

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



RADYOTERAPİ SONRASI OLUŞAN TÜKÜRÜK BEZİ HASARINA
KARŞI KOENZİM Q10 VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEGÜM BUSE ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÖZGE ÇAĞLAR ÇİL

Çanakkale/2023

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

RADYOTERAPİ SONRASI OLUŞAN TÜKÜRÜK BEZİ HASARINA
KARŞI KOENZİM Q10 VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEGÜM BUSE ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÖZGE ÇAĞLAR ÇİL

Bu çalışma, Ç.O.M.Ü. BAP Koordinasyon Birimi tarafından TTU 2022-4190
nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Begüm Buse Çakır'ın Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/....../2023

TEZ KONU BAŞLIĞI

Radyoterapi Sonrası Oluşan Tükürük Bezi Hasarına Karşı Koenzim Q10 ve
Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması: Deneysel Çalışma

Tez Danışmanı:

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri
tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun...../...../..... tarih ve /...../..... sayılı
kararıyla kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitim hayatım boyunca ve tez hazırlık sürecimde bana her konuda yol gösterici olup deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanı hocam Doç. Dr. Özge Çağlar Çil'e, ihtisas sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimdeki emekleri büyük olan değerli hocam Prof. Dr. Oğuz Güçlü'ye, uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Erkan Tezcan'a,

Tez sürecimde bana her türlü desteği gösteren Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Şefika Kökpınar'a, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Meltem İçkin Gülen'e, Doç. Dr. Çetin Toraman'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, servis ve poliklinikteki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, varlığını her an yanımda hissettiğim ve beni gururla izlediğine emin olduğum rahmetli canım babama, desteğini hayatım boyunca benden esirgemeyen varlığıyla bana güç veren sevgili anneme, en yakın sırdaşım canım ablama,

Tüm üniversite hayatım ve uzmanlık sürecimde yanımda olan can yoldaşım, kıymetli eşim Bahadır'a,

Tez sürecimde hayatıma ışık gibi giren, hissettirdiği muazzam duyguyla varlığına şükrettiğim sevgili kızım Bade'ye

En içten teşekkürlerimi sunarım ...

Dr. Begüm Buse Çakır

Çanakkale 2023

ÖZET

RADYOTERAPİ SONRASI OLUŞAN TÜKÜRÜK BEZİ HASARINA KARŞI KOENZİM Q10 VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA

Giriş ve Amaç: Radyoterapi baş boyun kanserlerinde kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi esnasında tümörlü doku ve organlara tedavi amaçlı radyasyon verilirken çevresindeki sağlıklı doku ve organların da etkilenmesi kaçınılmazdır. Tükürük bezleri baş boyun ışınlaması sırasında radyasyona maruz kalan en duyarlı dokulardan biridir. Radyasyona bağlı tükürük bezi hasarında birçok madde araştırılmış olup biz de bu deneysel çalışmamızda baş boyun bölgesi radyoterapisine maruz bıraktığımız ratlarda antioksidan özelliğiyle bilinen Koenzim Q10 (CoQ10) ve dokuda oksijenizasyonu arttırıp anjiogenezi uyaran Hiperbarik Oksijen Tedavisinin (HBOT) submandibuler bezlere etkinliğini histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya ortalama ağırlığı 300 gram olan Wistar Albino cinsi 48 rat ile başlandı. Denekler beş gruba ayrıldı. Grup 1'deki (Kontrol) 8 rata altı hafta boyunca intraperitoneal (İP) 1 cc serum fizyolojik (SF) verildi. Grup 2'deki (Sham) 10 ratın baş boyun bölgesine beş gün ard arda 3 Gy radyoterapi (RT) uygulandı. RT'ye başlamadan bir hafta önce başlanarak altı hafta boyunca İP 1 cc SF verildi. Grup 3'teki (CoQ10) 10 ratın baş boyun bölgesine beş gün ard arda 3 Gy radyoterapi (RT) uygulandı. RT'ye başlamadan bir hafta önce başlanarak altı hafta boyunca İP 10 mg/kg/gün CoQ10 başlanıp altı hafta boyunca devam edildi. Grup 4'teki (HBOT) 10 ratın baş boyun bölgesine beş gün ard arda 3 Gy radyoterapi (RT) uygulandı. RT'den bir hafta sonra başlanarak dört hafta boyunca haftada altı gün HBOT uygulandı. Grup 5'teki (CoQ10+HBOT) 10 ratın baş boyun bölgesine beş gün ard arda 3 Gy radyoterapi (RT) uygulandı. RT'ye başlamadan bir hafta önce başlanarak altı hafta boyunca İP 10 mg/kg/gün CoQ10 başlanıp altı hafta boyunca devam edildi. RT'den bir hafta sonra başlanarak dört hafta boyunca haftada altı gün

HBOT uygulandı. Çalışmamızın onuncu gününde 2, 3 ve 5. gruptaki 2'şer sıçan anestezi komplikasyonuna bağlı ex olarak çalışma dışı kabul edildi. Altı hafta sonunda submandibuler bezler eksize edildi. Ağırlıkları hassas tartı yardımıyla ölçülerek sol submandibuler bez histopatolojik analiz için, sağ submandibuler bez biyokimyasal analiz için istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Tek başına CoQ10 kullandığımız ratlarda histopatolojik olarak asinüs dejenerasyonu, interstisyel alanda akıntı, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, tübül ve duktal epitel hücrelerinde piknoz skorlarını anlamlı derecede azalttığı sonucuna vardık ($p<0,05$). Biyokimyasal verilerde ise tek başına anlamlı etki göstermedi. Tek başına HBOT kullanılan grupta histopatolojik olarak asiner hücrede vakuolizasyon, asinüs dejenerasyonu, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, interstisyel alanda fibrozis, duktal epitel hücrelerinde piknoz, vasküler duvarda vakuolizasyon skorlarını tek başına radyoterapi alan gruba göre anlamlı derecede azalttığı sonucuna vardık ($p<0,05$). Biyokimyasal verilerde ise tek başına anlamlı etki göstermedi. HBOT+CoQ10 grubunda ise vasküler duvarda vakuolizasyon hariç tüm histopatolojik parametrelerde ayrıca SOD değerlerinde istatistiksel olarak tek başına RT alan gruba göre anlamlı etki gözlemledik.

Sonuç: Bu sonuçların CoQ10 ve HBOT'nin RT sonrası tükürük bezi hasarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve tek tedavi olarak kullanılabileceği ancak birlikte kullanımda etkinliklerinin çok daha iyi olduğunu gözlemledik. Bu tedavi yöntemlerinin klinik çalışmalarda kullanılabilmesi için destekleyici, daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, Submandibuler Bez, Koenzim Q10, Hiperbarik Oksijen Tedavisi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF COENZYME Q10 AND HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF SALIVARY GLAND DAMAGE AFTER RADIOTHERAPY: AN EXPERIMENTAL STUDY

Introduction and Purpose: Radiation therapy is an important treatment method used in head and neck cancers. During radiation therapy, targeted radiation is delivered to the tumor tissues and organs, inevitably affecting the surrounding healthy tissues and organs. Salivary glands are among the most sensitive tissues exposed to radiation during head and neck irradiation. Many substances have been investigated for radiation-induced salivary gland damage, and in our experimental study, we aimed to examine the effectiveness of the antioxidant Coenzyme Q10 (CoQ10) and Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT), which increases tissue oxygenation and promotes angiogenesis, on submandibular glands histopathologically and biochemically in rats exposed to head and neck radiotherapy.

Material-Method: The study began with 48 Wistar Albino rats with an average weight of 300 grams. The subjects were divided into five groups. In Group 1 (Control), 8 rats were given intraperitoneal (IP) 1 cc of saline solution (SF) for six weeks. In Group 2 (Sham), 10 rats received 3 Gy of radiotherapy (RT) in the head and neck region for five consecutive days. Starting one week before RT, they were given IP 1 cc of SF for six weeks. In Group 3 (CoQ10), 10 rats received 3 Gy of RT in the head and neck region for five consecutive days. Starting one week before RT, they were given 10 mg/kg/day of CoQ10 via IP for six weeks. In Group 4 (HBOT), 10 rats received 3 Gy of RT in the head and neck region for five consecutive days. Starting one week after RT, they underwent hyperbaric oxygen therapy (HBOT) six days a week for four weeks. In Group 5 (CoQ10+HBOT), 10 rats received 3 Gy of RT in the head and neck region for five consecutive days. Starting one week before RT, they were given 10 mg/kg/day of CoQ10 via IP for six weeks. Starting one week after RT, they underwent HBOT six days a week for four weeks. On the tenth day of our study,

2 rats in each of the 2nd, 3rd, and 5th groups were excluded from the study due to anesthesia complications. After six weeks, submandibular glands were excised. Their weights were measured using a sensitive scale for left submandibular gland histopathological analysis and right submandibular gland biochemical analysis, which were statistically examined.

Findings: We concluded that in rats treated with CoQ10 alone, there was a significant reduction in histopathological parameters including acinar degeneration, interstitial inflammation, polymorphism in acinar cell nuclei, and pyknosis in tubular and ductal epithelial cells ($p < 0.05$). However, it did not show a significant effect in the biochemical data. In the group treated with HBOT alone, we observed a significant reduction in histopathological parameters, including vacuolization in acinar cells, acinar degeneration, polymorphism in acinar cell nuclei, fibrosis in the interstitial area, pyknosis in ductal epithelial cells, and vacuolization in vascular walls, compared to the group treated with radiotherapy alone ($p < 0.05$). However, it did not show a significant effect in the biochemical data. In the HBOT+CoQ10 group, we observed a significant effect in all histopathological parameters except for vacuolization in vascular walls, as well as in SOD (superoxide dismutase) levels, compared to the group treated with radiotherapy alone ($p < 0.05$).

Conclusion: We observed that these results statistically significantly improved salivary gland damage after radiotherapy, and they can be used as a single treatment, but their effectiveness is much greater when used together. Supportive and more comprehensive studies are necessary for these treatment methods to be used in clinical trials.

Keywords: Radiotherapy, Submandibular Gland, Coenzyme Q10, Hyperbaric Oxygen Therapy

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT & KEY WORDS).....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi	2
2.2.Tükürük Bezlerinin Anatomisi	4
2.2.1. Parotis Bezi	5
2.2.2. Submandibuler Bez	7
2.2.3. Sublingual Bez	8
2.2.4 Minör Tükürük Bezleri	9
2.3. Tükürük Bezlerinin Histolojisi	10
2.4. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi	12
2.4.1. Tükürüğün Fonksiyonları	14
2.5. Radyoterapi	14
2.5.1. Radyasyon ve Etkileri	14
2.5.2. Radyoterapi Genel Bilgiler	17
2.5.3. Radyoterapi Yan Etkileri	18
2.5.4. Radyasyonun Tükürük Bezleri Üzerine Olan Etkisi	19
2.5.5. Radyasyona Karşı Tükürük Bezlerinin Korunması	21
2.6. Koenzim Q10	22
2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	24

2.7.1 HBOT Tarihçesi	25
2.7.2 HBOT Etki Mekanizmaları	25
2.7.3 HBOT Endikasyonları	27
2.7.4 HBOT Kontrendikasyonları	29
2.7.5 HBOT Komplikasyonları ve Yan Etkileri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 Denekler	30
3.2 Deneklerin Gruplara Ayrılması	31
3.3 İlaç Uygulama Protokolü	32
3.4 Radyasyon Uygulaması	32
3.5 HBOT Uygulaması	34
3.6 Submandibuler Bez Eksizyonu Cerrahi Prosedür	35
3.7 Histopatolojik Değerlendirme	37
3.7.1 Hematoksilen Eozin Boyama Yöntemi	38
3.7.2 Histokimyasal Boyama (Masson's Trichrome) Yöntemi	38
3.7.3 Histopatolojik İnceleme Metodu	39
3.8 Biyokimyasal Analiz	40
3.8.1 Süperoksit Dismutaz.....	40
3.8.2 Malondialdehit	40
3.9 İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR.....	41
4.1 Submandibuler Bez Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	42
4.2 Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	44
4.3 Biyokimyasal Analiz Sonuçları	56
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

ATA	: Atmosphere Absolute
cAMP	: 3',5'-cyclic adenosine monophosphate
CoQ10	: Koenzim Q10
Ç.O.M.Ü. DAM	: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
Gy	: Gray
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
H&E	: Hematoksilen-Eosin
Ig A	: İmmungobulin A
İP	: İntraperitonel
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz
RT	: Radyoterapi
SF	: Serum Fizyolojik
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik Asit

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 – Tükürük bezlerinin embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2.2 - Majör tükürük bezleri anatomisi	4
Şekil 2.3 - Parotis bezi ve fasyal sinir ilişkisi	6
Şekil 2.4 - Submandibuler bez anatomisi	7
Şekil 2.5 - Sublingual bez ve anatomik komşulukları	9
Şekil 2.6 - Tükürük bezi ünitesi histolojisi	11
Şekil 2.7 - İyonize radyasyonun direkt ve indirekt etkisi.....	16
Şekil 2.8 - Tümör dokusu ve mikroçevresinde radyasyona bağlı oluşan değişiklikler	17
Şekil 2.9 - CoQ10 kimyasal yapısı	23
Şekil 2.10 - Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Hiperbarik ve Su Altı Hekimliği Bölümü çoklu basınç odası.....	24
Şekil 3.1 - Deneklerin beslenme ve barınma ortamları	31
Şekil 3.2 - Deneklere radyoterapi verilşi	33
Şekil 3.3 - Supin pozisyonda yerleştirilen sıçanların baş boyun bölgesine radyasyonun verilşi	34
Şekil 3.4 - Ç.O.M.Ü. DAM bünyesindeki tek bölmesi basınç kabininde HBOT uygulanışı.....	35
Şekil 3.5 - Sıçanların boyun orta hat servikal bölge tıraş edildikten sonra %70 etanol ve povidon-iyot ile temizlenip diseksiyona hazırlandı.....	36

Şekil 3.6 - Her iki submandibuler bezin boyun orta hatta disseksiyonu sonrası görünümü.....	36
Şekil 3.7 - Hassas tartı yardımıyla çıkarılan submandibuler bez ağırlıklarının ölçülmesi	37
Şekil 4.1 - Submandibuler bezlerin farklı gruplarda mikroskopik görüntüleri. A. Kontrol grubu B. Sham grubunda fibrozis (ok) C. CoQ10 grubunda fibrozis (ok) D. HBOT grubunda fibrozis (ok) E. CoQ10 ve HBOT grubunda fibrozis (ok) (Masson Trikrom boyama, küçük resimler: 100x büyütme, Bar: 100 µm; büyük resimler: 400x büyütme, Bar = 20 µm)	45
Şekil 4.2 - Sham grubunda asiner hücrelerde yoğun vakuolizasyon (daire) ve nükleer polimorfizm (kare) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).....	47
Şekil 4.3 - HBOT grubunda interstisyel alanda akıntı (kesikli ok) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).....	49
Şekil 4.4 - Submandibuler bezlerin mikroskopik görüntüleri A. Kontrol grubunda asinüs şekillerinin doğal görünümde olduğu görülmekte (ok) B. Sham grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok) C. CoQ10 grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok) D. HBOT grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok) E. CoQ10 + HBOT grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok)	50
Şekil 4.5 - CoQ10 grubunda boşaltım kanalında epitelde piknoz ve deskuamasyon (ok) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).....	52
Şekil 4.6 - CoQ10 grubunda boşaltım kanalında epitelde piknoz ve deskuamasyon (ok) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).....	53
Şekil 4.7 - Sham grubunda vasküler duvarda vakuolizasyon (daire) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).....	55

TABLolar

Tablo 1 . HBOT Endikasyonları	28
Tablo 2. HBOT Rölâtif Kontrendikasyonları	29
Tablo 3. Histopatolojik Değerlendirme Skorları	39
Tablo 4. Gruplarda Submandibuler Bez Ağırlıklarının Aritmetik Ortalama , Medyan , Standart sapma , Minimum ve Maksimum değerleri	43
Tablo 5. Gruplar arası histopatolojik verilerin karşılaştırılması	46
Tablo 6. Gruplara göre asiner hücrelerde vakuolizasyonun Ki-Kare testi ile istatistiksel incelenmesi.	47
Tablo 7. Gruplara göre interstisyel alanda fibrozis skorlarının Ki-Kare testi ile istatistiksel incelenmesi.....	48
Tablo 8. Gruplara göre interstisyel alanda akıntı skorlarının Ki-Kare testi ile istatistiksel incelenmesi.....	49
Tablo 9. Gruplara göre asinüs dejenerasyon skorlarının istatistiksel incelenmesi.	51
Tablo 10. Gruplara göre asiner hücre nükleuslarında polimorfizm skorlarının istatistiksel incelenmesi.....	52
Tablo 11. Gruplara göre tübül epitel hücrelerinde piknoz skorlarının istatistiksel incelenmesi.....	52
Tablo 12. Gruplara göre duktal epitel hücrelerinde piknoz skorlarının istatistiksel incelenmesi.....	54
Tablo 13. Gruplara göre duktal epitel hücrelerinde vakuolizasyon skorlarının istatistiksel incelenmesi.....	54

Tablo 14. Gruplara göre vasküler duvarda vakuolizasyon skorlarının istatistiksel incelenmesi.....	56
Tablo 15. Gruplarda MDA ortalama değerleri	56
Tablo 16. Gruplarda SOD ortalama değerleri.....	57
Tablo 17. Gruplar arasında SOD değerlerinin istatistiksel olarak incelenmesi..	57



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş boyun kanserleri Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanser türlerinin %3'ünü [1] , Avrupa'da ise %4'ünü [2] oluşturmaktadır. Radyoterapi birçok kanser türünde olduğu gibi baş boyun kanserlerinde de kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi esnasında tümörlü doku ve organlara tedavi amaçlı radyasyon verilirken çevresindeki sağlıklı doku ve organların da etkilenmesi kaçınılmazdır.

