bunun yanında doz ile ilişkili geçici yan etkiler (hipotansiyon, bulantı, kusma, hıçkırık, somnolans, infüzyon sırasında metalik tat hissi, döküntü, ateş, anafilaktik şok gibi alerjik reaksiyonlar) görülmektedir(93). Klinik olarak anlamlı yan etki çoğunlukla hipotansiyondur. Hastaların %60'ında geçici hipotansiyon oluşmaktadır. Fakat tedaviye ara verilecek şiddette hipotansiyon oluşturmaması nadirdir (<%5). Bulantı, amifostin uygulanmasından önce kullanılacak güçlü bir antiemetik ile azaltılabilmektedir. Paratiroid hormon salgılanmasının inhibisyonu ile ortaya çıkan geçici hipokalsemiler de bildirilmiştir. Anlamlı hipokalsemi tek doz amifostin uygulamasını takiben yaygın değildir. Günlük RT ile birlikte birden çok amifostin verilmesi halinde hastalarda kalsiyum düzeyi periyodik olarak izlenmelidir(95). Yapılan çalışmalar, amifostinin subkutan (SC) uygulanmasının, İV uygulamaya oranla daha az sıklıkla hipotansiyon, bulantı-kusmaya neden olduğu gösterilmiştir(96). Bununla beraber amifostinin SC uygulanmasının İV uygulamaya göre daha fazla ateş ve cilt reaksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Amifostin tiyol bileşiklerine ya da mannitole karşı hipersensitivitesi olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir(17,97).

Amifostinin baş boyun tümörlü hastalarda ağız kuruluşunu önlemek amaçlı kullanım şekli ve dozu, radyoterapiden 15-30 dakika önce 200 mg/m² dozunda iv. infüzyon ya da subkutan uygulama şeklindedir(98).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 26.12.2018 tarihli 2018/61 sayılı etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Deney hayvanları ortalama 340 ± 60 gr ağırlığında, 5-6 aylık, her grupta 8 hayvan olacak şekilde toplam 40 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan olarak belirlenmiştir. Kullanılan tüm ratların 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 itina ile uyulmuştur.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmada her grupta 8 adet sıçan olacak şekilde benzer özellikteki erkek sıçanlar rastgele seçim yöntemiyle seçilerek 5 grup oluşturulmuştur. Oluşturulan gruplar şu şekildedir:

1. *Grup I:* Kontrol grubu(Kont grubu); Bu grupta yer alan sıçanlara herhangi bir cerrahi ve deneysel işlem uygulanmamıştır. (n:8)

2. *Grup II:* Yalnız İyonize Radyasyon (İR) uygulanan grup; Bu gruptaki deney hayvanlarına tek fraksiyonda 8 Gy olmak üzere sadece radyoterapi uygulandı. (n:8)

3. *Grup III:* İyonize Radyasyon(İR)+Dexmedetomidin ($100 \mu\text{g/kg}$) alan grup; Bu gruptaki deney hayvanlarına $100 \mu\text{g/kg}$ dozunda deksmedetomidin (Precedex®, Meditera, ABD) intraperitoneal olarak uygulandıktan 30 dk sonra tek fraksiyonda 8 Gy olmak üzere radyoterapi uygulanmıştır. (n:8)

4. *Grup IV:* İyonize Radyasyon(İR)+Dexmedetomidin ($200 \mu\text{g/kg}$) alan grup; Bu gruptaki deney hayvanlarına $200 \mu\text{g/kg}$ dozunda deksmedetomidin (Precedex®, Meditera, ABD) intraperitoneal olarak uygulandıktan 30 dk sonra tek fraksiyonda 8 Gy olmak üzere radyoterapi uygulanmıştır. (n:8)

5. *Grup V*: İyonize Radyasyon(İR)+Amifostin (200mg/kg) alan grup; Bu gruptaki deney hayvanlarına 200mg/kg dozunda amifostin (Ethyol, 500 mg 1 flakon, Er-Kim İlaç, Türkiye) intraperitoneal olarak uygulandıktan 30 dk sonra tek fraksiyonda 8 Gy olmak üzere radyoterapi uygulanmıştır. (n:8)

Çalışmada kontrol ve deney grubundaki tüm hayvanlar gruplarına göre numaralandırıldı. Çalışmanın başında, aynı stresi oluşturmak amacı ile tüm gruplara aynı yöntemle anestezi uygulandı ve aynı yöntemle amifostin, dexmedetomidin uygulaması yapıldı. Diğer gruptaki ratlar deneysel olarak ışınlanırken kontrol grubundaki ratlara da aynı stresi oluşturmak amacıyla aynı şekilde anestezi uygulanıp, intraperitoneal (ip) serum fizyolojik uygulanıp sanki ışınlanıyormuş gibi aynı pozisyonda eşit sürede bekletilmişlerdir. İR, İR+DEX100, İR+DEX200 ve İR+AMF gruplarının baş boyun bölgesine eksternal İR uygulandı. İR grubundaki hayvanlara ışınlama öncesi ip serum fizyolojik uygulandı. İR+DEX100 grubundaki hayvanlara ışınlamadan 30 dakika önce İP olarak 100µg/kg dexmedetomidin (Precedex®, Meditera, ABD), İR+DEX200 grubundaki hayvanlara ışınlamadan 30 dakika önce İP olarak 200µg/kg dexmedetomidin (Precedex®, Meditera, ABD), İR+AMF grubundaki hayvanlara ışınlamadan 30 dakika önce İP olarak 200 mg/kg amifostin (Ethyol, 500 mg 1 flakon, Er-Kim İlaç, Türkiye) uygulandı. Ratlar ışınlamanın tamamlanmasından 24 saat sonra anestezi uygulanarak kurban edildi. Sağ taraf parotis bezi biyokimyasal analiz için sol taraf parotis bezi histopatolojik analiz için çıkartıldı ve %10'luk formaldehitin içine konularak muhafaza edildi.

3.3. Anestezi Yöntemi

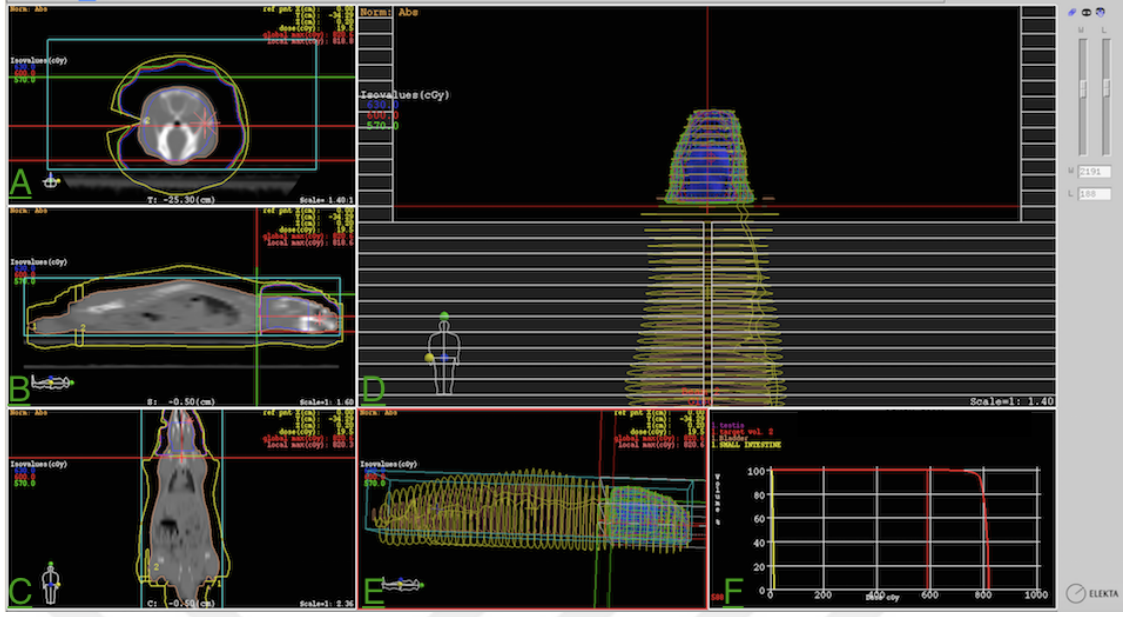
Ratlara 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) ile intraperitoneal olarak anestezi uygulandı. Anestezi işlemi, deneysel ışınlama işleminden önce ilgili gruptaki deney hayvanlarına ve kurban edilmeden önce tüm deney hayvanlarına yapılmıştır.



Şekil 9. Parotis bezlerinin diseksiyonu

3.4. X-ray Radyasyon Uygulanması

Literatürde iyonize radyasyon ile indüklenen parotis bezi doku hasarını ele alan çalışmalarda tek doz X ışınlaması (2.5, 5, 7.5, 10 veya 15 Gy gibi) çeşitli dozlarda uygulanmıştır(99). Biz de çalışmamızda tek fraksiyonda toplam 8 Gy eksternal iyonize radyasyon uyguladık. Bu amaçla radyasyon hasarı oluşturma modeli için deney hayvanları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, intraperitoneal yolla verilen ketamin, xylazine anestezisi altında yüzüstü pozisyonunda yerleştirilmiştir. Sıçanlar, 1 cm'lik bir bolus ve 0 ve 180 derecelik gantri açıları kullanılarak 10x 20 cm'lik bir alana ön ve arka alandan 6 MV'luk enerji ile izosentrik yöntemle ışınladı. Elekta Synergy (Elekta, Crawley, UK) model lineer hızlandırıcı(Linac) kullanıldı ve planlama sistemi CMS XiO (versiyon 13.2) ile ışınlama planlaması yapıldı. Baş boyun bölgesine tek fraksiyonda toplam 8 Gy eksternal iyonize radyasyon uygulanmıştır. Işınlamayı takiben 24 saat sonra hayvanlar yüksek doz anestezisi ile sakrifiye edilmiştir (Şekil 10).



Şekil 10.Baş boyun bölgesi ışınlanan ratlara ait planlama sistemindeki görüntüler. A: Axial B: Sagittal C: Coranal BT kesitinde 3 boyutlu doz görüntüleri. D-E: Beam's Eye View(BEW) görüntüleri F: Hedef volümün aldığı dozu gösteren doz-volüm histogramı(DVH)

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Sıçanlardan çıkarılan parotis dokuları 1.5 cm^3 hacminde parçalara ayrılarak tespit olması için %10'luk formaldehit solüsyonunda 36 saat boyunca fikse edildi. Bir sonraki aşamada rutin histopatolojik doku takip prosedürünü uygulama amacıyla parotis dokusuna ait doku örnekleri doku takip kasetlerine konularak doku takip cihazına (ThermoScientific™ Citadel 2000, İngiltere) yerleştirildi. Buradaki işlemlerde %50 (2 kez), %60, %70, %80, %96, %100 (2 kez)'lük etil alkol (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) serilerinde bekletilerek doku dehidrate edildi. Sonrasında ksilen (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) serileri ile dokuların şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. En son aşamada sıvılaştırılmış yumuşak ve sert parafinde (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) dokular bekletildi. Parafinde bekletme işleminin ardından parotis bezine ait dokular parafin bloklama cihazından (Leica EG 1150 H, Almanya) metal baz kalıplar kullanılarak doku gömme kasetlerine gömüldüler. Elde edilen parafin bloklardan Rotary mikrotom (Leica RM2255, Almanya) ile dokulardan 4-5 μm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen&Eozin ve Masson-Goldner trikrom boyama kiti (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) ile boyama cihazında (Leica ST5020, Almanya) ve apoptotik hücrelerin gösterilmesi için aktif Kaspaz-3 primer antikoru (Anti-Cleaved Caspase-3

antibody, ab2302, Birleşik Krallık) kullanılarak boyama cihazında (Leica Bond-Max, Avustralya) boyama gerçekleştirildi.

3.5.1. Hematoksilen ve Eozin Boyama Yöntemi

1. Deparafinizasyon işlemi 60°C sıcaklığa maruz bırakıldıktan sonra ksilen solüsyonunda bekletilerek tamamlandı.
2. Rehidratasyon işlemi için %100, %96, %90, %80, %70'lik etanol serilerinden geçirildikten sonra musluk suyuna tutulduktan sonra distile suda bekletildi.
3. Harris hematoksilen ile boyama işlemi gerçekleştirildi.
4. Ardından musluk suyunda tutuldu.
5. Sonrasında Eozin Y ile boyandı.
6. Musluk suyundan geçirildi.
7. %70, %80, %90, %100'lük etanol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi.
8. Ksilen serilerinde bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi.
9. Kesitlerin üst kısımları entellan lamel ile kapatıldı.

3.5.2. Masson-Goldner trikrom boyama yöntemi

1. Kesitler deparafinizasyon ve dehidratasyon işlemlerinden geçirildi.
2. Hematoksilen solüsyonu ile boyama işlemi başlatıldı.
3. Kesitler musluk suyu altında yıkandı.
4. %1'lik asetik asit maruziyeti sonrası Azophloxine solüsyonunda bekletildi.
5. %1'lik asetik asit solüsyonu maruziyetinden sonra Tungstophosphoric acid orange G solüsyonunda bekletildi.
6. %1'lik asetik asit solüsyonu maruziyeti sonrası Light green SF solüsyonunda bekletildi ve ardından tekrar %1'lik asetik asit solüsyonunda bekletildi.
7. %70, %96, %100 (2 kez) etanol serilerinden geçirilerek dehidratasyon sağlandı
8. Ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi.
9. Kesitler üzerine entellan lamel ile kapatıldı.

3.6. İmmunohistokimyasal (İHC) boyama yöntemi

İyonize radyasyon uygulaması sonrasında apoptotik asinüs epitel hücrelerini belirlemek için aktif Kaspaz-3 primer antikoru (Anti-Cleaved Caspase-3 antibody,

ab2302, Birleşik Krallık) kullandık. Bu kapsamda parotis bezine ait parafine gömülmüş bloklardan Rotary mikrotom (Leica RM2255, Almanya) ile dokulardan 1-3 µm kalınlığında alınan kesitler sırası ile;

1. Kesitler deparafinizasyon ve dehidratasyon işlemlerine tabi tutuldu.
2. BOND™ Epitope Retrieval ER1 Solüsyonu ile 20 dakika 100°C’de maruziyet gerçekleştirildi.
3. Peroxide block solüsyonunda 10 dakika bekletildi
4. Bond wash solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirildi.
5. Anti-Cleaved Caspase-3 antibody, ab2302, (1/200 dilüsyon oranı) ile 30 dakika inkübe edildi.
6. Bond wash solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirildi.
7. Post primer solüsyonuna 10 dakika maruz bırakıldı.
8. Bond wash solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirildi.
9. Polymer ile 10 dakika maruz bırakıldı.
10. Bond wash solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirildi.
11. DAB (3,3'-Diaminobenzidin) ile 10 dakika maruziyet ile pozitivite gösteren alanlar görünür hale getirildi.
12. Deiyonize su ile yıkama işlemi gerçekleştirildi.
13. Hematoksilen ile 10 dakika bekletildi.
14. Bond wash solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirildi.
15. Ardından kesitler üzerine entellan ile lamel kapatıldı.

3.7. Semi-Kantitatif analizler

H&E boyası ile boyanmış parotis dokusuna ait kesitleri histopatolojik açıdan incelemek için daha önceki iyonize radyasyon ile indüklenen parotis bezi doku hasarını ele alan çalışmalara uygun olarak Histopatolojik Hasar Skorlaması(HHS) Tablo 4’te gösterildiği gibi oluşturuldu(100–104). Her bir sıçana ait parotis bezi preparatında rastgele olarak seçilen 10 farklı alanda körleştirilmiş, birbirinden bağımsız iki farklı histopatolog tarafından semi-kantitatif analizler gerçekleştirildi. Histopatologlar çalışma gruplarını göremeyecek şekilde körleştirildi. Yine Kaspaz-3 pozitivitesi için her bir sıçana ait preparattan altı farklı alan, deney grupları bakımından körleştirilmiş iki histopatolog tarafından Tablo 5’te gösterildiği gibi analizleri yapıldı.

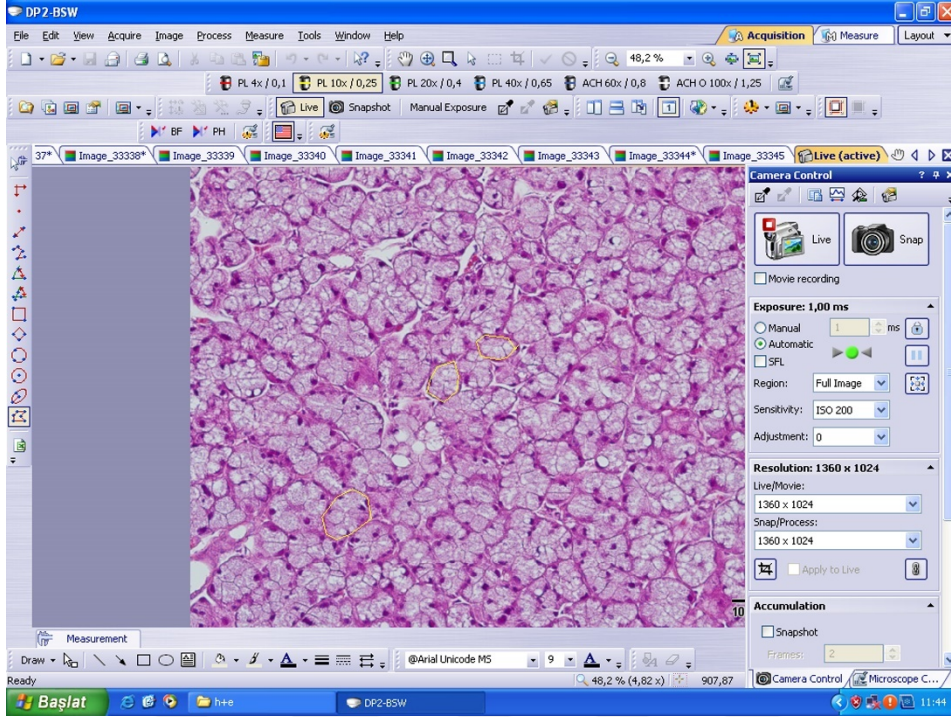
Tablo 4. Histopatolojik hasar skoru

Skor	Asinüs epitel hücrelerinde vakuolizasyon
0	Yok (%5 den az)
1	Az (%6-25 arası)
2	Orta (%26-50 arası)
3	Şiddetli (51%'den fazla)
	Duktal dilatasyon
0	Yok (%5 den az)
1	Az (%6-25 arası)
2	Orta (%26-50 arası)
3	Şiddetli (51%'den fazla)
	Vasküler konjesyon
0	Yok (%5 den az)
1	Az (%6-25 arası)
2	Orta (%26-50 arası)
3	Şiddetli (51%'den fazla)
	Fibrozis
0	Yok (%5 den az)
1	Az (%6-25 arası)
2	Orta (%26-50 arası)
3	Şiddetli (51%'den fazla)

Tablo 5. Semi-kantitatif analiz skora metodu

Skor	Yüzde
0	5%'den az
1	6-25% arası
2	26%-50% arası
3	50%'den fazla

H&E boyası ile boyanmış parotis dokusuna ait kesitlerde asinüs yüzey alanları Olympus DP2 (Olympus Corp.,Tokyo, Japonya) programının polyglonal probu ile her bir preparatta rastgele olarak seçilmiş altı farklı alanda ölçümler yapılmıştır(Resim 1).



Resim 1.Asinüslerin yüzey alanının ölçümünü gösteren kantitatif analiz ölçüm yönteminin temsili ışık mikroskobik görüntüsü.

3.8. Biyokimyasal Analiz

3.8.1. Doku homojenizasyonu

pH'sı 7,4 olan 20 mM 1L sodyum fosfat + 140 mM potasyum klorür homojenat solüsyonu hazırlandı(105). 0.1 gram doku üzerine 1 ml homojenizasyon çözeltisi eklenerek homojenizasyon sağlandı ve homojenatlar 4°C de 800 rpm hızında 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant ile glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) tayini yapıldı.