Tükürük bezleri baş boyun ışınlanması sırasında radyasyona maruz kalan en duyarlı dokulardan biridir. Radyoterapi alanına giren tükürük bezi disfonksiyonuna bağlı en sık görülen yan etkilerden biri "kserostomi"dir. Ağız kuruluğu olan hastaların şikayetlerine ek olarak; genellikle ağızda yanma hissi, oral mukozit, tat ve koku bozuklukları, çiğneme, yutkunmada güçlük ve konuşmada zorluk yakınmaları görülebilir. Hastaların bu şikayetlerine bağlı olarak da tedavinin yarıda bırakılması dahi yaşanabilmektedir [3]. Tükürük bezlerinin radyasyon toksisitesine karşı korunması, radyoterapi sonrası hastaların yaşam kalitelerinin artması amacıyla önemlidir.

Histopatolojik çalışmalar; radyasyonun tükürük bezleri üzerinde fokal asini kaybı, fokal hücre nekrozu, boşaltıcı duktus hasarına neden olduğunu göstermiştir [4]. Bu yan etkiler; radyasyonun doğrudan etkisiyle, oluşan serbest radikallerin dolaylı etkisiyle ve ayrıca mikrovasküler yetersizliğe bağlı oluşan fibrozise nedeniyle de oluşabilir [5].

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşturduğu hücresel hasarın önlenmesinde önemli rol oynar. Radyasyona bağlı tükürük bezi hasarını azaltmak için birçok madde kullanılır. Bunlardan bazıları: L-karnitin, nimodipin, E vitamini, amifostin, ısı şok proteini, büyüme faktörleridir [3].

Koenzim Q10 (CoQ10) hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu engeller

ve böylece yaşlanmada gecikme sağlayabilir. Bu antioksidan özellikleriyle serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinden sorumludur [6].

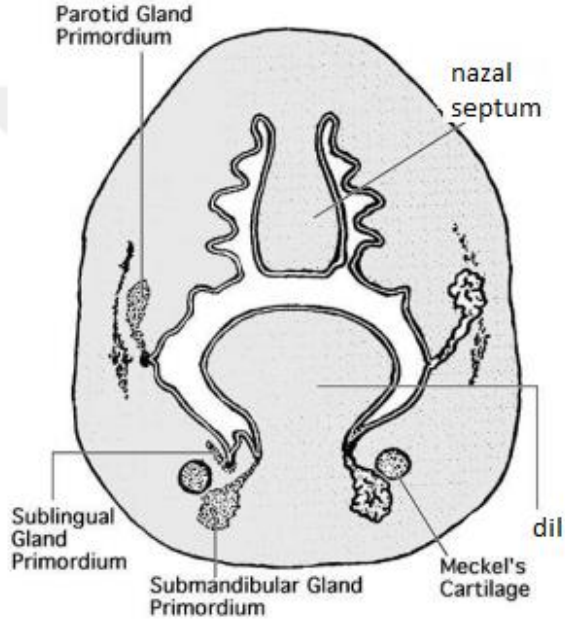
Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), kapalı bir ortamda deniz seviyesinin (1 atmosphere absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) üzerindeki basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutularak uygulanan sistemik etkili bir tedavi yöntemidir [7]. HBOT dokuda oksijenizasyonu artırır, kollajen yapımını artırarak anjiogenezi hızlandırır [8]. Bu etkileriyle, birçok endikasyonda kullanılır. Radyasyon hasarının uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesi de endikasyonlarından biridir [9].

Biz, bu çalışmamızda baş boyun bölgesi radyoterapisine maruz bıraktığımız ratlarda CoQ10 ve HBOT'nin submandibuler bezlerine etkinliğini histopatolojik ve biyokimyasal verilerle incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi

Tükürük bezleri, "majör ve minör" olmak üzere iki kısma ayrılır. Major tükürük bezleri arasında parotis, submandibuler ve sublingual tükürük bezleri yer alır. Major ve minör tükürük bezleri benzer şekilde gelişim gösterir ve sırasıyla parotis ve submandibular bezlerin, daha sonra da sublingual bezin gelişimi izlenmektedir [10]. Major tükürük bezlerinin gelişimi; embriyonik dönemin 6 ve 8. haftaları arasında ağız boşluğunu kaplayan oral ektodermin proliferasyonu ile oluşan solid hücre tomurcuklarının mezenkime doğru ilerlemesiyle başlar. Bezlerin bağ dokusu, nöral krista kökenlidir ve salgı yapan parankimal doku, oral epitelinin çoğalması ile oluşur [11-13].



Şekil 2.1: Tükürük bezlerinin embriyolojik gelişimi

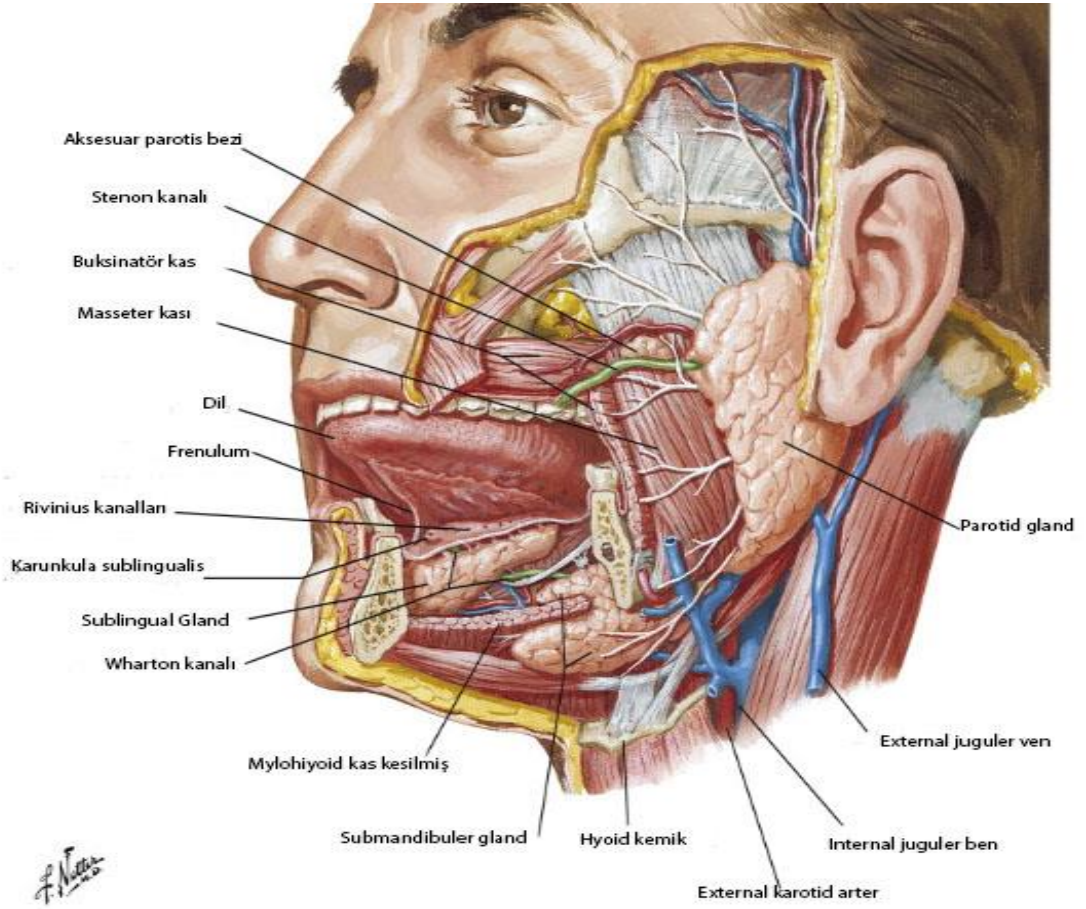
İlk gelişen tükürük bezi olan parotis, gelişimine 6. haftada başlar. 10 haftada duktuslar farklılaşıp, 18. haftada salgılama fonksiyonu başlar. Oral epitelin oluşturduğu solid tomurcuk kordon şeklinde yanak iç kısmından posterior ve süperiora ilerlemesiyle ilk parotis taslağı oluşur. Taslağı geliştiren kordonlardan terminal duktus ve seröz asiniler oluşurken; mezenkim dokusunun bez içine gönderdiği septalar nedeniyle de lobüllere ayrımı gerçekleşir. Kan damarı, lenf nodu ve yağ dokusu geliştirme yeteneğinde olan primitif mezenkim; bezi lobüllere ayırdığı gibi kapsül gelişimine de yardımcı olur. Fasyal sinir, gelişim esnasında parotis dokusu içerisinde anteriora doğru ilerler [14]. Parotis bezinde intraparotid lenf nodları ve lenf nodları içerisinde epitelyal tükürük bezleri gözlenebilir. Bunun sebebi parotis bezinin geç enkapsüle olmasıdır [15].

Submandibuler bezler stomodeumun tabanındaki oral epitel endoderminin tomurcuklarından gelişir ve 6. haftanın sonunda görünür. 12. haftada asiniler oluşmaya başlarken, salgı faaliyeti 16. haftada başlar [16].

Sublingual bezler embriyonel hayatın 8. haftasında paralingual sulkustaki epitelyal tomurcuklardan köken alırlar ve bağımsız duktuslar halinde gelişip ağız tabanına açılır [11].

Minör tükürük bezleri ise emriyonel yaşamın 10. haftasında gelişimine başlayıp oral ektoderm ve nazofarengeal endodermdenden köken alırlar. Kendi duktusları ile buldukları bölgelere açılırlar [17, 18].

2.2 Tükürük Bezlerinin Anatomisi

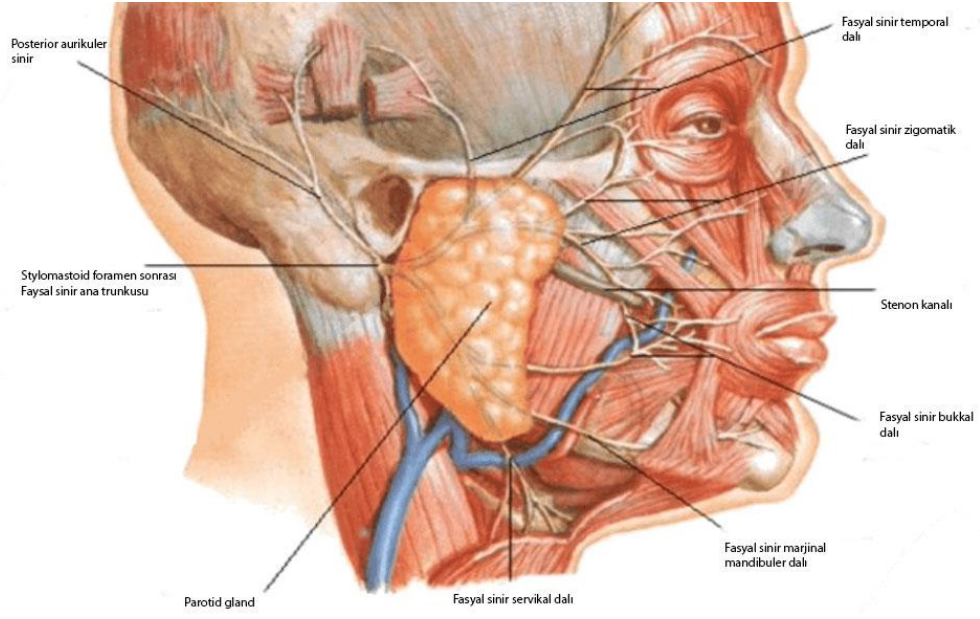


Şekil 2.2: Majör tükürük bezleri anatomisi

2.2.1 Parotis Bezi

Parotis bezi; retromandibuler fossaya yerleşmiş, apeksi aşağıda piramit şeklinde uzunluğu 6-7 cm, genişliği ise 3-3,5 cm olan lobüle yapıda, ortalama 25 gr. (14-28 gr. arası) ağırlığındaki en büyük tükürük bezidir [19, 20]. Üstte zigomatik ark, önde masseter kası ve arkada sternokleidomastoid kas ile sınırlanmıştır [21]. Parotis bezi parotis fasyası adı da verilen derin servikal fasyanın yüzeysel tabakası ile sarılmaktadır [22]. Yüzeysel katmanı masseter kası ve zigomaya doğru uzanırken derin katmanı ise digastrik kas posteriyor karnının fasyasından başlayıp stilomandibuler membranı oluşturur. Stilomandibuler membran parotis ve submandibuler bezleri birbirinden ayırır [10] [23]. Parotis bezi, fasiyal sinirin seyrine göre gerçek bir anatomik bölünme olmaksızın derin ve yüzeysel lob olmak üzere iki kısma ayrılır. Bezin %80'ni oluşturan yüzeysel lob, tükürük salgısının %85-89'unu sağlamaktadır [24]. Anatomik yerleşimde bezin %80 kısmı mandibula ve masseter kası üzerinde, %20 kısmı ise stilomandibular tünele uzanmış halde bulunur. Parotis bezi, sekresyonlarını stenson kanalı (stensen kanalı, ductus parotideus) aracılığıyla oral vestibüle iletir. Stenson kanalının uzunluğu yaklaşık 5-6 cm, genişliği 3-4 cm çapındadır. Bezin anterior kenarından başlayıp masseter kasının dış yüzeyinde fasiyal sinir dalları ile paralel ilerler. Buksinatör kası delerek üst ikinci molar diş hizasında papilla parotidea kabartısını oluşturarak vestibulum orise açılır [23-25].

Fasiyal sinir, stilomastoid foramen aracılığıyla kafa tabanından çıkar ve parotis bezi içine girmeden üç adet motor dal verir. Forameninden yaklaşık 1,3 cm uzaklıktaki parotis bezine girdiğinde üstte "temporofasiyal" ve altta "servikofasiyal" olmak üzere iki ana dala ayrılır. Temporofasiyal dal; temporal, zigomatik ve bukkal dallarına ayrılırken servikofasiyal dal ise marjinal mandibuler ve servikal dallara ayrılır [10, 26].