3.8.2. MDA tayini

Lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ölçümü, Ohkawa ve ark. yöntemine göre yapıldı(106). 200 µL doku süpernatantı; 50 µL 8.1% SDS (Sodyum dodesil sülfat); 375 µL % 20'lik asetik asit (v/v) pH 3.5; 375 µL % 0.8'lik thiobarbituric acid (TBA) ilave edildi. Karışım vortekslendi ardından 1 saat kaynar su banyosunda inkübasyonu sağlandı. İnkübasyon sonrasında 5 dk buzlu suda soğutularak 750 rpm hızında 10 dk santrifüj edildi. Meydana gelen pembe renk spektrofotometrede 532 nm'de okutuldu. Sonuçlar nmol/g doku olarak ifade edildi.

3.8.3. GSH tayini

Glutasyon ölçümü Ellman'ın metoduna göre yapıldı(107). 25 µL süpernatant üzerine 100 µL 3M Na₂HPO₄ ve 25 µL DTNB(5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)) ilave edildi (4mg DTNB %1'lik 10 mL sodyum sitrat çözeltisinde hazırlandı) ve hafif bir çalkalama sonrasında meydana gelen sarı renk spektrofotometrede 412 nm'de okutuldu. Sonuçlar; hazırlanan 1000 µM- 62,5 µM'lık redükte glutasyon standart grafiği ile belirlendi ve mmol/g doku olarak ifade edildi.

3.9. İstatiksel Analiz

Analizler sonucu elde edilen veriler SPSS 18.00 (IBM Corp. IL, Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Semi-kantitatif analizler sonucu elde edilen veriler medyan ve %25'lik ve %75'lik çeyreklik dilim aralıkları şeklinde hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıklar sırası ile Kruskal Wallis ve Dunnet T3 testleri ile değerlendirildi. Kantitatif analizler sonucu elde edilen veriler ise aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar ise One-Way ANOVA, Tukey testi kullanarak incelendi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubuna ait parotis bezi kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde normal yapıdaki asinüsler mevcuttu (Resim 2a-b;3a-b;Tablo 6; HHS 1(0-1)). İR grubuna ait parotis bezi kesitlerinde ise asinüs epitel hücrelerinde yaygın vakuolizasyonlar izlendi. Bununla beraber intersitisyel alanlarda yaygın vasküler konjesyonlar ve fibrozis saptadık (Resim 2c-d;3c-d; Tablo 6; HHS 7(7-8)). Bunun aksine, DEX 100 mg tedavi grubunda ise başta asinüs epitel hücrelerindeki vakuolizasyonlar olmak üzere vasküler konjesyon ve fibrozisin azaldığı saptadık (Resim 2e-f;3e-f; Tablo 6; HHS 2.5(1-3)). Benzer olarak DEX 200 mg tedavi grubunda tipik yapıdaki asinüs epitel hücreleri gözlemlenmekle beraber vasküler konjesyon ve fibrozisin İR grubuna kıyasla azaldığını saptadık (Resim 2g-h;3g-h; Tablo 6; HHS 1.5(1-2)). Benzer olarak AMI tedavi grubunda ise İR grubuna kıyasla asinüs epitel hücrelerindeki vakuolizasyonda, vasküler konjesyonda ve fibroziste azalma olduğunu gözlemledik (Resim 2i-j; 3i-j; Tablo 6; HHS 1(1-2)).

Tablo 6. Histopatolojik Hasar Skorlaması(HHS) sonuçları (median±%25-%75 çeyreklik dilimler arası).

Gruplar	Asinüs epitel hücrelerinde vakuolizasyon	Duktal dilatasyon	Vasküler konjesyon	Fibrozis	HHS
Kontrol	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	1(0-1)
İR	2.5(2-3) ^a	0(0-1)	2(2-3) ^a	2(2-2) ^d	7(7-8) ^a
İR+D100 mg	1(0-1) ^b	0(0-1)	1(0-1) ^b	0.5(0-1) ^e	2.5(1-3) ^c
İR+D200 mg	1(0-1) ^b	0(0-0)	0(0-1) ^c	0.5(0-1) ^f	1.5(1-2) ^c
İR+AMF	0.5(0-1) ^b	0(0-1)	0(0-1) ^b	0(0-1) ^g	1(1-2) ^a

^ap=0.000; Kontrol grubuna kıyasla,

^bp=0.001; İR grubuna kıyasla,

^cp=0.000; İR grubuna kıyasla,

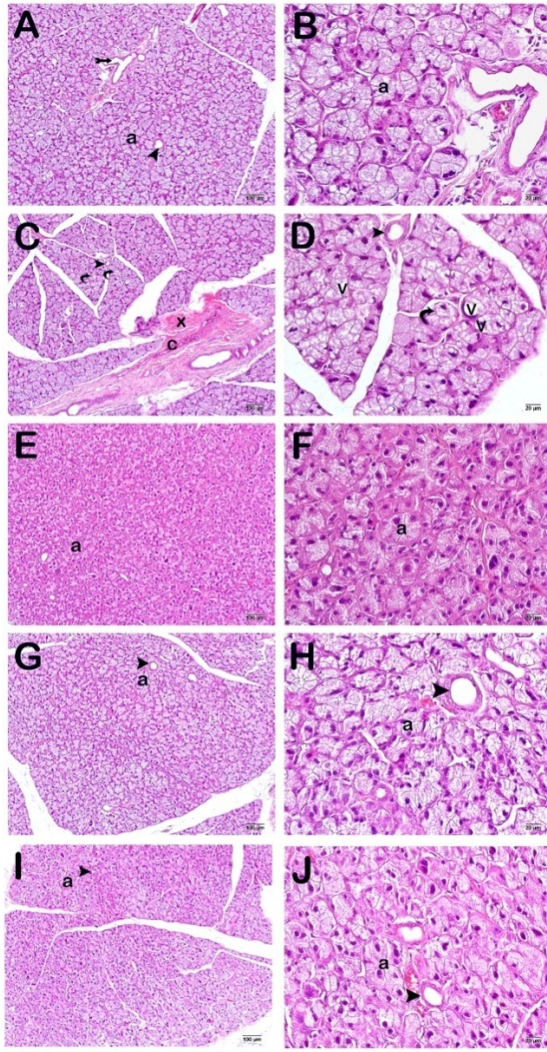
^dp=0.001; Kontrol grubuna kıyasla,

^ep=0.008; İR grubuna kıyasla,

^fp=0.003; İR grubuna kıyasla,

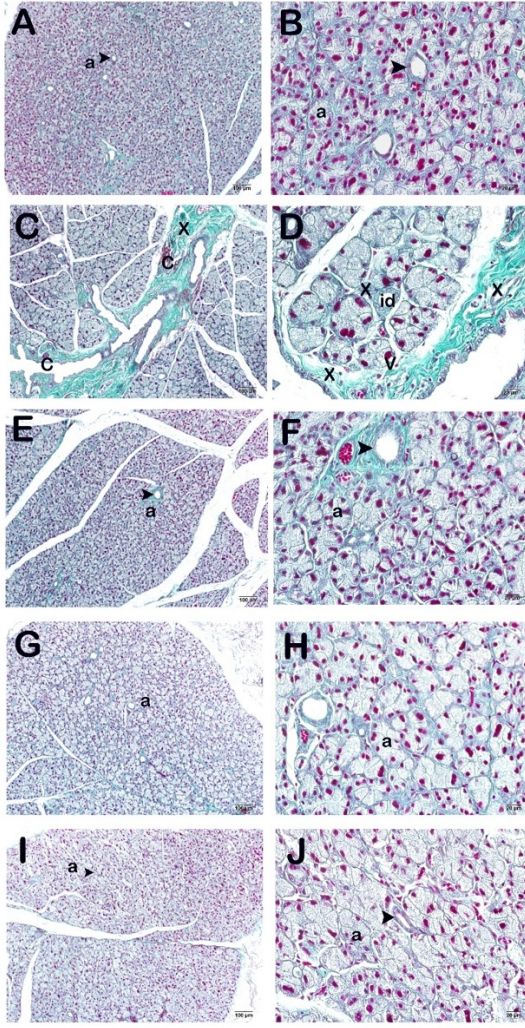
^gp=0.006; İR grubuna kıyasla,

Kruskal Wallis/Dunnet T3 testi



Resim 2.H&E boyası ile boyanmış parotis bezine ait kesitlerin ışık mikroskopik temsili görüntüsü.

A(x10)-B(x40):Kontrol grubuna ait parotis dokusu parotis bezi kesitlerinde asinüslerin (a), intralobüler (ok başı) ve interlobüler duktusları (kuyruklu ok) normal yapıda olduğu izlenmekte (HHS 1(0-1). **C(x10)-D(x40):**İR grubuna ait parotis dokusu kesitlerinde ise asinüs epitel hücrelerinde yaygın olarak vakuolizasyonlar izlenmekte (v). Bununla beraber yaygın vasküler konjesyon (c) ve interstisyel alanlarda fibrozis (x) gözlemlenmekte (HHS 7(7-8). **E(x10)-F(x40):**DEX 100 mg tedavi grubuna ait kesitlerde ise asinüs epitel hücrelerinde vakulizasyonların azaldığı gözlenmekte. Bununla beraber intersitisyel alanlarda fibrozisin azaldığı izlenmekte (HHS 2.5(1-3). **G(x10)-H(x40):**DEX 200 mg tedavi grubuna ait kesitlerde tipik yapıdaki asinüs epitel hücreleri ve partoıs bezi parankiması gözlenmekte (HHS 1.5(1-2). **I(x10)-J(x40):**AMF tedavi grubuna ait kesitlerde tipik yapıdaki asinüs epitel hücreleri ve partoıs bezi parankiması izlenmekte (HHS 1(1-2).



Resim 3.Masson Goldner Trichrom boyası ile boyanmış parotis bezine ait kesitlerin ışık mikroskopik temsili görüntüsü.

A(x10)-B(x40):Kontrol grubuna ait parotis dokusu parotis bezi kesitlerinde asinüslerin (a), intralobüler (ok başı) ve interlobüler duktusları (kuyruklu ok) normal yapıda olduğu izlenmekte (Fibrozis skoru 0(0-0). **C(x10)-D(x40):**İR grubuna ait parotis dokusu kesitlerinde ise vasküler konjesyon (c) ve interstisyel alanlarda fibrozis (x) izlenmekte (Fibrozis skoru 2(2-2). **E(x10)-F(x40):**DEX 100 mg tedavi grubuna ait kesitlerde ise interstisyel alanlarda fibrozisin azaldığı izlenmekte (Fibrozis skoru 0.5(0-1). **G(x10)-H(x40):** DEX 200 mg tedavi grubuna ait kesitlerde parotis bezinin interstisyel alanlarının tipik yapıda olduğu izlenmekte (Fibrozis skoru 1.5(1-2). **I(x10)-J(x40):**AMF tedavi grubuna ait kesitlerde tipik yapıdaki parotis bezi parankiması izlenmekte (Fibrozis skoru 0(0-1).

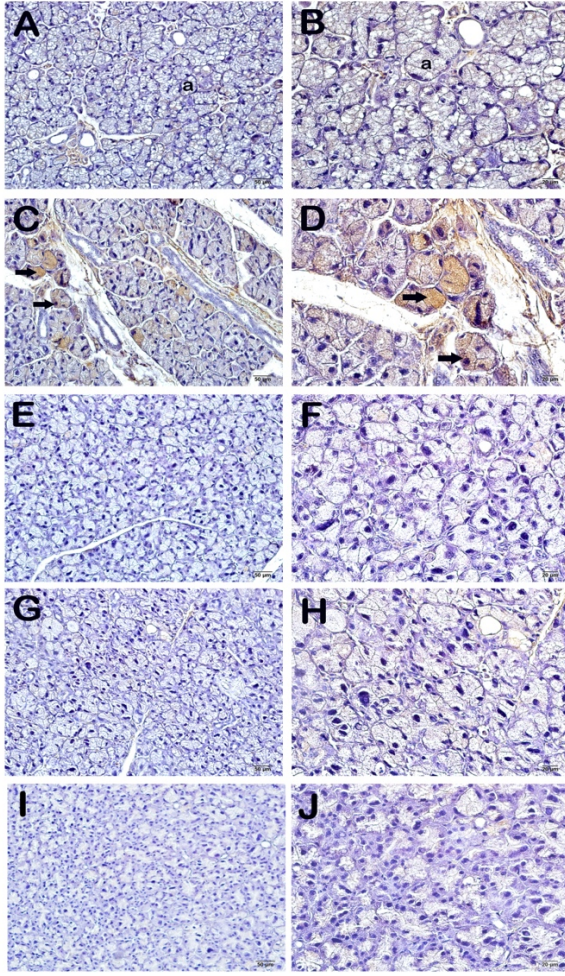
4.2. İmmunohistokimyasal (IHC) Bulgular

İR grubuna ait aktif Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilmiş parotis dokusu kesitlerinde Kaspaz-3 pozitivitesi gösteren apoptotik asinüs epitel hücreleri mevcuttu (Resim 4c-d; Tablo 7; Kaspaz-3 pozitivite skoru 2(2-2)). DEX 100 mg ve 200 mg tedavi

gruplarında ise İR grubuna kıyasla asinüs epitel hücrelerinde Kaspaz-3 pozitivitesinin anlamlı olarak azaldığını saptadık (Resim 4c-h; Tablo 7; sırası ile $p=0.008$; $p=0.003$). Benzer olarak AMF tedavi grubunda İR grubuna kıyasla Kaspaz-3 pozitivitesinde anlamlı olarak azalma gözledik (Resim 4c-d, ı-j; Tablo 7; $p=0.003$). Bununla beraber DEX 100 ve 200 mg tedavi grupları ile AMF grubu arasında herhangi bir fark saptamadık (Resim 4e-j; Tablo 7).

Tablo 7. Semi-kantitatif Sonuçları (medyan $\pm$ %25-%75 çeyreklik dilimler arası).

Grup	Kaspaz-3 pozitivitesi
Kontrol	0(0-0)
İR	2(2-2) ^a
İR+DEX 100mg	0.5(0-1) ^b
İR+DEX 200mg	0(0-1) ^c
İR+AMF	0(0-1) ^c
^a $p=0.001$; Kontrol grubuna kıyasla, ^b $p=0.008$; İR grubuna kıyasla, ^c $p=0.003$; İR grubuna kıyasla,	
Kruskal Wallis/Dunnet T3 testi	



Resim 4. Aktif Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilmiş parotis bezine ait kesitlerin ışık mikroskopik temsili görüntüsü.

A(x20)-B(x40):Kontrol grubuna ait parotis dokusu parotis bezi kesitlerinde asinüs epitel hücrelerinin normal yapıda olduğu izlenmekte (Kaspaz-3 pozitivite skoru 0(0-0)). **C(x20)-D(x40):**İR grubuna ait parotis dokusu kesitlerinde ise aktif Kaspaz-3 pozitivitesi gösteren apoptotik asinüs epitel hücreleri gözlemlenmekte (Kaspaz-3 pozitivite skoru 2(2-2)). **E(x20)-F(x40):**DEX 100 mg tedavi grubuna ait kesitlerde ise asinüs epitel hücrelerinde Kaspaz-3 pozitivitesinin azaldığı izlenmekte (Kaspaz-3 pozitivite skoru skoru 0.5(0-1)). **G(x20)-H(x40):**DEX 200 mg tedavi grubuna ait kesitlerde parotis bezi asinüs epitel hücrelerinin tipik yapıda olduğu gözlenmekte (Kaspaz-3 pozitivite skoru skoru 0(0-1)). **I(x20)-J(x40):**AMF tedavi grubuna ait kesitlerinde asinüs epitel hücrelerinin tipik yapıda olduğu gözlenmekte (Kaspaz-3 pozitivite skoru skoru 0(0-1)).

4.3. Kantitatif Bulgular

İR grubunda asinüslerin yüzey alanının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığını saptadık (Resim 2a-d; Tablo 8; $p=0.000$). Bunların aksine, DEX 100 mg ve 200 mg tedavi gruplarında asinüs yüzey alanlarının İR grubuna kıyasla anlamlı olarak

korunduğunu gözlemledik (Resim 2c-h;Tablo 8; p=0.000). Benzer olarak AMF tedavi grubunda da asinüs yüzey alanlarının İR grubuna kıyasla anlamlı olarak korunduğunu saptadık (Resim 2c-d, ı-j; Tablo 8; p=0.000). DEX 100mg ve 200 mg tedavi grupları ile AMF tedavi grubu arasında asinüs yüzey alanları arasında istatistiksel anlamda herhangi bir fark yoktu (Resim e-j; Tablo 8).

Tablo 8. Kantitatif Sonuçları (Aritmetik ortalama±Standart sapma).

Grup	Asinüs yüzey alanı (μm^2)
Kontrol	7092.20±1812.38
İR	1563.96±388.64 ^a
İR+DEX 100mg	3949.33±1009.07 ^b
İR+DEX 200mg	3447.14±1360.95 ^b
İR+AMF	3758.45±1008.02 ^b
^a p=0.000; Kontrol grubuna kıyasla, ^b p=0.000; İR grubuna kıyasla,	
One-Way ANOVA/Tukey testi	

4.4. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmamızdaki tüm gruplara ait doku örneklerinde MDA ve GSH konsantrasyonları ölçülmüştür. Elde edilen bulgular aşağıdaki Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Sağ parotis dokusuna ait MDA ve GSH seviyeleri.

Grup	MDA	GSH
Kontrol	13,10±1,29	7,89±1,85
İR	19,04±3,78 ^a	5,65±1,14
İR+DEX 100mg	13,02±2,27 ^c	7,86±1,18
İR+DEX 200mg	15,56±1,95	8,57±1,92
İR+AMF	15,26±2,75 ^{b,d}	10,66±2,13 ^{e,f,g}

^ap=0.002; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^bp=0.028; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^cp=0.002; İR grubu ile karşılaştırıldığında

^dp=0.025;İR+D100 ile karşılaştırıldığında

^ep=0.017; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^fp=0.001; İR grubu ile karşılaştırıldığında

^gp=0.000; İR+D100 ile karşılaştırıldığında

Oneway/Tukey Test

5. TARTIŞMA

Kanser tedavisinde en sık başvuru yöntemlerinden biri olan radyoterapide esas hedef, tümörlü dokuyu ortadan kaldırırken normal dokularda minimum hasar oluşturulmasıdır. Ancak iyonize radyasyon, tümörlü dokuyu tahrip ederken normal doku hasarına bağlı olarak uzun süreli veya kalıcı yan etkilere neden olabilmektedir.

Baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi uygulandıktan sonra en sık gözlenen yan etkilerden biri radyoterapi alanına giren tükürük bezlerinin etkilenmesine bağlı gelişen ağız kuruluğudur. Ağız kuruluğu RT alanına giren tükürük bezlerinin aldığı doza göre değişmektedir. Tükürük bezlerinin RT'den etkilenmesine bağlı olarak tükürük miktarı azalmakta ve etkilenimle orantılı ağız kuruluğu kaçınılmaz hale gelmektedir(71,72,108, 109).

Diğer sık görülen yan etkilerden biri de oral mukozittir. Mukozit, RT ile tedavi edilen baş boyun bölgesi kanserli hastaların hemen hepsinde, hematopoetik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık olarak % 75'inde ve KT alan hastaların yaklaşık olarak % 40'ında meydana gelmektedir(110–112).

Baş boyun kanseri nedeniyle RT alan hastalarda en sık görülen bu yan etkiler sadece hayat kalitesini bozmakla kalmayıp; beslenme problemlerine, genel durumun bozulmasına ve tedavilerinin aksamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, normal doku hasarını en aza indirmek amacıyla, ışınlama sırasında kullanılacak radyoprotektörlerin rolü önem kazanmaktadır.