Şekil 2.3: Parotis bezi ve fasyal sinir ilişkisi

Parotis bezi inferiorunda “anterior” ve “posterior” dallarına ayrılan Greater aurikular sinir subplatismal olarak ilerler. Servikal pleksusun en büyük dalı olup, C2 ve C3’ten köken alır. Anterior dal; parotis üzerindeki fasyanın ve cildin, posterior dal ise; mastoid kemik üzerindeki cildin, aurikula posterior alt yarısı cildinin ve lobülün duysal innervasyonunu sağlar. Sinirin cerrahi esnasında hasar görmesiyle bu alanlarda duyu kaybı meydana gelebilir.

Parotis bezi sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Parasempatik innervasyonda sinir lifleri İnferior salivator nükleustan çıkıp glossofaringeal sinir içinde seyreder ve timpanik dalı ile ganglion oticum gelir. Ganglion oticumdan çıkan postgangliyonik parasempatik lifler, surikulotemporal sinir içinde parotis bezine ulaşır ve bezin salgısını vazodilatör etki ile artırır. Sempatik sinir lifleri, superior servikal gangliyonun çıkar. Postgangliyoner lifler eksternal karotid arter boyunca beze gelerek dağılır. Bezin salgısını vazokonstriktör etki ile azaltır [27].

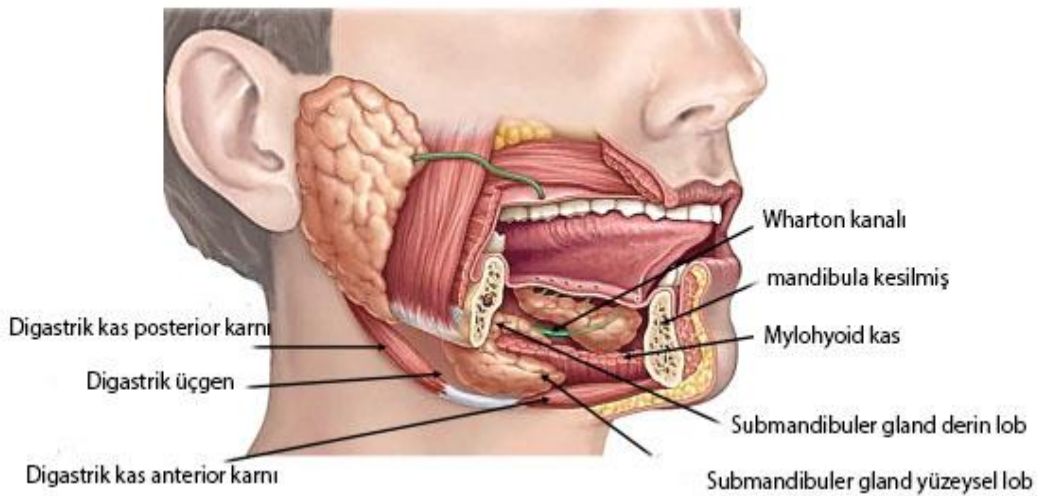
Parotis bezi kanlanması eksternal karotid arterin dalları olan süperfisial temporal arter ve maksiller arterden sağlanır. Venleri ise retromandibuler ven ve

eksternal juguler vene dökülür. Lenfatik drenajı öncelikle parotideal lenf nodlarına daha sonra profunda servikal lenf nodlarına olmaktadır [25-27].

2.2.2 Submandibuler Bez

Submandibuler bez, parotis bezinden sonra vücuttaki en büyük ikinci tükürük bezidir. Ortalama 7-12 gram ağırlığındadır. Bez; süperiorda mandibula alt kenarı, anteriorda digastrik kas ön karnı, posteriorda stylohyoideus kası arasında bulunan trigonum submandibularede yerleşmiştir [20, 28].

Derin servikal fasyanın yüzeyel tabakasından ayrılan bir kapsül ile sarılmıştır. Bu fasya üzerinden fasiyal sinirin marjinal mandibuler dalı geçer. Submandibuler gland mylohyoid kasın posteriorunda "C" şekli oluşturur, "superficial" ve "derin lob" olarak iki kısımda incelenir [20, 29].



Şekil 2.4: Submandibuler bez anatomisi

Trigonum submandibularede fasiyal arter bezin derininden, fasiyal ven ise bezin üzerinden geçer [30]. A. fasiyalis bezin derin parçasını aşağı yukarı yönde çaprazladığından, bezin eksizyonunda bu arteri iki defa ligatüre etmek gerekebilir [29].

Submandibuler bez duktusu (Wharton kanalı, Ductus submandibularis) bezin medial yüzünden çıkar ve yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Duktus, mylohyoid ve hyoglossus kasları arasında ilerler ve genioglossus kası üzerinde uzanır. Bu seyirinde inferiorda n. hipoglossus, süperiorda n. lingualis ile komşudur. Lingual sinir, duktusu ön ucunda çaprazlar. Ağız tabanında lingual frenulumun her iki yanındaki “karunkula sublingualis” adı verilen çıkıntılarının üzerindeki ostiumları ile dışarı açılır. Bu bölgede sublingual gland ile komşuluktur [31, 32]. Wharton kanalının ostiumu; yer çekiminin aksine yönde olduğundan tükürük taşı oluşumuna daha yatkındır. Bu nedenle sialolitiazis, en sık submandibuler glandda görülmektedir [10, 32].

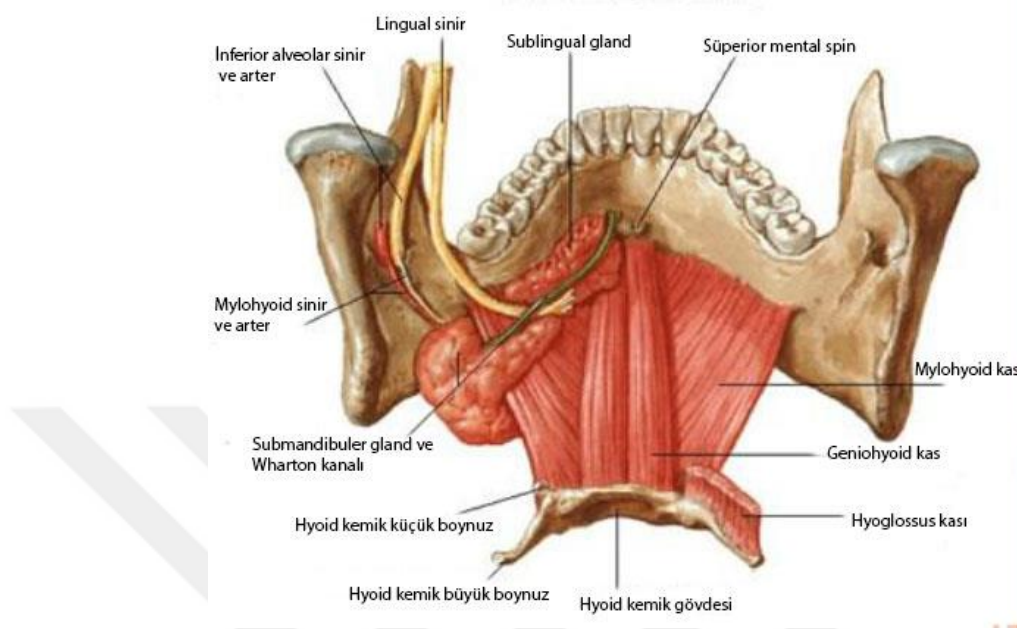
Submandibuler bez, arterlerini linual arter ve fasyal arterin (eksternal karotis arterin dalları) submental dallarından alır. Venleri ise arterler ile birlikte seyredip, fasyal ven ve lingual vene açılır. Lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına ve profunda servikal lenf nodlarına doğrudur [33, 34].

Bezin parasempatik innervasyonunda sinir lifleri nucleus salivatorius superiordan çıkarak fasyal sinir, korda timpani ve lingual sinir ile gangliyon submandibulareye gelir. Bu gangliyondan çıkan postganglionik parasempatik lifler, submandibular kanal boyunca ilerleyerek submandibular beze ulaşır ve bezin salgılarını artırır. Sempatik sinir lifleri ise centrum ciliospinaleden çıkar. Postganglionik sinir lifleri, superior servikal gangliyonun çıkarak fasyal arter ve lingual arter çevresinde oluşturdukları pleksuslar aracılığı ile submandibuler beze ulaşır bezin salgısını azaltırlar [27, 35].

2.2.3 Sublingual Bez

Sublingual bez Major tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Ağız tabanında, submukozal planda lingual frenulumun her iki yanında, mylohyoid kas üzerinde lokalizedir [36]. Kapsülü yoktur. İç yanda genioglossus kası ve geniohyoideus kası, dış yanda mandibula, altta ise mylohyoideus kası ile sınırlanır. “Rivinus kanalları” adı verilen sublingual plika boyunca ağız tabanına ayrı ayrı açılan

kanalları yaklaşık yirmi adet kanalı vardır. Bu kanallardan birkaç tanesi birleşerek “Bartolin kanalı” adı verilen ortak bir kanal oluşturabilirler [14, 37].



Şekil 2.5: Sublingual bez ve anatomik komşulukları

Sublingual bez beslenmesi, fasiyal arterin submental dalından ve lingual arterin sublingual dalından gelir. Venleri ise, sublingualis ven ve profunda lingual ven yolu ile internal juguler vene dökülür. Bezin parasempatik innervasyonu korda timpani aracılığı ile sempatik innervasyonu ise servikal zincir tarafından sağlanır. Sensitif liflerini ise lingual sinirden alır. Lenfatikleri ise submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur [10, 14].

2.2.4 Minör Tükürük Bezleri

Minör tükürük bezleri; mukoza ile kas tabakası arasında, genellikle oral kavite ve orofarenkse yerleşmiş, sayıları yaklaşık 600 – 1000 arasında değişen ve doğrudan oral kaviteye açılan bezlerdir. Bu bezlerin ortak duktusu yoktur ve her bir fonksiyonel tükürük bezi ünitenisinin kendisine ait kısa duktusları

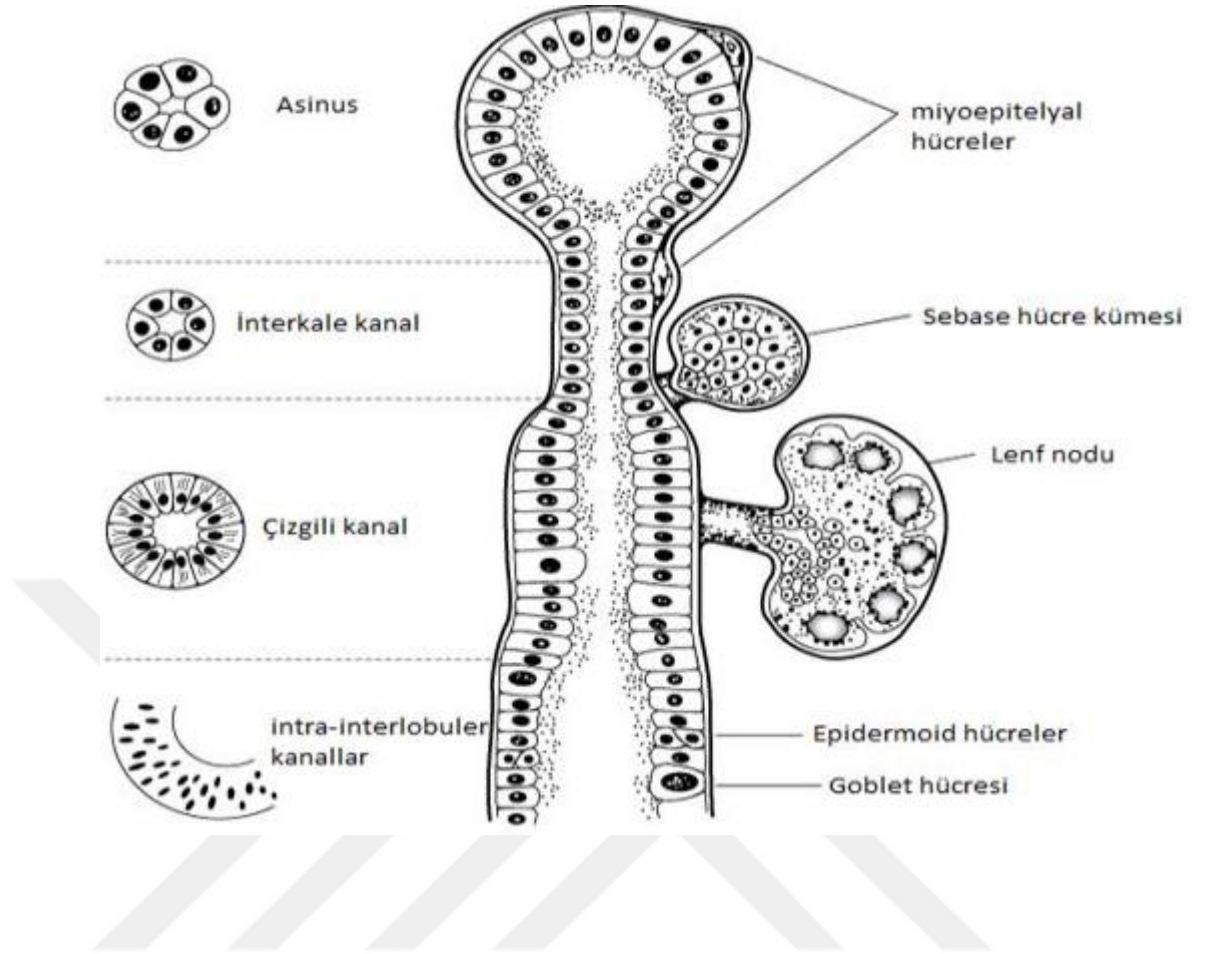
bulunmaktadır. Ağız tabanındaki bezler “Von Ebner glandı”, tonsil süperiorundaki bezler “Weber glandı”, retromolar bölgedeki bezler ise “Carmalt glandları” olarak adlandırılırlar [14, 32].

Minör bezlerinin parasempatik innervasyonu, lingual sinir aracılığıyla sağlanır. Minör tükürük bezlerinden sadece damakta yerleşen bezleri, sfenopalatin gangliyondan gelen palatin sinirler yoluyla innerve olurlar [12, 37].

2.3 Tükürük Bezlerinin Histolojisi

Tükürük bezleri, tubuler ve tubuloalveolar yapıya sahip bezlerdir. Tükürük bezleri asiniler (salgı üreten hücreler), salgı kanalı ve boşaltma kanalından oluşan parankim ve parankimi destekleyen bağ dokusundan oluşan stromadan meydana gelir. Salgılarını asiniler aracılığıyla kanal sistemine boşaltırlar ve ekzokrin bezler olarak sınıflandırılırlar [25].

Tükürük bezleri, sekretuvar ünitelerden oluşur. Sekretuvar ünite; asiniler, miyoepitelyal hücreler, birleştirici kanallar (interkalar duktus), salgı kanalları (çizgili duktus) ve boşaltıcı kanallardan oluşur (Şekil 2.6). Duktus sistemi “intralobüler” ve “ekstralobüler duktuslar” olmak üzere iki bölüme ayrılır. İntralobüler duktus, interkalar duktus ve çizgili duktuslardan oluşur. Ekstralobular duktuslar ise, interlobular duktuslarla birleşerek lobar duktusu oluşturur. Salgı tek bir boşaltma duktusu aracılığıyla ağız boşluğuna boşaltılır [38].



Şekil 2.6: Tükürük bezi ünitesi

Tükürük salgısı; asinilerin lümeninden interkale duktuslara, daha sonra da çizgili duktuslara boşalır. Epitel hücreleri ile asinilerin bazal membranları arasındaki miyoepitelyal hücreler kasılarak tükürük salgısının asinilere boşalmasını sağlar. İnterkale duktuslarda bikarbonat salgılanır ve klor geri emilir. Çizgili duktuslardaki kolumnar epitel hücreler, bazal membrana doğru çıkıntı yapar. Bu bölgede potasyum salgılanır, sodyum geri emilir. Çizgili kanallardaki hücreler, elektrolit transportunu hızlı gerçekleştirmek için mitokondriden zengindir. Boşaltıcı kanallar tükürük modifikasyonu yapmaz. Asiniler, interkale kanallar ve çizgili kanallar birlikte tükürük salgısını oluştururlar [39].

Asiniler, tükürük bezlerinde üçe ayrılır. Seröz asiniler yuvarlak şekle sahip olup protein ve sudan zengin, glikozdan yoksun veya az miktarda içeren salgı granülleri üretir. Müköz asiniler ise ince bir glikoprotein içeren visköz salgı

granülleri barındırır ve salgılama esnasında su içeriği artarak mukus halini alır. Müköz hücreler, nükleusları oval şekilli olup kübik ya da prizmatiktirler. Genellikle bir lümen çevresinde silindirik olarak dizilerek tübülleri oluştururlar. Miks asinüsler ise hem müköz hem de seröz hücreleri içerir. Müköz hücreler tübülleri oluştururken, son kısımları seröz hücreler tarafından örtülüp “Giannuzi yarımayı” olarak adlandırılan seröz yarımaları meydana gelir [40]. Giannuzi yarımalarının içerdiği lizozim enzimleri, bakterilerin hücre duvarınının parçalanmasında görev alır [41].

Tükürük bezlerinden parotis bezi saf seröz bir bez olup, sublingual bez müköz ağırlıklı hücreler içeren mikstipte, submandibuler bez ise seröz ağırlıklı hücreler içeren mikstipte bezlerdir [42].

2.4 Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

Tükürük bezlerinin ana fonksiyonu tükürük salgılanmasıdır. Erişkin bir kişide günlük ortalama 1000-1500 ml tükürük salgılanır. Bazal tükürük müköz tiptedir ve salınım hızı ortalama 0.5 ml/dk olup uyku esnasında tükürük akımı iyice azalır. Uyarılma ile tükürük akış hızı 7ml/dk olacak şekilde artış gösterebilir. Stimüle edilmeyen salgının %70'i submandibuler bez tarafından, %20'si parotis bezi, %5 sublingual bez ve %5 minör tükürük bezleri tarafından salgılanır. Uyarılma sonrası parotis bezinden salgılanan tükürük yaklaşık 2/3 oranında artabilir [10].

Tükürüğün yaklaşık %99,5'i sudan, %0,5'i organik ve inorganik bileşenlerden oluşur. Organik içeriği α -amilaz, pityalin, lingual lipaz, mukus, lizozim, Ig A, kan grubu antijenleri, üre, ürik asit, kreatinin gibi metabolitler oluşturur [10, 43]. İnorganik kısmı ise; %15-25, potasyum, %1-26 sodyum, %14-28 klorit, %14-28 bromit, %5 inorganik fosfat, %6-70 bikarbonat, %1-2 kalsiyum, %0.01 magnezyum ve floridan oluşur [44]. Tükürüğün pH'sı ortalama 5.75-7.05 arasındadır [25].

Tükürük salgılanması otonom sinir sistemi kontrolünde gerçekleşir ve refleksler ile düzenlenir. Çiğneme ve tat ile uyarılan gustatuar-salivary refleks ve masticatory-salivary refleks mevcuttur. Bu refleksler ile (trigeminal, glossofaringeal ve vagal sinirler aracılığı ile) afferent uyarı beyindeki duyuşal çekirdeklere iletilir [45]. Uyarı algılandığında afferent lifler, sinyali beyin sapındaki süperior ve inferior salivatör nükleuslara taşır ve nükleuslardan refleks dönerek VII. ve IX. kranyal sinirler ile taşınır. Bu parasempatik uyarı, tükürük bezlerini uyararak tükürük oluşumunu arttırır.

Parasempatik sistemin uyarılması ile tükürük bezlerindeki miyoepitelyal hücrelerde kasılma, asiner hücre aktivitesinde ve duktal transport mekanizmalarında artış, tükürük bezi damarlarında vazodilatasyon izlenir. Tükürük bezlerindeki muskarinik reseptörleri uyaran asetilkolin salgılanır. Asetilkolin, hücre duvarında bulunan reseptörüne bağlanarak hücre içinde inozitol trifosfat yolunu uyarıp hücre içindeki Ca^{+2} miktarını arttırır. Hücre içinde artan Ca^{+2} ikinci haberci olarak görev yapıp tükürük salgısını belirgin olarak arttırır. İlerleyen zamanda asetilkolinesteraz enzimi ile asetilkolin parçalanır ve tükürük salgısı inhibe olur.

Tükürük bezlerinin sempatik innervasyonu torasik spinal sinirin süperior servikal gangliyonu tarafından sağlanır ve bezin arteriyel damarları ile birlikte seyrederek [17]. Sempatik sistemin uyarısı ile miyoepitelyal hücreler kasılır. Sempatik uyarı ile tükürük bezlerine giden kan akımı bifazik değişim gösterir. Alfa adranerjik reseptör aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon ardından vazodilatör maddelerin salınmasıyla vazodilatasyon gerçekleşir. Sempatik sistemin nörotransmitteri olan nöroepinefrinin alfa adranerjik reseptöre bağlanması ile 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) oluşur. Hücre içindeki cAMP çeşitli proteinleri fosforile ederek farklı enzimlerin aktivasyonuna sebep olur. Bu sayede tükürük salgısı proteinden zengin vizköz bir yapı kazanır [10].

2.4.1 Tükürüğün Fonksiyonları

- Tükürük, ağızdan alınan besinleri yumuşatıp bunların amilaz ile parçalanmasını sağlayarak yutulması ve sindirilmesinde görev alır.
- Oral kavite ve dental yapıların nemli tutulmasını ve korunmasını sağlar [46].
- Diş minesini sağlığı gerekli kalsiyum ve fosfor iyonlarının alışverişine elverişli ortam sağlar.
- Konuşma sırasında dilin rahat bir şekilde hareket etmesini ayrıca bukkal ve farengeal mukozanın nemlenmesini sağlayarak artikülasyona yardımcı olur [47].
- Çeşitli partiküllerinin eritilmesi ve tat verici maddelerin tat reseptörlerine taşınmasını sağlayarak tat duyusunu başlatır.
- İmmunglobulin A ile bakteri aglütinasyonunu kolaylaştırıp fagositoza yardımcı olur. Laktoferrin ile bakteri demirini bağlayarak bakteriyel büyümenin engellenmesini sağlar. Lizozim enzimi, bakteri hücre duvarındaki muramik asit içeren glikoproteinleri eriten muromidaz aktiasyonu gösterip bakterilerin hücre duvarının yıkımına neden olur. Lizozim, Ig A ve laktoferrinin tükürükle beraber salgılanması tükürüğün anti-bakteriyel ve anti-mikrobiyal özelliğini ön plana çıkarır [48].

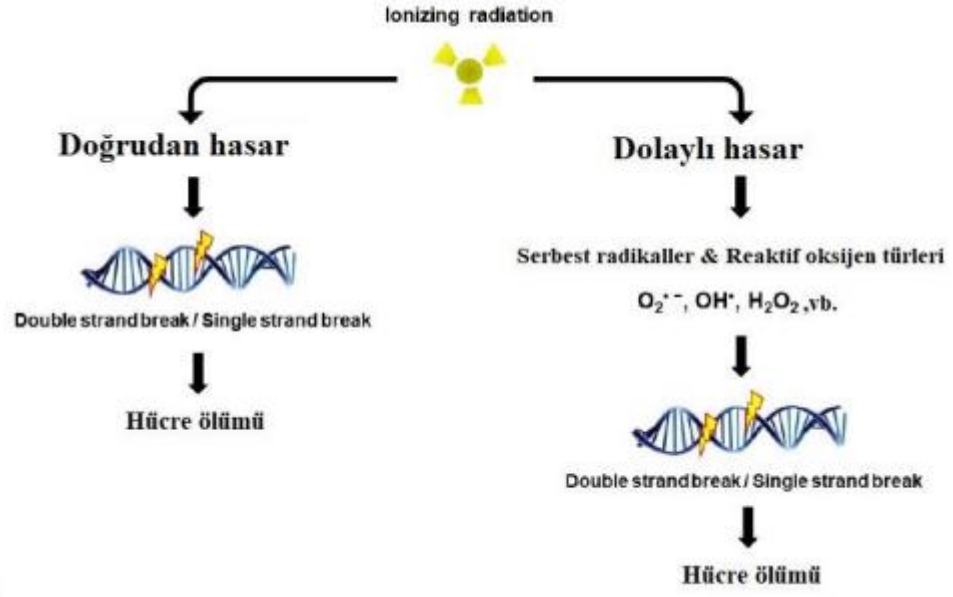
2.5 Radyoterapi

2.5.1 Radyasyon ve Etkileri

Radyoaktif atomlar kararlı hale geçebilmek için ışınım ile etrafa parçacıklar yayarlar. Işınım esnasında ortaya çıkan enerjiye "radyasyon" denir.

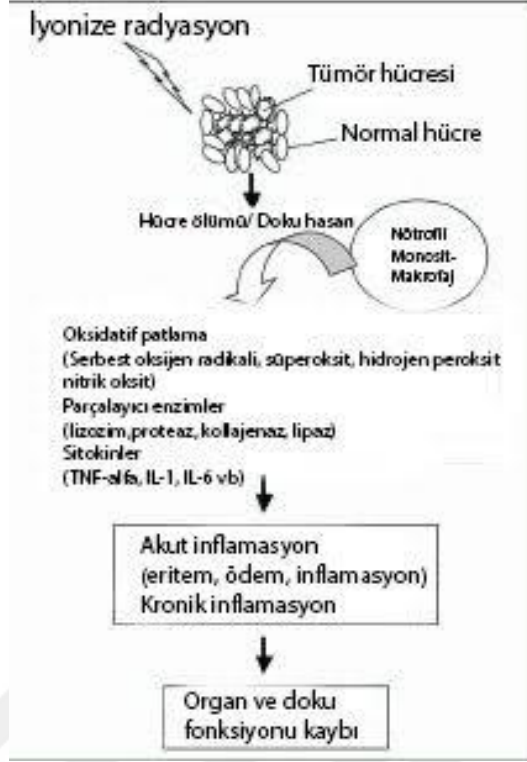
Radyasyon, "iyonize" ve "iyonize olmayan" radyasyon olarak iki ana başlık altında incelenebilir. İyonize radyasyon (alfa, beta, gama ve X ışınları) dokulara ulaştığında atomlara çarparak elektron koparan (iyonlaşma) veya çarptıkları atomların elektronlarını koparamasa bile daha yüksek enerji seviyesine çıkaran radyasyon türüdür [49]. İyonize olmayan (düşük enerjili) radyasyon ise elektromanyetik spektrumda yer alan mikrodalga, görünür ışık, kızılötesi ve düşük enerjili morötesi ışık gibi radyasyonlardır ve etkileştiği madde içindeki atomlardan elektron koparamazlar [50].

İyonize radyasyon hücreyi doğrudan ve dolaylı etki olmak üzere iki şekilde etkiler. Doğrudan etkide fırlatılan elektron veya yüklü parçacıklar yolu üzerindeki DNA'da kopma ve kırılmalara sebep olur. Dolaylı etkide ise suyun hidrolizi sonucu oluşan reaktif oksijen türleri ile nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin yapısının bozulması ile etki eder [51](Şekil 2.7). Bu serbest oksijen radikalleri; organellerdeki ve hücre zarındaki doymamış yağ asitleri ve kolesterolle etkileşerek lipid peroksidasyonuna neden olur. Doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomu uzaklaştırarak lipid radikali ve onun oksidasyonu sonucu lipid peroksit radikali oluşturur. Lipid peroksitleri de malondialdehit (MDA) başta olmak üzere birçok yıkım ürününe dönüşmektedir [52]. Serbest oksijen radikalleri, radyasyonun dolaylı bir sonucu olarak fagositik hücreler tarafından da oluşturulur (nötrofiller ve monosit-makrofaj). Bunlar, radyasyondan zarar görmüş dokulara yanıt olarak aktive olur. Oksijen radikallerinden kaynaklanan hasarın kapsamı, büyük ölçüde bu antioksidanların aktivitesi ile belirlenir. Hücrelerdeki oksidatif stresin etkilerini iyileştiren en kritik antioksidanlar arasında süperoksit dismutazlar (SOD'ler) gibi enzimler bulunur. Antioksidanlar genel olarak üç ana kategoride sınıflandırılabilir. SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler; ferritin ve albümin gibi büyük moleküller; glutatyon, askorbik asit, β -karoten, metiyonin ve bilirubin gibi küçük moleküller. SOD oksijen toksisitesine karşı koruma sağlayan başlıca hücre içi enzimdir. SOD'un radyokoruyucu etkisi net olarak bilinmese de süperoksit kaynaklı DNA zincir kırılmalarını önleyebilir [53]. Gerçekten de, antioksidan enzimlerde bir eksiklik olduğunda radyosensitivitede artış meydana gelir [54].



Şekil 2.7: İyonize radyasyonun direkt ve indirekt etkisi [51]

Radyasyon hücre büyümesi, hücre yaşlanması ve apoptoz için gerekli hücre döngüsü süreçlerini de etkilemektedir [55]. Hücreler, hücre bölünme fazlarından G2 ve mitoz fazında iyonize radyasyona genellikle daha duyarlı olurlar. Dolayısı ile, hızlı bölünen hücreler içeren dokular radyasyondan daha fazla etkilenirken daha yavaş bölünen dokular daha az etkilenir [56]. Bu etkiler sonucunda hücrede oluşan hasarın giderilebilmesi için çeşitli sinyal yolları aktive olarak, kalıcı hücresel değişikliklere ve hücre ölümüne sebep olur [57].



Şekil 2.8: Tümör dokusu ve mikroçevresinde radyasyona bağlı oluşan değişiklikler [58]

2.5.2 Radyoterapi Genel Bilgiler

Radyoterapi, yüksek enerjili X-ışını üreten lineer hızlandırıcı cihazlar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemidir [59]. Radyoterapide amaç; tümör hücrelerine en yüksek dozu vererek hücrelerin çoğalmasını durdurmak ve tümörün ortadan kaldırılması iken tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya ise en az radyasyon dozunu vererek yan etki profilini azaltmaktır. Radyoterapide temel etki mekanizması; normal hücrelerin radyasyona hassasiyetine, hücrelerin oksijen gerilimine, hücrenin mitotik döngüdeki konumuna ve radyasyon doz hızına bağlıdır.

Radyoterapi (RT) baş boyun maligniteleri için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Tedavide tek başına kullanılabileceği gibi, preoperatif veya postoperatif tedavi olarak da kullanılabilir. Preoperatif RT; esas tedavi olarak cerrahi planlanan olgularda tümörü küçülterek cerrahi tedaviye imkan sağlamak ve cerrahi tedavi sonrası oluşabilecek lokal veya bölgesel nüksleri önlemek amacıyla uygulanır [60]. Birçok baş boyun tümöründe esas tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası patolojik risk faktörlerinin olması nüks etme olasılığını artırır. Cerrahi rezeksiyon sınırlarının pozitif veya yakın olması, ekstrakapsüler invazyon, lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon, tümör evresi gibi risk faktörlerinin pozitif olması bölgesel nüks etme olasılığını artırır. Bu olgularda postoperatif RT'nin lokal ve bölgesel kontrolü sağlayıp sağ kalımı arttırdığı saptanmıştır [61].

2.5.3 Radyoterapi Yan Etkileri

Radyoterapi esnasında tümörlü doku ve organlara tedavi amaçlı radyasyon verilirken çevresindeki sağlıklı doku ve organların da etkilenmesi kaçınılmazdır. Bu sağlıklı dokuların radyasyona maruz kalması sonucunda birçok faktöre bağlı olarak (örneğin; kişinin genetik özellikleri ve kronik hastalıkları, radyasyon dozu ve fraksiyonu, dağılım alanı gibi) yan etkiler oluşur [61].