Amifostin radyoprotektör özelliği kabul görmüş, FDA onayı bulunan tek ajandır(94). Birçok ajanın amifostin ile radyoprotektör özelliklerini karşılaştıran çalışmalar bulunmakla birlikte rutin kullanıma giren başka bir radyoprotektör bulunmamaktadır. Son dönemde dexmedetomidinin oksidatif stresi azaltıcı, hücre koruyucu özellikleri ile yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte, iki ajanının etkinliğini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Radyoterapiye bağlı olarak parotis dokusu hasarını histopatolojik ele alan önceki çalışmalara bakıldığında asinüs epitel hücrelerinde vakuolizasyon, duktal dilatasyon, vasküler konjesyon, fibrozis gibi çeşitli doku hasarı bulguları izlenmiştir(100–104). Abedi ve arkadaşları 15 Gy tek doz radyasyon alan ratların tükürük bezi fonksiyonları

sintigrafik olarak değerlendirilmiş, RT’de kullanılan iyonize radyasyonun tükürük bezlerinde hasara neden olduğunu tespit etmişlerdir (113). Abedi ve arkadaşları bir başka çalışmalarında radyasyona bağlı tükürük bezi epitelinde vakuolizasyon, epitel hücrelerinde lizis, duktal dilatasyon, vasküler konjesyon ve intersitisyel alanlarda fibrozise neden olduğunu tespit etmişlerdir(103). Çalışmamızda da benzer olarak vakuolizasyon, duktal dilatasyon, vasküler konjesyon, fibrozis gibi doku hasarı bulgularını gözlemledik.

RT’de kullanılan iyonizan radyasyonun tükürük bezlerinde neden olduğu hasar mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber iyonizan radyasyonun hücrelerde serbest oksijen radikallerinin üretimini artırarak lipid peroksidasyonuna neden olup oksidatif stresi indüklediği bildirilmiştir(102,113,114).

Oksidatif stresin sonuçlarından biri de, oksidatif stresin meydana geldiği hücre, doku ve organların hasar görmesidir. Uzun süredir serbest radikallerin veya ROT’un hücre membranının büyük bölümünü oluşturan lipidlere doğrudan zarar verebileceği bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu, oksidanların doymamış yağ asitlerinin yan zincirdeki bir metilen karbonundan bir hidrojen atomunu çıkarıp lipitlere oksijen eklenmesiyle lipit peroksit radikalleri ve hidroperoksitlerine dönüşmesi olarak tarif edilebilir. MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile kolay reaksiyonu nedeniyle, doğmamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır(114).

Glutasyon (GSH); glisin, sistein ve glutamattan sentezlenen bir tripeptittir. Sülfidril grupları GSH’ı reaktif yapar. GSH sitoplazmada, çekirdeklerde ve mitokondride bol miktarda bulunur. Çekirdekteki GSH, DNA onarımı ve gen ekspresyonu için kritik proteinlerin sülfhidrillerinin redoks durumunu korur. DNA sentezi ve onarımı, hücresel metabolik fonksiyonlar, toksik maddelerin etkisiz hale getirilmesi ve serbest radikallerin neden olduğu hasarın önlenmesinde rol oynar(115).

İyonize radyasyonun ROT üreterek oksidatif stresi indüklediği bilinmektedir. Bu reaktif oluşumlar daha sonra fonksiyonel hasara neden olabilir veya hücreleri öldürebilir. Birçok alışma, radyasyona bağlı hücre ölümünün hem apoptozu hem de nekrozu içerdiniğini göstermiştir. Antioksidanların iyonize radyasyona maruz kalan hücreleri koruduğuna inanılmaktadır(65).

Sıçanlar üzerine yapılan bir çalışmada beş gün tüm vücut 6,6 Gy/gün gama ışınına maruz bırakıldıktan on gün sonra sakrifiye edildiğinde parotis dokusu GSH ve MDA seviyeleri radyoterapi grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur(102). Yapılan bir çalışmada, 6 Gy tek doz tüm vücut gama ışınına maruz bırakılan ratlar 24 saat sonra sakrifiye edilmiştir. Oksidatif stres değerlendirmede kullanılan MDA seviyesinin ışınlanmış beyin homojenatlarında kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu saptanmıştır(116). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada 6 Gy iyonize radyasyon uygulanmış, 1 ve 7 gün sonra beyin dokularında MDA ve GSH tayini yapılmıştır. MDA sonuçları bu çalışmadaki sonuçlara benzer olarak ışınlanan grupta artış göstermektedir. GSH seviyesi radyoterapi alan grupta daha düşük çıkmıştır(117). El-Maraghi ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada tek doz 6 Gy tüm vücut ışınlanmasından 1, 2 ve 3. hafta sonra bir önceki çalışmayla benzer olarak MDA seviyelerinde artış, GSH seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir(118). Cui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erkek farelerin 8,5 Gy doz tüm vücut ışınına maruz bırakılmasından 1 gün sonra MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu belirtilmiştir(119). Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uygulanan doza paralel olarak MDA seviyelerinde ışınlanan gruplarda artış ve GSH konsantrasyonlarında kontrol grubuna kıyasla azalma saptanmıştır(120). Liping Xu ve arkadaşları farelerde radyasyona bağlı oluşan tükürük bezi hasarını ele alan çalışmalarında iyonizan radyasyonun tükürük bezinde MDA seviyelerini arttırdığını ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerini düşürdüğünü bildirmişlerdir (121). Yine, Karaer ve arkadaşları ratlarda radyasyonun tükürük bezleri üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, radyasyon alan ratlarda MDA seviyelerinin arttığını, GSH ve katalaz aktivitelerinin azaldığını raporlamışlardır (102). Bizim çalışmamızda benzer olarak İR uygulaması sonucunda parotis bezi dokusunda MDA seviyesini artırdığını, GSH seviyesinin azaldığını saptadık.

Günümüzde yapılan çalışmalarda tükürük bezlerinin ışınlanması, asiner hücrelerinde apoptozise neden olduğu raporlanmıştır(109-111). Paardekooper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, radyasyona bağlı apoptoz ölçülmüş ve çok çeşitli dozlarla (2.5-25 Gy) tedaviden altı saat sonra % 2-3 apoptotik hücre rapor edilmiştir(122). Bu çalışmada apoptozun boyutu doza bağlı değildi ve yazarlar apoptozun büyüklüğünün önemli fonksiyon kaybını açıklayamayacağı sonucuna varmışlardır(122). Fakat literatürdeki diğer çalışmalarda radyasyona bağlı apoptoz, aktif kaspaz-3'e karşı immünohistokimya

kullanılarak anlamlı düzeyde farelerin parotis bezlerinde doza bağımlıdır(123,124). Radyasyona bağlı apoptozun, tükürük bezinin genel fizyolojik fonksiyonu ile ilgisi henüz aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda da benzer olarak tek doz 8 Gy X-ray ışınlaması ile parotis bezi asiner epitel hücrelerinde apoptozisin arttığını, tedavi gruplarında ise apoptozisin azaldığını gözlemledik.

Seçici ve güçlü adrenerjik alfa-2 reseptör agonisti olan dexmedetomidinin, 1999 yılında FDA tarafından yoğun bakım ünitelerinde sedatif, analjezik ve sempatolitik olarak kullanımını onaylamıştır(21,22). Son dönemde literatürde dexmedetomidinin oksidatif stresi azaltıcı, hücre koruyucu özellikleri ile yapılmış çalışmaların sayısı artmaktadır(124-128). Antioksidan ajanlar, endojen antioksidan savunma sistemine katkıda bulunarak, ROT üretimini azaltabilir ve yararlı enzim ve antioksidan türlerin seviyelerini artırabilir. Deksmetomidin, şu anda bir sedoanaljezi ajanı olarak kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde ve çeşitli cerrahi, endoskopik ve radyolojik prosedürler sırasında hastalara sıklıkla uygulanır. Benzer şekilde, radyoterapi sırasında bir sedoanaljezi ajanı olarak kullanılabilir. Deksmetomidinin hem insanlarda hem de hayvanlarda in vitro ve in vivo oksidatif strese karşı güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi akciğer(126), karaciğer(127), böbrek(128), iskelet kası(129) ve plazma(125) gibi çeşitli organlarda gösterilmiştir.

Çalışmamız, deksmedetomidinin tükürük bezleri üzerine radyoterapinin neden olduğu oksidatif strese karşı koruyucu etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda, önceki çalışmalarla(116–120) uyumlu olarak, iyonize radyasyonun MDA gibi oksidatif metabolitleri artırarak ve GSH gibi antioksidan savunma mekanizmalarını azaltarak oksidatif strese neden olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte, deksmedetomidinin iyonize radyasyonun neden olduğu oksidatif strese karşı önemli bir koruma sağladığını tespit ettik. Bu koruma muhtemelen, deksmedetomidinin hücrelerdeki oksidatif tür seviyelerini azaltabilecek antioksidan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, deksmedetomidinin radyoterapi verilecek hastalara kullanılması, deksmedetomidinin sedasyon ve analjezi yapıcı etkilerinin yanı sıra radyoterapinin yıkıcı etkilerini de iyileştirebilir.

Deksmedetomidinin ROT üretimini azaltarak oksidatif stresi inhibe ettiği; antiinflamatuvar özelliklerinin yanında ROT üretimine bağlı DNA hasarını azalttığı ve anti-apoptotik etki gösterdiği bildirilmiştir. Anti-apoptotik etkisini; anti-apoptotik protein olan Bcl-2'nin ekspresyonunu regüle ederek, proapoptotik protein olan Bax ekspresyonunu inhibe ederek, sitokrom C'nin sitozol içerisine salınmasını azaltarak ve proapoptotik kaspaz 3 ve 9 aktivasyonlarını azaltarak gösterdiği bildirilmiştir(126,130). Benzer olarak çalışmamızda X-ray radyasyon sonucu parotis dokusunda gözlemlenen kaspaz-3 pozitivitesini azaltarak asinüs epitel hücrelerinde apoptozu engellediğini gözlemledik.

Çalışmamız, deksmedetomidinin tükürük bezleri üzerine radyoterapinin neden olduğu oksidatif strese karşı koruyucu etkilerini araştıran ilk çalışma olmakla beraber çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak oksidatif stresi önlemedeki zorluklardan biri, deksmedetomidinin antioksidan ajan dozunun belirlenmesidir. Örneğin, Hoffman ve arkadaşları geçici serebral iskemi oluşturulan sıçan modelinde deksmedetomidinin koruyucu etkilerini değerlendirmiştir(90). Sıçanlara iskemiden önce 10 µg/kg veya 100 µg/kg deksmedetomidin uygulandı ve deksmedetomidinin doza bağlı bir şekilde plazma katekolamin düzeylerini düşürdüğünü buldular. Yine, Kutanis ve arkadaşları iyonize radyasyon ile oksidatif hasar oluşturulan sıçan modelinde dexmedetomidinin koruyucu etkilerini değerlendirmiştir(131). Sıçanlara ışınlamadan önce 100 µg/kg ve 200 µg/kg deksmedetomidin uygulandı. İki grup arasında oksidan türler ve antioksidan enzim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Önceki çalışmalarda koruyucu etki, farklı dozlarda deksmedetomidin kullanılarak araştırılmıştır. Uygulamada, daha düşük dozlar oksidatif hasara karşı koruma sağlamazken, daha yüksek dozlar hemo-dinamik yan etkilere neden olabilir; bu nedenle doz etkileri konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oksidatif stresi önlemeye yönelik bir diğer zorluk ilaç uygulama süresidir. Önceki çalışmalarda, deksmedetomidin ya oksidatif stres öncesinde(130) ya da işlem sırasında(128) uygulanmıştır. İdeal olarak, amifostinin rutin uygulamasında olduğu gibi deksmedetomidinin de radyoterapiden önce oksidatif strese karşı koruyucu etkisini en üst düzeye çıkarmak için aynı şekilde uygulanmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda ışınlama öncesi sıçanlara deksmedetomidin uyguladık.

Çalışmamızdaki kısıtlamalar; biyobelirteçleri ve histopatolojik parametreleri ışınlama sonrası 24 saatlik zaman noktasında inceledik. İyonize radyasyonun zararlı etkilerinin bir kısmı daha sonra ortaya çıkabilir. Gelecekteki çalışmalar dexmedetomidinin radyasyona karşı sağladığı koruyucu etkilerin kapsamını ve süresini belirlemek için daha sonraki zaman noktalarını içerebilir.

Sonuç olarak, radyoterapi, antioksidan enzim düzeylerini azaltan ve zararlı metabolitler oluşturan oksidatif strese neden olabilir. Deksmetomidin, oksidatif hasarı önlemek için ümit verici bir antioksidan ajan olabilir. Bunun yanında çalışmamız antioksidan protein ve enzimler ya da mitokondrial kalsiyum seviyesini ele alan çalışmalar ile desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

Literatüre göre ilk defa yapılan bu çalışmada, sıçanlarda dexmedetomidinin farklı iki dozu amifostin ile karşılaştırılmıştır. Baş-boyun bölgesine tek doz (8 Gy) X-ray radyasyon uygulanmış ve tükürük bezleri üzerindeki koruyucu etkinliği araştırılmıştır. Sıçanların hepsi çalışmayı sorunsuz olarak tamamlamış ve aşağıdaki sonuçlar tespit edilmiştir.

- 1 İR grubunda kontrol grubuna kıyasla histopatolojik değişiklikler saptanmış ve tedavi gruplarında bu durumun azaldığı tespit edilmiştir.
- 2 İR grubunda kontrol grubuna kıyasla Kaspaz-3 pozitivitesi anlamlı derecede artmış tedavi gruplarında bu durum azalmıştır.
- 3 MDA seviyesi kontrol grubuna kıyasla İR grubunda artmış, İR+D100 grubunda anlamlı derecede azalmış, İR+AMF grubunda anlamlı derecede azalmış, İR+D200 grubunda radyoterapi grubuyla anlamlı fark saptanmamıştır.
- 4 GSH seviyeleri kontrol grubuna kıyasla İR ve İR+D100 gruplarında azalmış, İR+D200 ve İR+AMF gruplarında seviyeleri artmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. Ocak 2019;69(1):7-34.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, vd. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, vd. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Mart 2018;100(3):606-17.
5. Schwartz DL, Sosa A, Chun SG, Ding C, Xie X-J, Nedzi LA, vd. SBRT for early-stage glottic larynx cancer—Initial clinical outcomes from a phase I clinical trial. Vargo JA, editör. *PLoS ONE*. 02 Mart 2017;12(3):e0172055.
6. Şen M, Karakaya E, Demiral AN. Baş Boyun Kanserinde Radyoterapi. İçinde: Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 3. bs Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 1053-76.
7. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. Mart 2007;103:S66.e1-S66.e19.
8. de Castro G, Federico MHH. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Current opinion in oncology*. Mayıs 2006;18(3):266-70.
9. Lin L-C, Que J, Lin K-L, Leung HW-C, Lu C-L, Chang C-H. Effects of Zinc Supplementation on Clinical Outcomes in Patients Receiving Radiotherapy for Head and Neck Cancers: A Double-Blinded Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Şubat 2008;70(2):368-73.
10. Kouvaris JR, Kouloulas VE, Vlahos LJ. Amifostine: The First Selective-Target and Broad-Spectrum Radioprotector. *The Oncologist*. 01 Haziran 2007;12(6):738-47.
11. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, vd. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *International Journal of Radiation Oncology *Biography*Physics*. 15 Kasım 2005;63(4):985-90.
12. Vujaskovic Z, Thrasher BA, Jackson IL, Brizel MB, Brizel DM. Radioprotective Effects of Amifostine on Acute and Chronic Esophageal Injury in Rodents.

International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics. Ekim 2007;69(2):534-40.

13. Ozsahin M, Betz M, Matzinger O, Bron L, Luthi F, Pasche P, vd. Feasibility and Efficacy of Subcutaneous Amifostine Therapy in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Curative Accelerated Concomitant-Boost Radiation Therapy. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 01 Şubat 2006;132(2):141.
14. Engin K, Erişen L. Baş Boyun Kanseri. 1. bs. Bursa: Nobel Tıp Kitabevi; 2003. 10-35 s.
15. Wasserman TH, Brizel DM. The role of amifostine as a radioprotector. Oncology (Williston Park, NY). Ekim 2001;15(10):1349-54; discussion 1357-1360.
16. Vasin MV. Comments on the mechanisms of action of radiation protective agents: basis components and their polyvalence. SpringerPlus [Internet]. 2014 [a.yer 20 Eylül 2019];3. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4132458/>
17. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, vd. Subcutaneous Administration of Amifostine During Fractionated Radiotherapy: A Randomized Phase II Study. JCO. 11 Haziran 2000;18(11):2226-33.
18. Münter MW, Hoffner S, Hof H, Herfarth KK, Haberkorn U, Rudat V, vd. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: Comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine. International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics. 01 Mart 2007;67(3):651-9.
19. Law A, Kennedy T, Pellitteri P, Wood C, Christie D, Yumen O. Efficacy and Safety of Subcutaneous Amifostine in Minimizing Radiation-Induced Toxicities in Patients Receiving Combined-Modality Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics. 01 Aralık 2007;69(5):1361-8.
20. Uzal C, Durmus-Altun G, Caloglu M, Ergülen A, Altaner S, Yigitbasi NO. The protective effect of amifostine on radiation-induced acute pulmonary toxicity: Detection by ^{99m}Tc-DTPA transalveolar clearances. International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics. 01 Ekim 2004;60(2):564-9.
21. Precedex. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 1–13 (1999). [İnternet]. [a.yer 18 Kasım 2019]. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/210381bl.pdf
22. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. Anesthesiol Clin. Haziran 2017;35(2):233-45.

23. Kocoglu H, Karaaslan K, Gonca E, Bozdogan O, Gulcu N. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Current Therapeutic Research*. 01 Nisan 2008;69(2):150-8.
24. Okada H, Kurita T, Mochizuki T, Morita K, Sato S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation*. 01 Eylül 2007;74(3):538-45.
25. Si Y-N, Bao H-G, Xu L, Wang X-L, Shen Y, Wang J-S, vd. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Temmuz 2014;18(13):1843-51.
26. Arslan M, Çomu FM, Küçük A, Öztürk L, Yaylak F. Dexmedetomidine protects against lipid peroxidation and erythrocyte deformability alterations in experimental hepatic ischemia reperfusion injury. *Libyan Journal of Medicine*. 01 Ocak 2012;7(1):18185.
27. Han C, Ding W, Jiang W, Chen Y, Hang D, Gu D, vd. A comparison of the effects of midazolam, propofol and dexmedetomidine on the antioxidant system: A randomized trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 01 Haziran 2015;9(6):2293-8.
28. Karagöz T, Korkmaz H. Baş-Boyun Kanserlerine Genel Yaklaşım ve Yeni Tedavi Modaliteleri. İçinde: Önerci M, editör. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. s. 56-70.
29. Flint PW, Haughey BH, Niparko JK, Richardson MA, Lund VJ, Robbins KT, vd. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery E-Book: Head and Neck Surgery, 3-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2010. 1154 s.
30. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 01 Mart 2013;132(5):1133-45.
31. Lambert R, Sauvaet C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Ağustos 2011;23(8):633-41.
32. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. Temmuz 2015;24(3):379-96.
33. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, vd. 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*. 16 Mayıs 2007;99(10):777-89.
34. Lehmann W, Raymond L, Faggiano F, Sancho-Garnier H, Blanchet F, Moral AD, vd. Cancer of the Endolarynx, Epilarynx and Hypopharynx in South-Western Europe: Assessment of Tumoral Origin and Risk Factors. *Bearing of Basic Research on Clinical Otolaryngology*. 1991;46:145-56.