RT sırasında veya ilk üç ay içerisinde ortaya çıkan etkiler; akut reaksiyonlar olup genellikle hızlı çoğalan deri, mukoza, kemik iliği gibi dokularda görülür. Baş boyun bölgesinde ışınlanan anatomik bölgeye bağlı olarak deride eritem, kuruma, gerilme, dermatit, hiperpigmentasyon, tükürükte koyulaşma ve hiposalivasyon, oral mukozit, laringeal mukozit ve ödem, özefajit, disfaji, tat duyusunda bozulma, burun ışınlanan bölge içerisinde nazal kuruluk, kaşıntı, mukosilyer klirenste bozulma, ödem, akıntı, nazal mukoza ve paranazal sinüs mukozasında kalınlaşma, nazal obstrüksiyon, rinosinüzit, erozyon, ülserasyon,

fibrozis, adezyon, kulak ışınlanan bölge içerisindeyse otitis eksterna ve otitis media görülebilir [62, 63].

RT'den 3-6 ay sonra gözlenebilen etkiler; geç reaksiyonlar olup özellikle yavaş çoğalan dokularda (bağ dokusu, kemik, yumuşak doku, sinir sistemi) gözlenir. Baş boyun bölgesi radyoterapisine bağlı olarak 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 bağlı), radyasyon miyeliti gibi geç komplikasyonlar görülebilir [63]. Tiroid bezinde 20 Gy ve üzerindeki dozlarda foliküler hasara bağlı olarak belirgin fonksiyon kaybı oluşabilir. Genelde hipotiroidi izlenirken az oranda da olsa hipertiroidi görülebilir. Tirotoksikoz genelde 3-5 yıl içinde görülür ve sonrasında hastalar hipotiroidiye dönerler [61].

Geç yan etkilerin oluşmasında daha çok endotel hasarı ve fibrozis gelişimi rol oynar. Erken yan etkilerin görülmesinde tedavinin toplam süresi daha önemliken; geç yan etkilerde fraksiyon dozunun büyüklüğü daha ön plana çıkar [61].

2.5.4 Radyasyonun Tükürük Bezleri Üzerine Olan Etkisi

Tükürük bezleri baş boyun bölgesinde radyasyona en duyarlı dokulardan biridir. Radyoterapi alanına giren tükürük bezi disfonksiyonuna bağlı en sık görülen yan etkilerden biri “kserostomidir”. Kserostomi; uyarılmamış tükürük miktarının 0,1 ml/dk'nın altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda ağız kuruluğu şikayetine ek olarak, ağızda yanma hissi, tat ve koku bozuklukları, çiğneme ve yutkunmada güçlük, konuşmada zorluk yakınmaları görülebilir [64]. Uzamış kserostomi ile beraber oluşan düşük pH; oral mukozanın etkilenmesine bağlı olarak periodontal hastalık, diş çürüğü ve enfeksiyonlara neden olmaktadır.

RT tükürük bezlerine akut etkisi ilk bir hafta içerisinde ortaya çıkar. Histopatolojik olarak glandüler küçülme ve asiner hücre kayıpları gözlenir [65]. Hayvan modellerinin çoğunda tek doz radyoterapi ile asiner hücre kaybı ile beraber tükürük üretiminde azalma ve bez ağırlığında belirgin azalma gözlenmiştir [66]. Seröz asiniler hem ratlar hem de insanlarda tükürük bezinde radyasyona en duyarlı bölgedir [67]. Radyasyon maruziyeti sonrası, metabolik aktiviteleri yüksek olan seröz asinilerin salgı granüllerinde çok sayıda serbest radikal ortaya çıkar. Bu serbest radikaller çekirdekte DNA hasarı yapar. Eğer DNA onarım mekanizmaları yeterli kalmazsa hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca kanlanmanın bozulması, stroma kaybı ve innervasyon kaybı da tükürük bezi hasarı ve fonksiyon kayıplarının diğer nedenlerindedir [68]. Kronik etki ise aylar içinde ortaya çıkmaya başlar ve akut dönemde oluşan hasara bağlı ilerler. Kronik dönem etkileri: kserostomi, trismus, fibrozis ve osteoradyonekrozdur [69].

Baş ve boyun bölgesine uygulanan RT'lerde, ilk fraksiyondan sonraki birkaç saat içerisinde baş boyun bölgesinde geçici hassasiyet ve bazen tükürük bezlerinde şişme görülür. Bu erken reaksiyon genellikle birkaç saat içerisinde genellikle azalır. Tükürük akış hızı, radyoterapi devam ettikçe azalmaya devam eder ve 6-8 hafta sonunda ölçülmesi zor olacak miktara kadar iner. Kserostomi; toplam radyasyon dozuna, tükürük bezinin radyasyona maruz kalan doku hacmine ve hastanın klinik özelliklerine bağlı olarak geçici veya kalıcı olabilir [70].

Uzamış kserostomi oral mukozite sebep olabilir. Klinik olarak en erken gözlenen lezyonlar, lökoplazik lezyonlardır. Epitel döküldükçe mukoza kolayca kanayan bir hâl alır, eritem artar ve ilerleyen dönemde ülserasyonlar görülmeye başlar. Küçük travmalar dahi ülserasyonlara sebep olabilir [71, 72]. Mukozit ağrısı nedeniyle hastalar ağız yoluyla beslenmede zorluk çekebilir ve gastrostomi tüpü veya parenteral yoldan beslenme desteği alabilir. Oral mukozitli hastaların şiddetli ağrı nedeniyle ≥ 5 kilo kaybı ihtimalinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [73]. Baş boyun RT'sine bağlı oral mukozitin azaltılmasında en önemli yaklaşım, diş fırçalaması ve diş ipi kullanımıyla bakteriyel diş plaklarının önlenmesini sağlayan koruyucu ağız bakımındır [74].

2.5.5 Radyasyona Karşı Tükürük Bezlerinin Korunması

Tükürük bezlerinin radyasyon toksisitesine karşı korunması, radyoterapi sonrası hastaların yaşam kalitelerinin artması amacıyla önemlidir. Tükürük bezlerini korumak için radyoterapi öncesinde veya sonrasında birçok madde ile çalışmalar yapılmıştır. Antioksidanlar, üretilen serbest radikalleri ve toksik maddeleri temizleyebilir, hücresel makromoleküllerin radyasyon tarafından indüklenen toksisiteye karşı korunmasında etkili olur [75].

Parasempatomimetik maddeler olan "pilocarpin" ve "betanekol", radyoterapi öncesi verildiğinde parotis bezindeki asiner hücreleri uyararak salgılamayı artırır. Böylece baş boyun RT'si sonrası tükürük salgısı daha az miktarda azalmaktadır. Fakat hastalarda bu parasempatomimetiklere bağlı kardiyak ritim bozukluğu ve aşırı terleme gibi yan etkiler oluşabilir [76].

E vitamini, yağda eriyen, lipoproteinler ve hücre membranları içinde bulunan en önemli antioksidanlardan biridir. Antioksidan aktivitesine bağlı olarak immün yanıtı artırır ve doku hasarını önlemek için serbest radikaller ile reaksiyona girerek membranlardaki oksidatif hasarı azaltır [77]. E vitamini farmakolojik dozlarda radyasyondan koruyucu etkilidir ve aynı zamanda düşük toksisite avantajına sahiptir [78].

Amifostin, RT ve kemoterapi sonrası kullanılan sitoprotektif etkiye sahip bir ilaçtır. Fakat normal dokuları RT'den koruması dışında tümörlü dokuları da koruyabileceği ve ağır bulantı kusma gibi yan etki profiline sebebiyet verebileceğinden kullanımı tartışmalı bir ilaçtır [79, 80].

Isı şok proteini olan tempol (4 hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxy), ratların submandibuler bezlerine radyasyon verilmesinden bir gün önce enjekte edilmiştir. Radyoterapi sonrası tükürük salgısının azalmasının engellenmesinde ve histopatolojik yapının korunmasında kısmi yanıt alınmıştır [81].

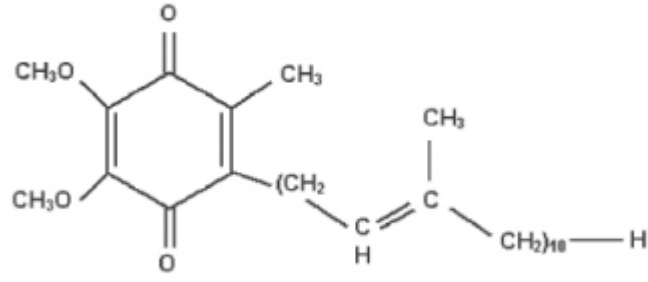
Büyüme faktörlerinin, DNA onarım mekanizmaları üzerinden hücre ölümünü engellediği gözlenmiştir. Granülosit koloni uyarıcı faktörün radyasyon tedavisi akut yan etki şiddetini azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir [82].

2.6 Koenzim Q10 (CoQ10)

Koenzim Q10 (CoQ10); mitokondriyal elektron taşıma zincirinin bir bileşeni olup ATP üretim mekanizmalarında koenzim işlevi gören, tüm hücrelerde bulunabilen, yağda çözünen vitamin benzeri bileşiktir [83]. Kimyasal formülü 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil benzokinon olup ubiquinon, CoQ, CoQ10 veya vitamin Q10 olarak da bilinir [84] (Şekil 2.9).

Hücre ve organellerin membranlarında özellikle CoQ10'un indirgenmiş formu (ubikinol) yerleşmiştir. Ubikinol oksijen radikalleri ile birleşerek lipid peroksidasyonunu engeller. CoQ10 bu özelliği ile önemli bir antioksidandır. CoQ10, birincil substratlardan oksidaz sisteme elektron transferi yaparken, aynı zamanda mitokondriyal membrandan membranlar arası boşluğa proton geçişinden sorumludur. Bu geçiş, membranlar arasında proton gradiyenti oluşturur. Ardından protonlar mitokondri matriksine doğru yönlendirilir ve ATP oluşur. Sonuç olarak CoQ10, hücrelerin hayati fonksiyonları ve kas kasılması için gerekli olan ATP üretiminde önemli bir rol oynamaktadır [85, 86].

Hücre plazmasında bulunan diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında, düşük konsantrasyondadır. Ancak buna rağmen plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidan olması nedeniyle diğer antioksidanlardan daha önemli bir yer tutar. Ayrıca diğer antioksidanları geri dönüştürme ve yenileme gibi etkileri de vardır [86].



Şekil 2.9: CoQ10 kimyasal yapısı

CoQ10, aynı zamanda hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu engeller. Bu antioksidan özellikleriyle serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinden de sorumludur ve böylece yaşlanmada gecikme sağlayabilir [85-87].

Kendisi antioksidan bir madde olan CoQ10'nun aynı zamanda antioksidan enzim düzeylerini arttırdığı gözlemlenmiştir. CoQ10 uygulanmasının plazma SOD seviyelerini ve karaciğer GSH-Px ve SOD aktivitelerini arttırdığı da tespit edilmiştir [88].

Mitochondriyal solunum zincirinde elektron taşıyıcı olan CoQ10; oksidatif stres yaratan durumlarda, serbest radikal hasarından koruyucu rol oynar. Yapılan çalışmalarda; kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, mitokondriyal myopatiler, migren ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi çok sayıda hastalıkta destek tedavide faydalı olduğunu ortaya koymuştur [84, 87, 89].

Serebral iskemi üzerine yapılan bir çalışmada, CoQ10'un antiapoptotik bcl-2 proteininin ekspresyonu ve proapoptotik bax proteinin supresyonu üzerinden antiapoptotik etkinliği olduğu gösterilmiştir [90]. Ayrıca spinal kord yaralanmaları üzerinde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği [91], gürültüye ve yaşa bağlı işitme kayıplarında koruyucu olduğu [92], hücre kültürü çalışmalarında Alzheimer hastalığında amiloid protein oluşumunu yavaşlatıp nekroz ve apoptozu azalttığı [93], yüksek glukoz seviyesine bağlı oluşan

oksidatif stres durumunda endotel disfonksiyona karşı koruyucu bir etkisi olduğu [94] yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Özetle, CoQ10'un antioksidan özelliği ve mitokondriyal enerji üretimindeki fonksiyonu, ortaya konulmuş en önemli özellikleridir. Membran stabilizasyonunun sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptozun kontrolünde de rol oynadığı gösterilmiştir [95].

2.7 Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)

HBOT, kapalı bir ortamda deniz seviyesinin (1 atmosphere absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) üzerindeki basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutularak uygulanan sistemik etkili bir tedavi yöntemidir. Tedavi, çoğunlukla 2-3 ATA basınçlarda uygulanır. Kabin basıncı ve tedavinin süresi, endikasyona göre belirlenir. Tek kişilik veya çok kişilik basınç odalarında uygulanabilmektedir. Çok kişilik basınç odaları, hastaların yakından izlemine izin verirken tek kişilik basınç odaları, daha çok durumu stabil ve kronik hastaların tedavisinde kullanılır [96].



Şekil 2.10: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hiperbarik ve Su altı Hekimliği Bölümü çoklu basınç odası

2.7.1 HBOT Tarihi

HBOT, ilk olarak 1662'de "Henshaw" tarafından, koruk düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde hem yüksek hem de alçak basınç sağlamak suretiyle kurulmuştur. Yüksek basınç, akut hastalıkların; alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Ardından 1834'te "Junod" ve 1837'de "Tabarie" ve "Pravaz" büyük basınç odaları kurarak, 2-4 ATA basınçta hastalarda iç organlarda ve beyinde kan akımında düzelme olduğunu ve genel bir "kendini iyi hissetme" durumu oluştuğunu ileri sürmüştür. 1937'de "Behnke" ve "Shaw", HBOT'yi ilk defa dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanmışlardır [97]. 1961 yılında "Boereme" ve "Brummelkamp" tarafından bu tedavinin gazlı gangren hastasında kullanılmaya başlanmasıyla, bu tedavi yöntemi modern klinikteki yerini almıştır [98]. Ani işitme kaybında HBOT ilk olarak 1960'ların sonunda Fransız ve Alman işçilere uygulanmıştır [99]. Ülkemizde ise ilk olarak 1984 yılında GATA Haydarpaşa Hastanesi bünyesinde Deniz ve Su Altı Hekimliği Anabilim dalının kurularak bu tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Bunu hemen sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji'ye bağlı bir bilim dalı kurulmak suretiyle hiperbarik tıp faaliyeti takip etmiştir [100].

2.7.2 HBOT Etki Mekanizmaları

HBOT'nin fiziksel temellerini gazların basınç, sıcaklık ve hacim ilişkilerini açıklayan "Dalton, Boyle, Charles ve Henry gaz yasaları" açıklamaktadır.

Dalton kanununa göre, gaz karışımının toplam basıncını, karışımda yer alan her elementin kendi basınçlarının toplamı oluşturur. Buna göre deniz seviyesindeki atmosfer basıncı 1 ATA'dır (760 mm Hg) ve %21'i oksijen olarak

hesaplandığında yaklaşık parsiyel oksijen basıncı 160 mm Hg ya da 0,2 ATA olarak hesaplanır [101].

Boyle kanununa göre, belirli bir kütlede ve sabit sıcaklıkta bir gazın hacmi ile gazın basıncı arasında ters orantı vardır. Basınç arttıkça gazın hacmi küçüleceği için dekompresyon hastalığı ve gaz embolisinde HBOT'nin etkinliği bu kanuna göre açıklanabilir [102].

Charles kanununa göre, gaz sıkıştıkça ortamın ısı artar. HBOT sırasında yüksek ateşi olan hastaların vücut sıcaklarının daha da artması ve hastanın konvülziyon ihtimalinin artması bu kanunla açıklanabilir [103].

Henry kanunu göre, sabit bir ısıda, bir sıvı veya dokuda çözünebilir gazın miktarı, aynı gazın parsiyel basıncı ile doğrusal orantılıdır. Buna göre HBOT'de kanın plazmasındaki çözünen oksijen miktarı da artacaktır [101].