35. Wahlberg PCG, Andersson KEH, Biörklund AT, Möller TR. Carcinoma of the hypopharynx: Analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head & Neck*. 1998;20(8):714-9.
36. Aydoğan B. Larinks Kanseri. İçinde: Önerci M, editör. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. s. 91-124.
37. Keskin G. Nazofarenks Tümörleri. İçinde: Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 968-73.
38. İmre A, Pınar E, Öncel İS. Burun ve Paranasal Sinüs Tümörleri. İçinde: Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 713-36.
39. Çaylaklı F. Oral Kavite Kanseri. İçinde: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 913-41.
40. İkiz AÖ. Tükrük Bezleri ve Hastalıkları. İçinde: Önerci M, editör. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. s. 176-88.
41. Cabeçadas J, Martinez D, Andreasen S, Mikkelsen LH, Molina-Urra R, Hall D, vd. Lymphomas of the head and neck region: an update. *Virchows Arch*. Haziran 2019;474(6):649-65.
42. Makary RF, Gopinath A, Markiewicz MR, Fernandes R. Margin Analysis: Sarcoma of the Head and Neck. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. Ağustos 2017;29(3):355-66.
43. Moore Keith L, Dalley Arthur F. *Clinically Oriented Anatomy*. 5. Edition. Lipincott Williams& Wilkins; 2006. 1102-1106 s.
44. Gökcan MK. Orofarenks ve Hipofarenks Hastalıkları. İçinde: Önerci M, editör. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. s. 147-65.
45. Tatar Ç. E. Larinks Benign Hastalıkları. İçinde: Önerci M, editör. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. s. 71-80.
46. Holsinger FC, Bui DT. *Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands*. İçinde: Myers EN, Ferris RL, editörler. *Salivary Gland Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007. s. 1-16.
47. Tokgöz SA, Yılmaz O. Tükrük Bezi Enfeksiyonları. İçinde: Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 827-47.

48. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editörler. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. 648 s.
49. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. Temmuz 2017;18(7):40.
50. Süslü N. Nazofarenks Hastalıkları ve Kanseri. İçinde: Önerci M, editör. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları / Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. s. 169-74.
51. Wei WI, Ho WK, Cheng ACK, Wu X, Li GKH, Nicholls J, vd. Management of Extensive Cervical Nodal Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma After Radiotherapy: A Clinicopathological Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 01 Aralık 2001;127(12):1457-62.
52. Büyükatalay Ç, Beton S. Orofarenks Kanseri. İçinde: Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 943-60.
53. Erkal HŞ, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and Metachronous Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck Mucosal Sites. *JCO*. Mart 2001;19(5):1358-62.
54. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? *Cancer*. 2001;92(12):3012-29.
55. Goldenberg D, Golz A, Fradis M, Mârtu D, Netzer A, Joachims HZ. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of 291 cases. *Ear Nose Throat J*. Nisan 2001;80(4):272-7.
56. Beyzadeoğlu M, Özyiğit G, Ebruli C. Head and Neck Cancers. İçinde: Basic Radiation Oncology. 1. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. s. 205-94.
57. Sreebny LM. Salivary flow in health and disease. *Compend Suppl*. 1989;(13):S461-469.
58. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 Mart 1995;31(5):1141-64.
59. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *European Journal of Cancer*. 01 Şubat 1992;28(2):457-62.
60. Alican İ. Sindirim Kanalının Salgı Fonksiyonları. İçinde: Çavuşoğlu H, editör. Tıbbi Fizyoloji. 10. bs Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. s. 738-53.
61. McKinley M, O'Loughlin VD. Digestive System. İçinde: McGraw-Hill, editör. Human Anatomy. 2. New York; 2008. s. 780.

62. Beyzadeoğlu M, Özyiğit G, Ebruli C. Radiation Physics. İçinde: Basic Radiation Oncology. 1. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. s. 1-37.
63. Beyzadeoğlu M, Özyiğit G, Ebruli C. Clinical Radiation Oncology. İçinde: Basic Radiation Oncology. 1. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. s. 145-73.
64. Torres Royo L, Antelo Redondo G, Árquez Pianetta M, Arenas Prat M. Low-Dose radiation therapy for benign pathologies. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 01 Mart 2020;25(2):250-4.
65. Hur W, Yoon SK. Molecular Pathogenesis of Radiation-Induced Cell Toxicity in Stem Cells. International Journal of Molecular Sciences. Aralık 2017;18(12):2749.
66. Eroğlu C. Radyoterapinin Biyolojik Temelleri. İçinde: Bilge H, Gökçe ŞÇ, Özyiğit G, Yıldız OG, editörler. Temel ve Klinik Radyoterapi. 1. bs İzmir: Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayınları; 2013. s. 13-7.
67. Atasoy BM. Radyasyona Bağlı Normal Doku Hasarı ve Klinik Bulgular. İçinde: Bilge H, Gökçe ŞÇ, Özyiğit G, Yıldız OG, editörler. Temel ve Klinik Radyoterapi. 1. İzmir: Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayınları; 2013. s. 31-7.
68. admin. Xerostomia [Internet]. The Oral Cancer Foundation. [a.yer 24 Ekim 2020]. Erişim adresi: <https://oralcancerfoundation.org/complications/xerostomia/>
69. Bergonie J, Speder E. Sur quelques formes de reactions precoces après des irradiations Röntgen. Arch Electric Med. 1911;(19):241-51.
70. Radfar L, Sirois DA. Structural and functional injury in minipig salivary glands following fractionated exposure to 70 Gy of ionizing radiation: an animal model for human radiation-induced salivary gland injury. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. Eylül 2003;96(3):267-74.
71. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. Aralık 2001;61(3):271-4.
72. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. Ekim 1999;45(3):577-87.
73. Sonis ST. Oral Mucositis in Head and Neck Cancer: Risk, Biology, and Management. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2013;33:e236-40.
74. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, vd. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer. Temmuz 2013;21(7):2075-83.

75. Nomura M, Kamata M, Kojima H, Hayashi K, Sawada S. Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. *Ann Oncol*. Nisan 2013;24(4):1062-6.
76. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [Internet]. [a.yer 03 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.yumpu.com/en/document/read/6678969/common-terminology-criteria-for-adverse-events-v30-ctcae>
77. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. Ekim 2007;5(9 Suppl 4):3-11.
78. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol*. Ekim 2007;5(9 Suppl 4):13-21.
79. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, vd. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 01 Mart 2007;109(5):820-31.
80. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, vd. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 01 Mayıs 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
81. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, vd. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 20 Mart 2008;26(9):1519-25.
82. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, Outcomes, and Costs of Radiation-Induced Oral Mucositis Among Patients With Head-and-Neck Malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 15 Temmuz 2007;68(4):1110-20.
83. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, vd. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*. 01 Mart 2003;66(3):253-62.
84. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. Aralık 2009;45(12):1015-20.
85. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*. Şubat 2006;14(2):137-46.
86. Dexmedetomidine. National Center for Biotechnology Information (2019). [Internet]. [a.yer 18 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311068>

87. Precedex (Dexmedetomidine Hydrochloride) Drug. (2019). [Internet]. RxList. [a.yer 18 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.rxlist.com/precedex-drug.htm>
88. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review. J Clin Diagn Res. Ekim 2014;8(10):GE01-4.
89. Song J-C, Gao H, Qiu H-B, Chen Q-B, Cai M-H, Zhang M-Z, vd. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with obstructive jaundice: A clinical trial. PLOS ONE. 14 Kasım 2018;13(11):e0207427.
90. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. Anesthesiology. Ağustos 1991;75(2): 328-32.
91. Spencer CM, Goa KL. Amifostine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemoprotector. Drugs. Aralık 1995;50(6):1001-31.
92. Blumberg AL, Nelson DF, Gramkowski M, Glover D, Glick JH, Yuhas JM, vd. Clinical trials of WR-2721 with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Nisan 1982;8(3-4):561-3.
93. van der Vijgh WJ, Peters GJ. Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (Ethyol): preclinical aspects. Semin Oncol. Ekim 1994;21(5 Suppl 11):2-7.
94. Khodarev NN, Kataoka Y, Murley JS, Weichselbaum RR, Grdina DJ. Interaction of amifostine and ionizing radiation on transcriptional patterns of apoptotic genes expressed in human microvascular endothelial cells (HMEC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 01 Ekim 2004;60(2):553-63.
95. Hensley ML, Schuchter LynnM, Lindley C, Meropol NealJ, Cohen GaryI, Broder G, vd. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. JCO. 01 Ekim 1999;17 (10):3333-55.
96. Glover D, Riley L, Carmichael K, Spar B, Glick J, Kligerman MM, vd. Hypocalcemia and inhibition of parathyroid hormone secretion after administration of WR-2721 (a radioprotective and chemoprotective agent). N Engl J Med. 10 Kasım 1983;309(19):1137-41.
97. Sasse AD, Clark LG de O, Sasse EC, Clark OAC. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 01 Mart 2006;64(3):784-91.
98. Ethyol (Amifostin) for injection. Prospectus [Internet]. [a.yer 14 Kasım 2019]. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/20221s12lbl.pdf

99. Nagler RM, Baum BJ, Miller G, Fox PC. Long-term salivary effects of single-dose head and neck irradiation in the rat. *Archives of Oral Biology*. 01 Nisan 1998;43(4):297-303.
100. Sun X, Yang X, Chen J, Ge X-L, Qin Q, Zhu H, vd. Simvastatin attenuates radiation-induced salivary gland dysfunction in mice. *DDDT*. Temmuz 2016;Volume 10:2271-8.
101. Emmerson E, May AJ, Berthoin L, Cruz-Pacheco N, Nathan S, Mattingly AJ, vd. Salivary glands regenerate after radiation injury through SOX2-mediated secretory cell replacement. *EMBO Mol Med* [Internet]. Mart 2018 [a.yer 02 Nisan 2020];10(3). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.15252/emmm.201708051>
102. Cakmak Karaer I, Simsek G, Yildiz A, Vardi N, Polat A, Tanbek K, vd. Melatonin's protective effect on the salivary gland against ionized radiation damage in rats. *J Oral Pathol Med*. Temmuz 2016;45(6):444-9.
103. Abedi SM, Yarmand F, Motalebnejad M, Seyedmajidi M, Moslemi D, Ashrafpour M, vd. Vitamin E protects salivary glands dysfunction induced by ionizing radiation in rats. *Archives of Oral Biology*. Eylül 2015;60(9):1403-9.
104. Timiri Shanmugam PS, Nair RP, De Benedetti A, Caldito G, Abreo F, Sunavala-Dossabhoy G. Tausled kinase activator, gallic acid, promotes homologous recombinational repair and suppresses radiation cytotoxicity in salivary gland cells. *Free Radical Biology and Medicine*. Nisan 2016;93:217-26.
105. Rojas DB, Gemelli T, De Andrade RB, Campos AG, Dutra-Filho CS, Wannmacher CMD. Administration of histidine to female rats induces changes in oxidative status in cortex and hippocampus of the offspring. *Neurochemical Research*. 2012;37(5):1031-6.
106. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 1979;95(2):351-8.
107. Ellman GL. Tissue Sulfyd Groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959;82:70-7.
108. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: Flow rates and sialochemistry. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 01 Ocak 1993;25(1):41-7.
109. Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN. Radiosensitivity of the Human Parotid Gland. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 01 Ocak 1978;157(1):50-3.
110. Büntzel J, Küttner K, Fröhlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol*. Mayıs 1998;9(5):505-9.

111. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Current Opinion in Oncology*. Temmuz 1999;11(4):261.
112. S E-S, J E, E M, P B, J H, E L. A pilot study evaluating the safety and microbiologic efficacy of an economically viable antimicrobial lozenge in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck*. 01 Ocak 2002;24(1):6-15.
113. Abedi SM, Yarmand F, Motallebnejad M, Seyedmajidi M, Moslemi D, Bijani A, vd. Radioprotective Effect of Thymol Against Salivary Glands Dysfunction Induced by Ionizing Radiation in Rats. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(4):861-6.
114. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
115. Adams JD, Klaidman LK, Yang MLC and J. Brain Oxidative Stress - Analytical Chemistry and Thermodynamics of Glutathione and NADPH [Internet]. C. 1, *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2001 [a.yer 08 Temmuz 2020]. s. 473-82. Erişim adresi: <https://www.eurekaselect.com/81591/article>
116. Ugurluer G, Cebi A, Mert H, Mert N, Serin M, Erkal HS. Neuroprotective effects of erythropoietin against oxidant injury following brain irradiation: an experimental study. *Arch Med Sci*. 01 Aralık 2016;12(6):1348-53.
117. Refaat R, Sarhan D, Kotb M, El-Abd E, El-Bassiouni E. Post-irradiation protective effects of ectoine on brain and testicles in male mice. *Pharmacol Rep*. Nisan 2018;70(2):304-8.
118. El-Maraghi EF, Abdel-Fattah KI, Soliman SM, El-Sayed WM. Taurine provides a time-dependent amelioration of the brain damage induced by γ -irradiation in rats. *J Hazard Mater*. 05 2018;359:40-6.
119. Cui L, Pierce D, Light KE, Melchert RB, Fu Q, Kumar KS, vd. Sublethal total body irradiation leads to early cerebellar damage and oxidative stress. *Curr Neurovasc Res*. Mayıs 2010;7(2):125-35.
120. Yan J, Liu Y, Zhao Q, Li J, Mao A, Li H, vd. ^{56}Fe irradiation-induced cognitive deficits through oxidative stress in mice. *Toxicol Res (Camb)*. 13 Eylül 2016;5(6):1672-9.
121. Xu L, Yang X, Cai J, Ma J, Cheng H, Zhao K, vd. Resveratrol attenuates radiation-induced salivary gland dysfunction in mice. *Laryngoscope*. Kasım 2013;123(11):E23-29.
122. Paardekooper GM, Cammelli S, Zeilstra LJ, Coppes RP, Konings AW. Radiation-induced apoptosis in relation to acute impairment of rat salivary gland function. *Int J Radiat Biol*. Haziran 1998;73(6):641-8.
123. Humphries MJ, Limesand KH, Schneider JC, Nakayama KI, Anderson SM, Reyland ME. Suppression of apoptosis in the protein kinase Cdelta null mouse in vivo. *J Biol Chem*. 07 Nisan 2006;281(14):9728-37.

124. Limesand KH, Schwertfeger KL, Anderson SM. MDM2 is required for suppression of apoptosis by activated Akt1 in salivary acinar cells. *Mol Cell Biol.* Aralık 2006;26(23):8840-56.
125. Geze S, Cekic B, Imamoglu M, Yörük MF, Yulug E, Alver A, vd. Use of Dexmedetomidine to Prevent Pulmonary Injury After Pneumoperitoneum in Ventilated Rats. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques.* Ekim 2012;22(5):447-53.
126. Cui J, Zhao H, Wang C, Sun JJ, Lu K, Ma D. Dexmedetomidine Attenuates Oxidative Stress Induced Lung Alveolar Epithelial Cell Apoptosis In Vitro [Internet]. C. 2015, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Hindawi; 2015 [a.yer 09 Temmuz 2020]. s. e358396. Erişim adresi: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/358396/>
127. Tüfek A, Tokgöz O, Aliosmanoglu İ, Alabalik U, Evliyaoglu O, Çiftçi T, vd. The protective effects of dexmedetomidine on the liver and remote organs against hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *International Journal of Surgery.* 01 Ocak 2013;11(1):96-100.
128. Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yilmaz F, Gulcu N. Effect of Dexmedetomidine on Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Kidney: A Histopathologic Study. *Renal Failure.* 01 Ocak 2009;31(1):70-4.
129. Dong X, Xing Q, Li Y, Han X, Sun L. Dexmedetomidine protects against ischemia–reperfusion injury in rat skeletal muscle. *Journal of Surgical Research.* 01 Ocak 2014;186(1):240-5.
130. Wang ZX, Huang CY, Hua YP, Huang WQ, Deng LH, Liu KX. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia.* 01 Haziran 2014;112(6):1055-64.
131. Kutanis D, Erturk E, Besir A, Demirci Y, Kayir S, Akdogan A, vd. Dexmedetomidine acts as an oxidative damage prophylactic in rats exposed to ionizing radiation. *Journal of Clinical Anesthesia.* 01 Kasım 2016;34:577-85.

EKLER

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
(Republic of Turkey Recep Tayyip Erdogan University Local Ethics Committee for Animal Experiments)

BAŞVURU BİLGİLERİ (Application Information)	ETİK KURUL DOSYA NO(REFERENCE):61		
	ÇALIŞMANIN ADI	Radyoterapinin sıçan tükrük bezinde oluşturduğu hasarı önlemede Amifostin ile Deksmetomidin'in karşılaştırılması	
	Title	Comparison of Amifostine and Dexmedetomidine in preventing the damage caused by radiotherapy in rat salivary gland	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (Director of Project)	Dr.Öğr.Üyesi Metin ÇELİKER	
	DİĞER GÖREVLİLER (Researchers)	Gökhan ŞAFAK, Levent TÜMKAYA, Tolga MERCANTEPE, Sema RAKICI, Seda ÇINAR, Adnan YILMAZ	
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez Ulusal	☐ Çok Merkezli Ulusal	☐ Çok Merkezli Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	Karar No(Decision No):2018/61	Tarih (Date): 26.12.2018
	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, Dr.Öğr.Üyesi Metin ÇELİKER'in sorumluluğunda yürütülen ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Hayvan Deneyleri Araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına katılan üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir.	
Decision Information	The study above has been approved by the Local Ethics Committee of R.T.E.University.	
	☒ Accepted	☐ Rejected

ÜYELER (Members)						
Ünvanı/ Adı/ Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr. Fikri BALTA (Başkan, Müdür)	Su Ürünleri	R.T.E. Üniversitesi Su Ürünleri Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr. Levent TÜMKAYA (Başkan Vekili)	Histoloji Embriyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	-----
Doç.Dr. Ayşe ERTÜRK (Üye)	Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikr.	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr. Serkan GÜL (Üye)	Biyoloji	R.T.E. Üniversitesi Fen Edebiyat Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Kazım ŞAHİN (Üye)	Tıbbi Mikrobiyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Hatice SEVİM NALKIRAN (Üye)	Tıbbi Biyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Medeni ARPA (Üye)	Tıbbi Biyokimya	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Murat ALKURT (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	R.T.E. Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Şenay ÇAKIROĞLU (Üye)	Veteriner Hekim	R.T.E. Üniversitesi Deney Hay.Uy.ve Arş.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Şevket ÇAKMAKÇI (Üye)	Sağlık Çalışanı	Sendika Üyesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Rukiye ÜLGER (Üye)	Serbest Çalışan	Sivil Üye	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

*Araştırma ile ilişki(Relation to the project, E: Yes, H: No)

**Toplantıda Bulunma(Attendance, E: Yes, H: No)



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı**



Sayı : 49838221-050.01.04-2
Konu : Etik Kurul

03.03.2020

Sayın Doç. Dr. Metin ÇELİKER

İlgi : 28.02.2020 tarihli ve 11 sayılı dilekçeniz.

“Radyoterapinin sıçan tükrük bezinde oluşturduğu hasarı önlemede Amifostin ile Deksmetomidin’in karşılaştırılması” isimli ve 2018/61 karar numaralı çalışmanız için “5. Grup olarak radyoterapi dexmedetomidin eklenmesi” talebiniz, etik kurulumuz yönergesine göre 28.02.2020 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.



e-imzalıdır

Prof. Dr. Fikri BALTA
Başkan

Tel : Fax :

Bilgi : BURAK HANKAYA

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Kodu : EBD15DA8-AF50-46AD-9A58-689D73ADCD12 - <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrula>





**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı**



Sayı : 49838221-050.01.04-8
Konu : Etik Kurul

30.11.2020

Sayın Doç. Dr. Metin ÇELİKER

“Radyoterapinin Sıçan Türükür Bezinde Oluşturduğu Hasarı Önlemede Deksmetomidin İle Amifostin'in Karşılaştırılması” isimli ve 2018/61 karar numaralı çalışma isminin; **“X Ray Radyasyon İle İndüklenmiş Parotis Hasarına Karşı Dexmedetomidin ve Amifostinin Etkilerinin Karşılaştırılması”** olarak değiştirilmesi talebiniz etik kurulumuz yönergesine göre 26.11.2020 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.



e-imzalıdır

**Prof. Dr. Fikri BALTA
Başkan**

Tel :Fax :

Bilgi : BURAK HANKAYA

*Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Kodu : 3E743FCA-4461-48FA-ABEB-58C02230F5C1 - <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulan>*