HBOT etkisini basıncın doğrudan etkisi ve oksijen parsiyel basıncının yükselmesi ile oluşan metabolik etkiler olmak üzere iki temel yolla sağlar. Basıncın doğrudan etkisi Boyle gaz kanununa göre açıklanır. Basıncın etkisiyle gaz kabarcığı boyutu azalmaya başlar, yüzey gerilimi artar ve küçülen gaz kabarcığı sonrasında kollabe olur. Altta yatan nedenin doku içerisindeki gaz kabarcıkları olduğu dekompresyon hastalığı, gaz embolisi, gazlı gangren gibi hastalıklarda ve bu hastalıkların tedavisinde doğrudan basınç etkisi önemli yer tutmaktadır. Parsiyel oksijen basıncındaki artışın etkisiyle ise daha önce Henry yasasıyla açıklandığı üzere ortam basıncı artışıyla plazmada çözünen oksijen miktarı artar. Bu etkiden özellikle hemoglobinin yeterli oksijeni taşıyamadığı karbonmonoksit intoksikasyonlarında ayrıca yine aynı etki mekanizması sayesinde, derin anemilerde, periferik iskemik hastalıklar gibi doku kanlanmasının azaldığı durumlarda ve hipoksinin görüldüğü diğer patolojilerde de kullanılabilir [102].

HBOT; akut ve kronik yara tedavisinde, iskemi ve enflamasyon durumlarında, radyasyon hasarlarının tedavisinde kullanılabilir. Etki mekanizmasına bakıldığında yara iyileşmesinin inflamasyon fazında, kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. HBOT ile bölgede etkili

nötrofillerin fonksiyonları arttırılır [104]. Proliferasyon fazında HBO etkisiyle dokuda hipoksi düzelir, fibroblast proliferasyonu ve kollajen yapımı ile anjiogenez hızlanır [105]. Maturasyon ve reepitelizasyon evresinde ise parsiyel oksijen basıncının artışıyla yara iyileşmesi hızlanır.

HBOT antibakteriyel etkisini; serbest oksijen radikallerini arttırarak özellikle SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma enzimleri olmayan anaerob bakterilerin DNA, RNA dizilerini hasara uğratarak ve lökosit fonksiyonlarını arttırarak gösterir [106].

2.7.3 HBOT Endikasyonları

HBOT endikasyonları kesin belirlenmiş olmamasına rağmen birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. 2004 yılında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee For Hyperbaric Medicine) (ECHM) tarafından ayrıntılı bir endikasyon listesinin olduğu bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuza göre HBOT'nin hastaya kesin fayda sağladığı ve kuvvetle uygulanması önerilen endikasyonlar tip 1, hastaya pozitif etki gösterdiği saptanan ve uygulanmasını önerilen endikasyonlar tip 2 , isteğe bağlı olarak önerilen endikasyonlar tip 3 ve kanıt düzeyi yeterli olmayan endikasyonlar da diğer endikasyonlar olarak ayrılmıştır. Her endikasyon da kanıt düzeyine göre orijinal hali Tablo 1'de gösterilmiştir [107].

Tablo 1 : HBOT endikasyonlar

CONDITION	ACCEPTED			NON ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
Type I						
CO poisoning		X				
Crush syndrome		X				
Prevention of osteoradionecrosis after dental extraction		X				
Osteoradionecrosis (mandible)		X				
Soft tissue radionecrosis (cystitis)		X				
Decompression accident			X			
Gas embolism			X			
Anaerobic or mixed bacterial anaerobic infections			X			
Type II						
Diabetic foot lesion		X				
Compromised skin graft and musculocutaneous flap			X			
Osteoradionecrosis (other bones)			X			
Radio-induced proctitis / enteritis			X			
Radio-induced lesions of soft tissues			X			
Surgery and implant in irradiated tissue (preventive action)			X			
Sudden deafness			X			
Ischemic ulcer			X			
Refractory chronic osteomyelitis			X			
Neuroblastoma Stage IV			X			
Type III						
Post anoxic encephalopathy			X			
Larynx radionecrosis			X			
Radio-induced CNS lesion			X			
Post-vascular procedure reperfusion syndrome			X			
Limb replantation			X			
Burns >20 % of surface area and 2nd degree			X			
Acute ischemic ophthalmological disorders			X			
Selected non healing wounds secondary to inflammatory processes			X			
Pneumatosis cystoides intestinalis			X			
Others indications						
Post sternotomy mediastinitis				X		
Stroke				X		
Sickle cell disease				X		
Malignant otitis externa				X		
Acute myocardial infarction				X		
Femoral head necrosis				X		
Retinitis pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
Interstitial cystitis					X	
Facial (Bell's) palsy					X	
Cerebral palsy						X
Multiple sclerosis						X
Fetoplacental insufficiency						X

2.7.4 HBOT Kontrendikasyonları

HBOT'nin tek mutlak kontrendikasyonu, tedavi edilmemiş pnömotoraks varlığıdır. Rölatif kontrendikasyonları tablo 2 de gösterilmiştir [101, 108]. Rölatif kontrendikasyonlar bulunan hastalarda fayda ve zararlar değerlendirilerek karar verilmelidir. . Rölatif kontrendikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: HBOT rölatif kontrendikasyonları [101, 108]

Obstruktif akciğer hastalığı
Üst solunum yolu enfeksiyonları
Yakın zamanda geçirilmiş toraks veya kulak operasyonu öyküsü
Akciğer grafisinde bül veya bleb gibi asemptomatik akciğer lezyonları
Kontrolsüz yüksek ateş
Gebelik
Klostrofobi
Nöbet geçirme öyküsü

2.7.5 HBOT Komplikasyonları ve Yan Etkileri

HBOT'de genellikle geri dönüşümlü, tolere edilebilir yan etkiler görülmektedir ancak hayati komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır.

- En sık görülen yan etki, östaki tüpü fonksiyonunu tam gerçekleştirememesine bağlı olarak görülen "otik barotravmadır". Genellikle spontan gerilemesine rağmen timpanik membran perforasyonlarına ve seröz otitis mediaya yol açabilir. Orta kulak

barotravmalarını önlemek amacıyla hastalara kulak eşitleme tekniklerini öğretmek ve bu teknikleri ilk seanstan itibaren kullanmaya başlamaları önem arz eder [96, 109].

- Sinüs barotravması, diğer sık görülen yan etkilerdendir. Nazal hava yolunda obstrüksiyon oluşturan durumlarda sinüs barotravmasına yatkınlık gözlenebilir. Valsalva manevrası yapılarak bu yan etkinin oluşması engellenebilir [102].
- Miyopi ve katarakt, oksijenin lense toksisitesine bağlı oluşabilir. Geri dönüşümlüdür [110].
- Pulmoner barotravma akciğerlerde pulmoner veya parankimal bir hastalık olmadığı sürece gözlenmesi beklenmez. Eğer alveolar hasar oluşmuşsa buna bağlı olarak arteryel gaz embolisi, pnömotoraks, pnömomediastinum ve cilt altı amfizem gibi acil tedavi gerektirebilecek ciddi yan etkiler gelişebilmektedir [102].
- Oksijen toksisitesinde geçici miyopi oluşması dışında santral sinir sistemi etkilenmesine bağlı nadiren de olsa konvülsiyonlar oluşturabilir. Bu riskin 3 ATA'dan yüksek ve 120 dakikaya aşan tedavilerde oluşabileceği düşünülmektedir [102, 110].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Denekler

Çanakkale Üniversitesi Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden ağırlıkları ortalama 250-300'er gram olan 48 adet sağlıklı Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (ratlar) temin edilip çalışma süresince uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Deney süresince hayvanlar standart yemle beslendi ve sürekli olarak suya ulaşma

imkanları oldu. Barınma ortamlarının sıcaklığı 21 ± 2 °C ve ışık ise 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı. Tüm ratların bakımları; Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hazırlanan “Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik’e (13.12.2011- 28141) uygun olarak yapıldı.



Şekil 3.1 : Deneklerin beslenme ve barınma ortamları

3.2 Deneklerin gruplara ayrılması

Grup 1 (Kontrol) : Bu grupta yer alan 8 adet sıçana 6 hafta boyunca intraperitoneal (İP) 1 cc serum fizyolojik (SF) verildi.

Grup 2 (Sham) : Bu grupta yer alan 10 adet sıçanın baş bölgesine 5 gün boyunca art arda 3 Gy dozunda RT uygulandı ve radyoterapiye başlamadan 1 hafta önce başlanarak 6 hafta boyunca İP 1 cc SF verildi.

Grup 3 (CoQ10) : Bu grupta yer alan 10 adet sıçanın baş bölgesine 5 gün boyunca ard arda 3 Gy dozunda RT uygulandı ve RT'ye başlamadan 1 hafta önce İP 10 mg/kg/gün CoQ10 verilmeye başlanıp 6 hafta boyunca devam edildi.

Grup 4 (HBOT) : Bu grupta yer alan 10 adet sıçanın baş bölgesine 5 gün boyunca art arda 3 Gy dozunda RT uygulandı ve RT'den 1 hafta sonra başlanarak 4 hafta boyunca haftada 6 gün HBOT uygulandı.

Grup 5 (CoQ10 + HBOT) : Bu grupta yer alan 10 adet sıçanın baş bölgesine 5 gün boyunca art arda 3 Gy dozunda RT uygulandı. RT'ye başlamadan 1 hafta önce İP 10 mg/kg/gün CoQ10 verilmeye başlanıp 6 hafta boyunca devam edildi. RT'den 1 hafta sonra başlanarak 4 hafta boyunca haftada 6 gün HBOT uygulandı.

3.3 İlaç Uygulama Protokolü

Herhangi bir işlem görmemiş sağlıklı 48 sıçan teslim alındı. Sıçanlara literatüre uygun dozda 10 mg/kg/gün CoQ10 uygulamaya karar verildi. Hesaplanan CoQ10 mısır yağı içerisinde homojen olarak çözdürüldü. 0,1 cc içerisinde 10 mg/kg CoQ10 olacak şekilde hazırlanan solüsyonlar Grup 3 ve Grup 5 deki 20 sıçana 6 hafta boyunca tek doz olarak İP uygulandı. CoQ10 verilen sürede hiçbir denekte kilo kaybı olmadı.

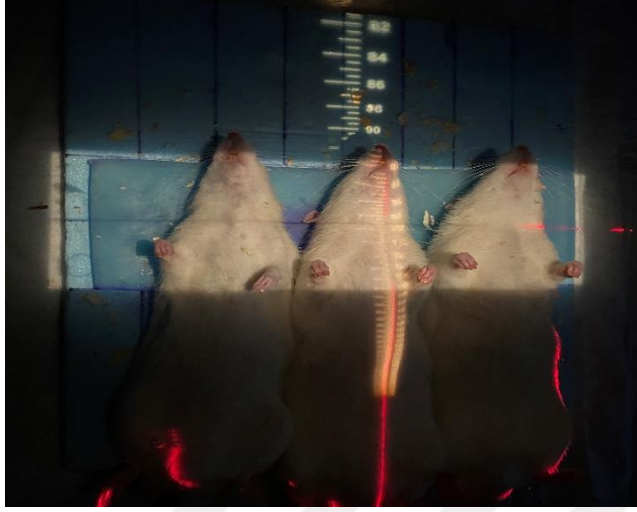
3.4 Radyasyon Uygulaması

Işınlanma öncesi ketamin hidroklorür (Ketalar flakon, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg + xylazine hidroklorür (Rompun flakon, Bayer, İstanbul) 10 mg/kg

intraperitoneal (İP) uygulanarak sıçanlara genel anestezi yapıldı. Baş-boyun bölgesinin ışınlanması Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde Varian Trilogy marka lineer akseleratör cihazıyla SAD yöntemiyle tedavi planlama sisteminde doz yarı kalınlığa hesaplanarak 6 MV enerji ile tek fraksiyonda toplam 3 Gy, toplamda 15 Gy, 5 gün boyunca ön-arka alanlardan baş-boyun bölgesi foton ışınlanması şeklinde uygulandı.



Şekil 3.2: Deneklere radyoterapi verilışı



Şekil 3.3: Supin pozisyonda yerleştirilen sıçanların baş boyun bölgesine radyasyonun verilmesi

3.5 HBOT uygulanması

Grup 4'deki 10 rat ve Grup 5'deki 8 rat Çanakkale Üniversitesi Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (Ç.O.M.Ü. DAM) bulunan Barotech marka (Seri No: DB01) sıçanlar için özel dizayn edilmiş tek bölmeli 5 bar çalışma basıncına sahip basınç odasında radyasyon tedavisinden 1 hafta sonra başlanarak 4 hafta boyunca günde 1 kez 2,5 ATA (atmosphere absolut, mutlak atmosfer) basınçta 5 dakika dalış, 5 dakika çıkış ve 80 dakikalık tedavi süresiyle beraber toplam 90 dakika süre ile 24 gün (haftada 6 kere) toplamda 24 seans olacak şekilde HBOT'ne alındı.

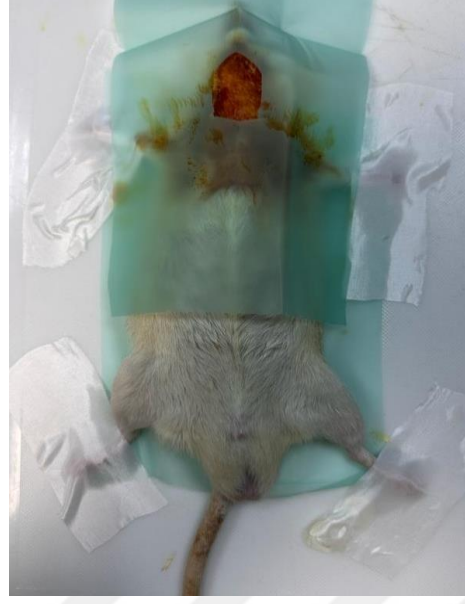


Şekil 3.4: Ç.O.M.Ü. DAM bünyesindeki tek bölmesi basınç kabininde HBOT uygulanişı

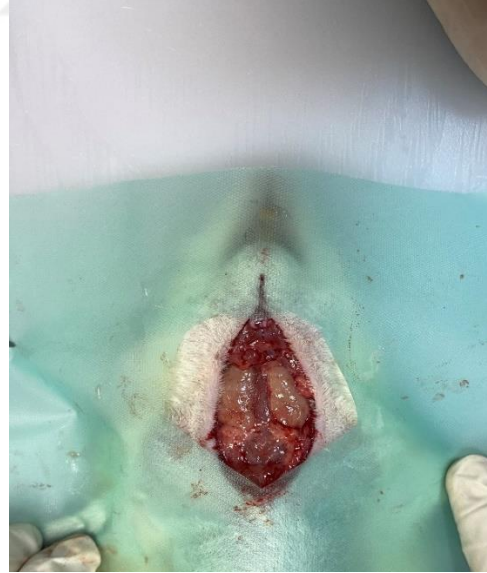
3.6 Submandibuler Bez Eksizyonu Cerrahi Prosedür

Çalışmamızın 10. gününde 2, 3 ve 5. gruptaki 2'şer sıçan anestezi komplikasyonuna bağlı ex olarak çalışma dışı kabul edildi.

Tüm gruptaki sıçanlara 6 hafta sonunda intraperitoneal olarak tiyopental sodyum verilerek servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi uygulandı. Sıçanların boyun orta hat servikal bölge tıraş edildikten sonra %70 etanol ve povidon-iyot ile temizlendi ve kurutuldu (Şekil 3.5). Bisturi yardımıyla boyun orta hatta çene altından başlayıp sternuma kadar uzanan yaklaşık 3 cm vertikal kesi yapıldı. Kesi komşuluğundaki boyun orta hattın yanlara doğru uzanan cilt flepleri eleve edildi. Açılan alandaki subkutan yağ dokusu temizlendi. Submandibuler beze ulaşıp fasyal ven ve arter bağlanarak künt diseksiyon ile bez çıkarıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.5: Sıçanların boyun orta hat servikal bölge tıraş edildikten sonra %70 etanol ve povidon-iyot ile temizlenip diseksiyona hazırlandı.



Şekil 3.6: Her iki submandibuler bezin boyun orta hatta diseksiyonu sonrası görünümü

Çıkarılan bezler sağ ve sol olarak ayrıldı, ağırlıkları hassas tartı yardımıyla ölçülerek kayıt altına alındı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7: Hassas tartı yardımıyla çıkarılan submandibuler bez ağırlıklarının ölçülmesi

3.7 Histopatolojik Değerlendirme

Cerrahi eksizyonu takiben sol submandibuler bez doku örnekleri, ışık mikroskopik inceleme için ilk olarak % 10' luk Neutral Buffer formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Dokular, suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerde alkol serilerinden (%60, %70, %80, %90, %96, %100) geçirildi. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirildi ve ardından erimiş parafine gömüldü.

Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen kesitlere, tüm gruplar için Histokimyasal Boyama: Hematoksilin-Eosin (H&E), Masson Trichrome Boyama yöntemleri uygulandı.

3.7.1 Hematoksilen-Eosin Boyama Yöntemi :

Tüm deney gruplarına ait submandibular bez dokusu bloklarından lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Ardından lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %90, %70), 1 dakika akar suda yıkayıp, Harris Hematoksilen'de 2 dakika boyandı ve 2x2 dakika akar suda yıkandılar. Lamlar %1 Amonyak-Su karışımına batırılıp tekrar 1 dakika akar suda yıkandılar. Daha sonra 2 dakika Eozinde bekletilip artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alınıp, entellan ile kapatıldı.

3.7.2 Histokimyasal Boyama (Masson's Trichrome) Yöntemi

Deney gruplarından alınan kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %80, %70), 1 dakika akar suda yıkandıktan sonra, Weigert's Iron Hematoxylin ile 5 dakika boyandı. Picric acid ile 5 dakika bekletilip, 3x1 dakika akar suda yıkandı. Ardından lamlar 5 dakika Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin solüsyonunda boyandı. Distile su ile 2x1 dakika yıkandı. Phosphotungstic/Phosphomolybdic Acid ile 5 dakika bekletildi. Aniline Blue Solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Distile su ile 2x1 dakika yıkandı. Artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100) 2x1 dakika ksilole alınıp, entellan ile kapatıldı. (Masson's Trichrome Stain Kit, Bioplica Catalog Number : 04-010802).

3.7.3 Histopatolojik İnceleme Metodu:

Histopatolojik inceleme, grupları bilmeyen bir histolog tarafından yapıldı. Dokular; asinus dejenerasyonu, asiner hücrelerde vakuolizasyon, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, granüler kıvrıntılı tübül epitel hücrelerinde piknoz, duktus epitel hücrelerinde piknoz, vakuolizasyon ve deskuamasyon, interstisyel alanda akıntı ve fibrozis, vasküler duvarlarda vakuolizasyon açısından, önceki çalışmalara benzer şekilde (0, 1, 2, 3) skorlanarak değerlendirildi. 0: normal, 1: toplam alanın %25'inden azını kapsayan hasar, 2: toplam alanın %25-50'sini kapsayan hasar ve 3: toplam alanın >%50'sini kapsayan hasar olacak şekilde skorlama yapıldı (71,102-104). Histolojik değişiklikler, ışık mikroskopunda (Axioskop 40 Microscope and AxioCam ICc3 MicroscopeCamera, Carl Zeiss, Göttingen, Germany) her örnek için x100 büyütmede, 10 farklı alanda değerlendirildi ve ZEN blue edition yazılımı ve AxioCam 503 renkli kamera ataçmanlı Zeiss Scope A1 mikroskop ile fotoğraflandı. (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7)

Tablo 3: Histopatolojik Değerlendirme Skorlaması

Histopatolojik Etkilenme	Skorlama
Yok	0
Toplam alanın %25'inden azını kaplayan hasar	1
Toplam alanın %25-%50'sini kaplayan hasar	2
Toplam alanın %50'sinden fazlasını kaplayan hasar	3

3.8 Biyokimyasal Analiz

Kalorimetrik yöntemle incelenen dokular, 1/9 oranında (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol. KCl) Potasyum Klorür tamponu ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm + 4' de 5 dk santrifüj edildi. SOD ölçümü için REL BIOCHEM – REL ASSAY adlı cihaz kullanıldı. MDA ölçümü için ise MINDRAY-BS400 adlı cihaz kullanıldı.

3.8.1 Süperoksit Dismutaz (SOD) (U/ml)

Süperoksit dismutazın rolü, oksidatif stres esnasında üretilen serbest oksijen radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırmaktır. Oksijen toksisitesine karşı koruma sağlayan başlıca hücre içi antioksidandır. SOD aktivitesini ölçmek üzere kullanılan metotta; ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak, 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorür ile süperoksit radikallerinin reaksiyona girmesiyle kırmızı formazan boyası oluşur. Bu reaksiyonun inhibisyon derecesi bize SOD aktivitesini verir.

3.8.2 Malondialdehit (MDA) (nmol/L)

Lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA, ölçüm yöntemi olarak 90-100°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmesiyle belirlendi. TBA test reaksiyonunda, MDA veya MDA benzeri maddeler TBA ile reaksiyona girer ve 532 nm'de maksimum absorpsiyonla pembe bir pigment üretimi olur. Bu reaksiyon 2-3 pH'da 90 °C'de 15 dakika süreyle gerçekleştirildi. İlk olarak numune, proteinin çökmesi için 2 kez soğuk %10'luk triklorasetik asit ile

karıştırıldı. Ardından çökelti santrifüjlenerek elde edilen supernatant 10 dakika boyunca 90-100°C'de eşit hacimde %0.67 (a/h) TBA ile reaksiyona sokuldu. Soğutma işlemi sonrası absorpsiyon 532 nm'de okundu.

3.9 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi, "Jamovi v2.3 İstatistiksel Analiz" programında (Jamovi Project, Hollanda) yapılmıştır.

Biyokimyasal verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak Bonferonni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Submandibuler bez ağırlıklarının gruplarda karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Histopatolojik verilerin gruplar arasındaki farklılığı yine Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubunda 8, diğer gruplarda 10 rat olacak şekilde başlandı. Anestezi komplikasyonuna bağlı 10. günde 2.3. ve 5. gruptaki 2 rat ex kabul edildi. Toplamda 42 rat ile çalışma tamamlandı. Çalışmaya dahil edilen 42 rat submandibuler bezleri histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirildi. Ayrıca submandibuler bez ağırlıkları incelendi.

4.1 Submandibuler Bez Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Çıkarılan submandibuler bezler “sağ ve sol” olarak 2 gruba ayrıldı. Hassas tartı yardımıyla ağırlıkları ölçüldü. Her grupta aritmetik ortalama, minimum-maksimum değerler, medyan ve standart sapma değerlerini inceledik (Tablo 4).

Veri sayısı az olduğundan, karşılaştırma analizleri Kruskal Wallis Test ile gerçekleştirildi. Sağ submandibuler bez ve sol submandibuler bez ağırlıkları arasında yapılan gruplar arası karşılaştırmada p değeri 0,05'ten büyüktür ve anlamlı farklılık görülmemiştir.

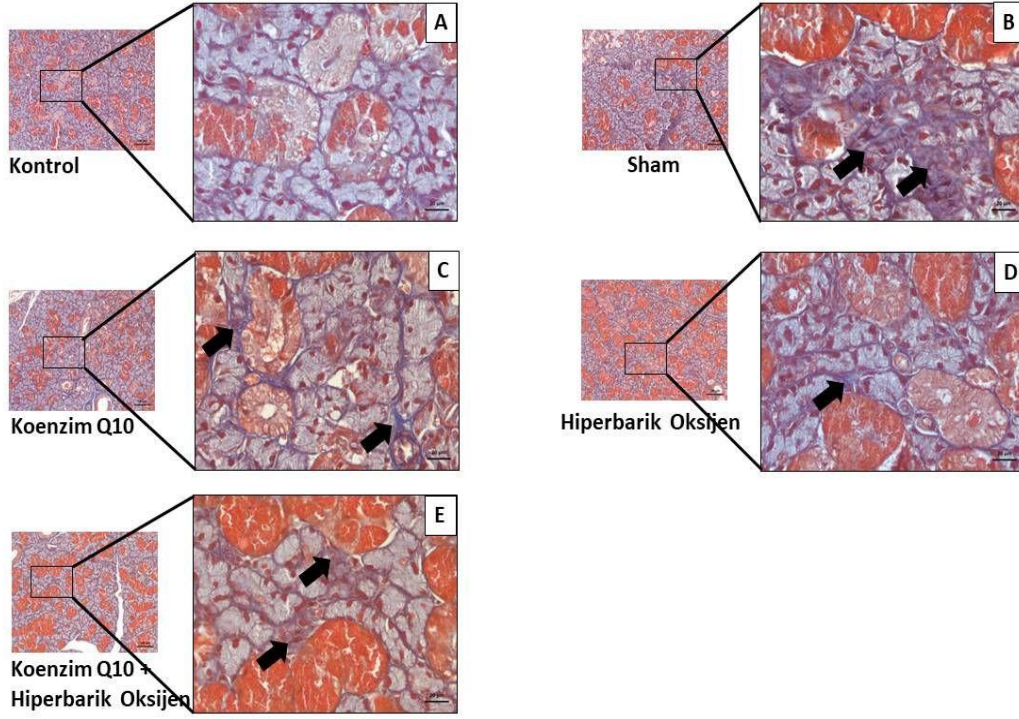
Tablo 4: Grupların Submandibuler Bez Ağırlıklarının Aritmetik Ortalama, Medyan, Standart sapma, Minimum ve Maksimum değerleri

GRUP		SAĞ SUBMANDİBULER BEZ	SOL SUBMANDİBULER BEZ	P Değeri (sağ)	P Değeri (sol)
GRUP 1 (KONTROL)	Aritmetik Ortalama	0,8639	0,8735	0,067	0,079
	Medyan	0,8469	0,9170		
	Standart	0,19116	0,22741		
	Minimum	0,6	0,53		
	Maksimum	1,17	1,17		
GRUP 2 (SHAM)	Aritmetik Ortalama	0,6389	0,6179		
	Medyan	0,6396	0,6039		
	Standart	0,15163	0,13073		
	Minimum	0,45	0,45		
	Maksimum	0,81	0,84		
GRUP 3 (CoQ10)	Aritmetik Ortalama	0,7133	0,6831		
	Medyan	0,7465	0,7131		
	Standart	0,12432	0,14198		
	Minimum	0,49	0,44		
	Maksimum	0,88	0,83		
GRUP 4 (HBOT)	Aritmetik Ortalama	0,6471	0,6390		
	Medyan	0,6454	0,6401		
	Standart	0,10527	0,06668		
	Minimum	0,53	0,53		
	Maksimum	0,81	0,73		
GRUP 5 (CoQ10+ HBOT)	Aritmetik Ortalama	0,6249	0,5774		
	Medyan	0,6050	0,6211		
	Standart	0,10901	0,17824		
	Minimum	0,49	0,35		
	Maksimum	0,80	0,82		

4.2 Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Histopatolojik incelemede dokular; asinus dejenerasyonu, asiner hücrelerde vakuolizasyon, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, granüler kıvrıntılı tübül epitel hücrelerinde piknoz, duktus epitel hücrelerinde piknoz ve vakuolizasyon, interstisyel alanda akıntı ve fibrozis, vasküler duvarlarda vakuolizasyon açısından skorlanarak değerlendirildi. “0: normal, 1: toplam alanın %25'inden azını kapsayan hasar, 2: toplam alanın %25-50'sini kapsayan hasar ve 3: toplam alanın >%50'sini kapsayan hasar” olacak Şekilde skollama yapıldı.

Deneklerin submandibuler bezlerindeki patolojik verilerin gruplar arasında karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile istatistiksel incelenmiştir.



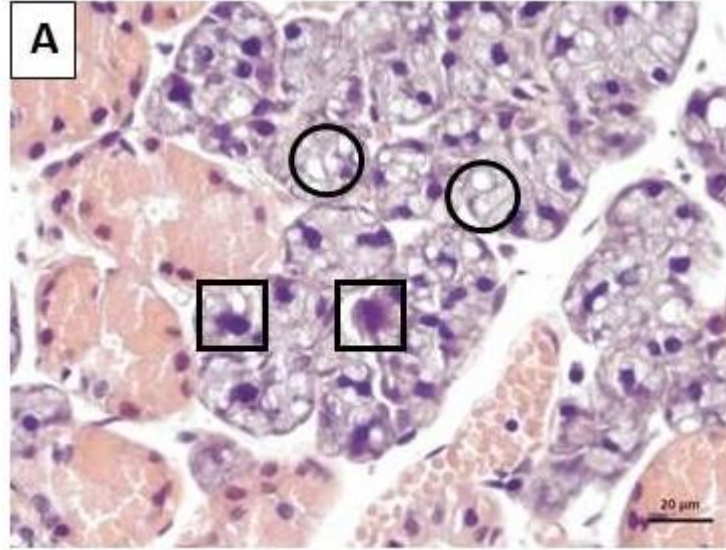
Şekil 4.1: Submandibuler bezlerin farklı gruplarda mikroskobik görüntüleri. **A.** Kontrol grubu **B.** Sham grubunda fibrozis (ok) **C.** CoQ10 grubunda fibrozis (ok) **D.** HBOT grubunda fibrozis (ok) **E.** CoQ10 ve HBOT grubunda fibrozis (ok) (Masson Trikrom boyama, küçük resimler: 100x büyütme, Bar: 100 µm; büyük resimler: 400x büyütme, Bar = 20 µm).

Tablo 5 : Gruplar arası histopatolojik verilerin karşılaştırması

GRUPLAR										
	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
Asiner hücre vakuolizasyonu	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,002</u>	<u>0,003</u>	0,068	<u>0,017</u>	<u>0,028</u>	0,64	0,71	0,98
İnterstisyel alanda fibrozis	<u><0,001</u>	<u>0,024</u>	0,57	0,51	<u>0,011</u>	<u>0,002</u>	<u>0,004</u>	0,63	0,76	0,87
İnterstisyel alanda akıntı	<u>0,016</u>	0,62	0,25	0,67	0,056	0,16	<u>0,005</u>	0,53	0,36	0,11
Asinus dejenerasyonu	<u><0,001</u>	<u>0,021</u>	<u>0,009</u>	0,29	<u>0,027</u>	<u>0,031</u>	<u><0,001</u>	0,86	0,20	0,13
Asiner hücre nukleuslarında polimorfizm	<u><0,001</u>	<u>0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,019</u>	<u>0,028</u>	<u>0,029</u>	<u>0,002</u>	0,89	0,39	0,3
Tübül epitel hücrelerinde piknoz	<u><0,001</u>	0,084	<u>0,042</u>	0,21	<u>0,048</u>	0,061	<u>0,014</u>	0,83	0,62	0,46
Duktal epitel hücrelerinde piknoz	<u><0,001</u>	0,24	0,081	0,24	<u>0,011</u>	<u>0,032</u>	<u>0,011</u>	0,6	1,0	0,6
Duktal epitel hücrelerinde vakuolizasyon	<u><0,001</u>	<u>0,017</u>	<u>0,012</u>	0,23	0,28	0,25	<u>0,023</u>	1,0	0,23	0,2
Vasküler duvarda vakuolizasyon	<u><0,001</u>	<u>0,009</u>	<u>0,031</u>	<u><0,001</u>	0,17	<u>0,04</u>	0,86	0,53	0,23	0,06

Asiner hücre vakuolizasyon skorları, Tablo 5 ve 6'de istatistiksel olarak incelendi. Grup 1'de en az vakuolizasyon skoru görüldü. Sadece Grup 2'de 3 denekte asiner hücre vakuolizasyon skoru 3 olarak gözlemlendi. Grup 2'deki yoğun vakuolizasyon Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Grup 1 ile diğer tüm gruplar arasında

anlamli farklilik gözlendi. ($p < 0,05$) Ayrıca Grup 2 ile Grup 4 arasında ve Grup 5 arasında da anlamli farklilik gözlendi. ($p < 0,05$) Grup 2 ile Grup 3 arasında vakuolizasyon skorlarında anlamli farklilik izlenmedi. ($p > 0,05$)



Şekil 4.2: Sham grubunda asiner hücrelerde yoğun vakuolizasyon (daire) ve nükleer polimorfizm (kare) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).

Tablo 6 : Gruplara göre asiner hücrelerde vakuolizasyonun Ki-Kare testi ile istatistiksel incelenmesi

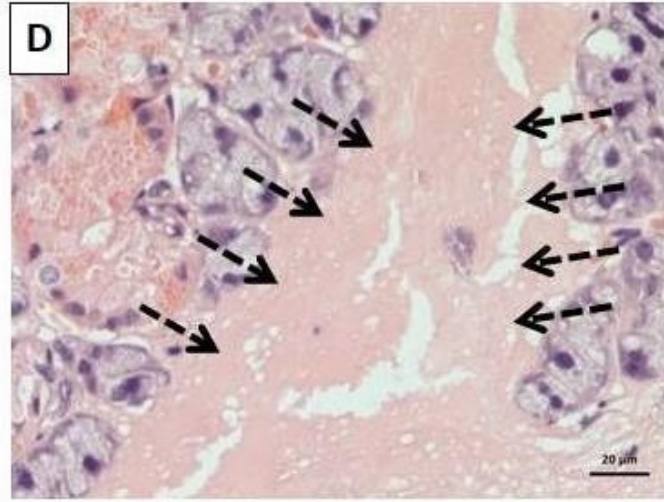
ASİNER HÜCRE VAKUOLİZASYON SKORU	GRUPLAR						P DEĞERİ
	1	2	3	4	5		
0	7	0	0	0	0	<0,001	
1	1	2	6	9	7		
2	0	3	2	1	1		
3	0	3	0	0	0		

İnterstiyel alanda fibrozis skorları yine Tablo 5 ve Tablo 7’de incelenmiştir. Buna göre en yüksek fibrozis skoru olan 3, Grup 2’de 4 denekte gözlenmiştir. Grup 1’de tüm deneklerde en düşük fibrozis gözlenmiştir. Grup 2 ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p<0,05$) Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. ($p>0,05$)

Tablo 7: Gruplara göre interstisyel alanda fibrozis skorlarının Ki-Kare testi ile istatistiksel incelenmesi.

	GRUPLAR						P DEĞERİ
	1	2	3	4	5		
İTERSTİSYEL ALANDA FİBROZİS	0	8	0	2	4	3	<0,001
	1	0	0	4	4	3	
	2	0	4	2	2	2	
	3	0	4	0	0	0	

İnterstiyel alanda akıntı skorları Tablo 5 ve Tablo 8’de istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre 3 skoru hiçbir grupta gözlenmemiştir. Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 5 arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p<0,05$) Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. İnterstiyel alanda akıntının olmadığı 0 grubu, en fazla Grup 5’teki deneklerde gözlenmiştir.



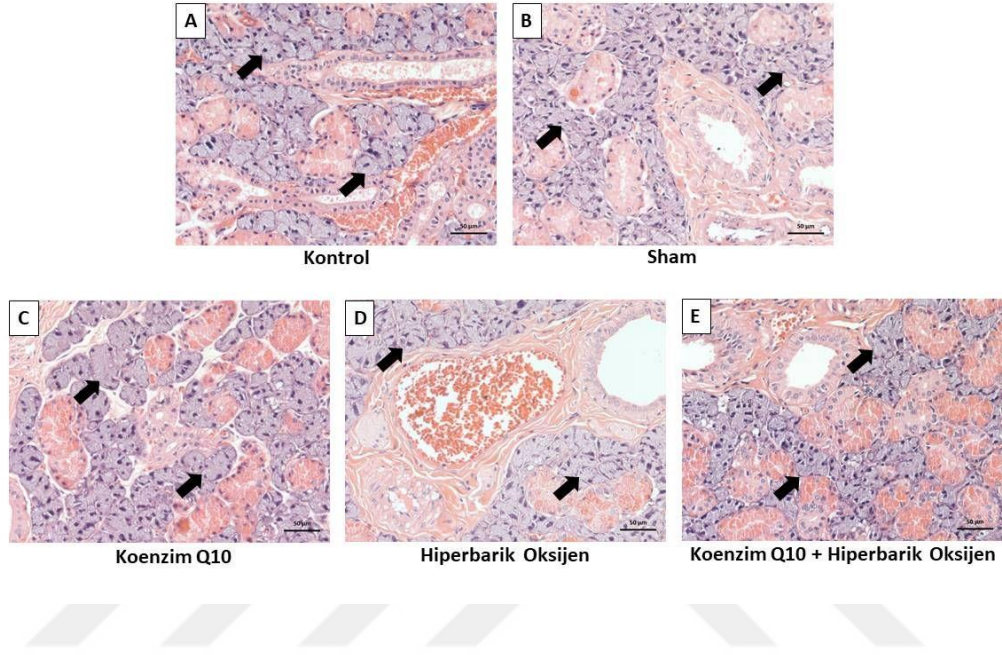
Şekil 4.3: HBOT grubunda interstisyel alanda akıntı (kesikli ok) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).

Tablo 8 : Gruplara göre interstisyel alanda akıntı skorlarının Ki-Kare testi ile istatistiksel incelenmesi.

	GRUPLAR						P DEĞERİ
		1	2	3	4	5	
İTERSTİSYEL ALANDA AKINTI	0	5	1	5	3	6	<0,001
	1	3	4	1	7	2	
	2	0	3	2	0	0	
	3	0	0	0	0	0	

Asinüs dejenerasyon skorları, Tablo 5 ve Tablo 9'da istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre en fazla dejenerasyon skoru gözlenen denek sayısı Grup 2'te görülmüştür. En az asinüs dejenerasyon skoru olan denek sayısı, en

fazla Grup 1 de gözlenmiştir. Grup 2 ile tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Grup 1 ile ayrıca Grup 3 ve 4 arasında da anlamlı farklılık vardır. ($p < 0,05$)



Şekil 4.4: Submandibuler bezlerin mikroskopik görüntüleri **A.** Kontrol grubunda asinüs şekillerinin doğal görünümde olduğu görülmekte (ok) **B.** Sham grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok) **C.** CoQ10 grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok) **D.** HBOT grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok) **E.** CoQ10 + HBOT grubunda asinüslerde dejenerasyon olduğu görülmekte (ok)

Tablo 9: Gruplara göre asinüs dejenerasyon skorlarının istatistiksel incelenmesi.

ASINÜS DEJENERASYONU	GRUPLAR					P DEĞERİ
	1	2	3	4	5	
0	8	0	2	3	5	<0,001
1	0	2	5	4	3	
2	0	2	1	3	0	
3	0	4	0	0	0	

Asiner hücre nükleuslarında polimorfizm skorları, Tablo 5 ve Tablo 10'de istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre en yüksek polimorfizm skoru olan 3, Grup 2'deki 6 denekte Grup 4'teki 1 denekte gözlenmiştir. Grup 2'deki nükleer polimorfizm Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Grup 1 de hiçbir denekte nükleer polimorfizm gözlenmemiştir. Grup 5'te 6 denekte polimorfizm skoru 1 olarak gözlenmiştir. Grup 1 ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. ($p<0,05$) Ayrıca yine Grup 2 ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p<0,05$)

Tablo 10: Gruplara göre asiner hücre nükleuslarında polimorfizm skorlarının istatistiksel incelenmesi.

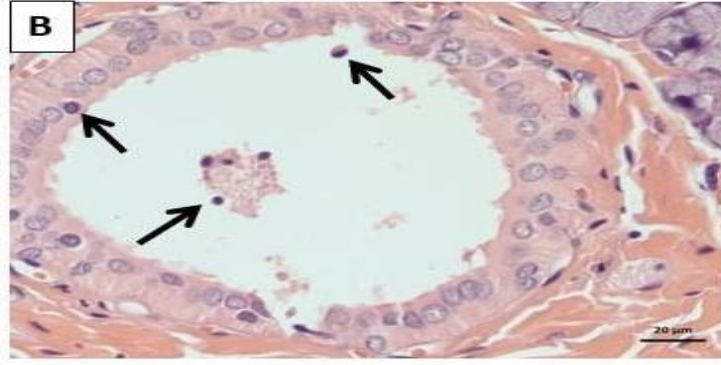
	GRUPLAR						P DEĞERİ
		1	2	3	4	5	
ASİNER HÜCRE NÜKLEUSLARINDA POLİMORFİZM							<0,001
	0	8	0	0	0	0	
	1	0	0	3	4	6	
	2	0	2	5	5	2	
	3	0	6	0	1	0	

Gruplara göre tübül epitel hücrelerinde piknoz skorları, Tablo 5 ve Tablo 11'de istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre en yüksek skor olan 3, hiçbir grupta gözlenmemiştir. Grup 1'deki 2 denekte en düşük skor gözlenmiştir. Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 4 arasında anlamlı farklılık vardır. ($p < 0,05$) Ayrıca Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 5 arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p < 0,05$)

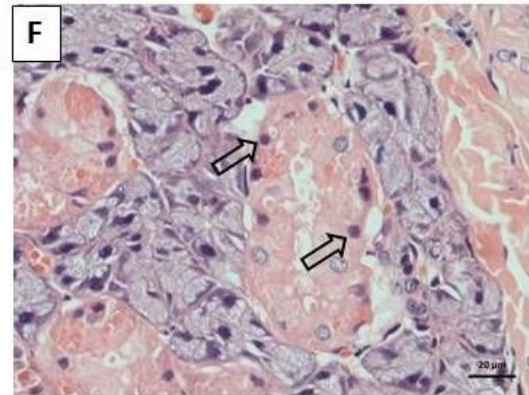
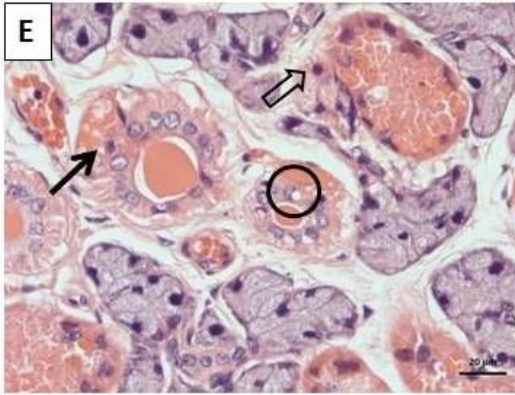
Tablo 11: Gruplara göre tübül epitel hücrelerinde piknoz skorlarının istatistiksel olarak incelenmesi

	GRUPLAR						P DEĞERİ
		1	2	3	4	5	
TÜBÜL EPİTEL HÜCRELERİNDE PİKNOZ							<0,001
	0	2	0	0	0	0	
	1	6	2	6	7	7	
	2	0	6	2	3	1	
	3	0	0	0	0	0	

Duktal epitel hücrelerinde piknoz skorları Tablo 5 ve Tablo 12'de istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre en yüksek skor olan 3, Grup 2'deki 1 denekte gözlenmiştir. Grup 1'deki 2 denekte en düşük skor gözlenmiştir. Grup 2 ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p < 0,05$)



Şekil 4.5: CoQ10 grubunda boşaltım kanalında epitelde piknoz ve deskuamasyon (ok) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).



Şekil 4.6: E. CoQ10 grubunda çizgili kanal epitel hücrelerinde piknoz (ok) ve vakuolizasyon (daire), granüler kıvrıntılı tübül epitel hücrelerinde piknoz (içi boş ok) **F.** Sham grubunda granüler kıvrıntılı tübül epitel hücrelerinde piknoz (içi boş ok), asinüs şekillerinde dejenerasyon (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 µm).

Tablo 12: Gruplara göre duktal epitel hücrelerinde piknoz skorlarının istatistiksel olarak incelenmesi

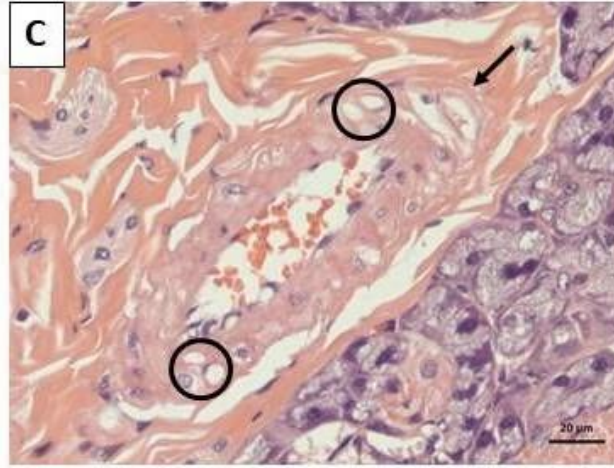
	GRUPLAR						P DEĞERİ
		1	2	3	4	5	
DUKTAL EPİTEL HÜCRELERİNDE PİKNOZ							<0,001
	0	2	0	0	0	0	
	1	6	4	8	9	8	
	2	0	3	0	1	0	
	3	0	1	0	0	0	

Gruplara göre duktal epitel hücrelerinde vakuolizasyon skorları, Tablo 5 ve Tablo 13 'de istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre en yüksek skor olan 3, hiçbir grupta gözlenmemiştir. Grup 1'deki 4 denekte ve Grup 5'teki 2 denekte en düşük skor gözlenmiştir. Grup 1 ile Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı farklılık vardır. ($p<0,05$) Ayrıca Grup 2 ile Grup 5 arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p<0,05$)

Tablo 13: Gruplara göre duktal epitel hücrelerinde vakuolizasyon skorlarının istatistiksel incelenmesi

	GRUPLAR						P DEĞERİ
		1	2	3	4	5	
DUKTAL EPİTEL HÜCRELERİNDE VAKUOLİZASYON							<0,001
	0	4	0	0	0	2	
	1	4	6	8	10	6	
	2	0	2	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	

Gruplara göre vasküler duvarda vakuolizasyon skorları, Tablo 5 ve Tablo 14'de istatistiksel olarak incelenmiştir. Buna göre en yüksek skor olan 3, Grup 2'deki 1 denekte gözlenmiştir. Grup 1 ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p<0,05$) Grup 2 ile Grup 4 arasında anlamlı farklılık görülmüştür. ($p<0,05$)



Şekil 4.7: Sham grubunda vasküler duvarda vakuolizasyon (daire) (H&E boyama, 400x büyütme, Bar = 20 μ m).

Tablo 14: Gruplara göre vasküler duvarda vakuolizasyon skorlarının istatistiksel olarak incelenmesi

	GRUPLAR						P DEĞERİ
		1	2	3	4	5	
VASKÜLER DUVARDA VAKUOLİZASYON	0	8	0	1	4	1	<0,001
	1	0	5	7	5	3	
	2	0	2	0	1	4	
	3	0	1	0	0	0	

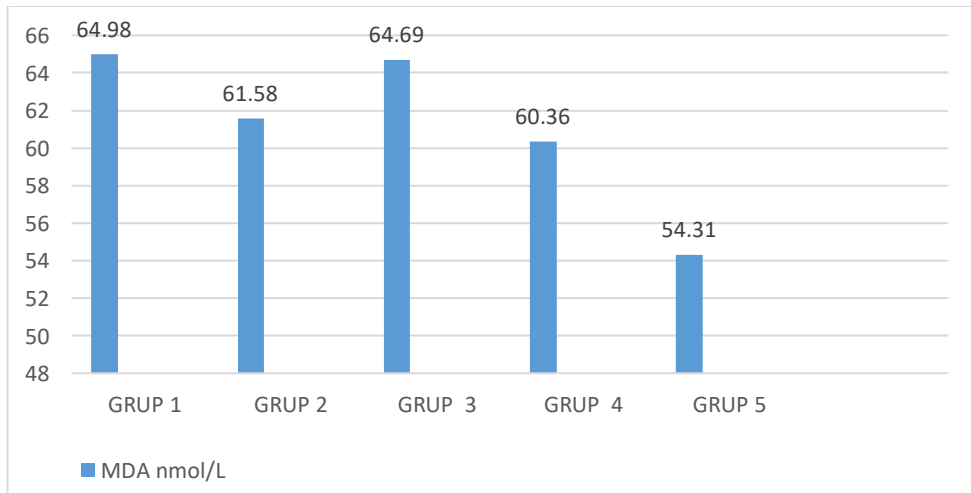
4.3 Biyokimyasal Analiz Sonuçları :

Biyokimyasal verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

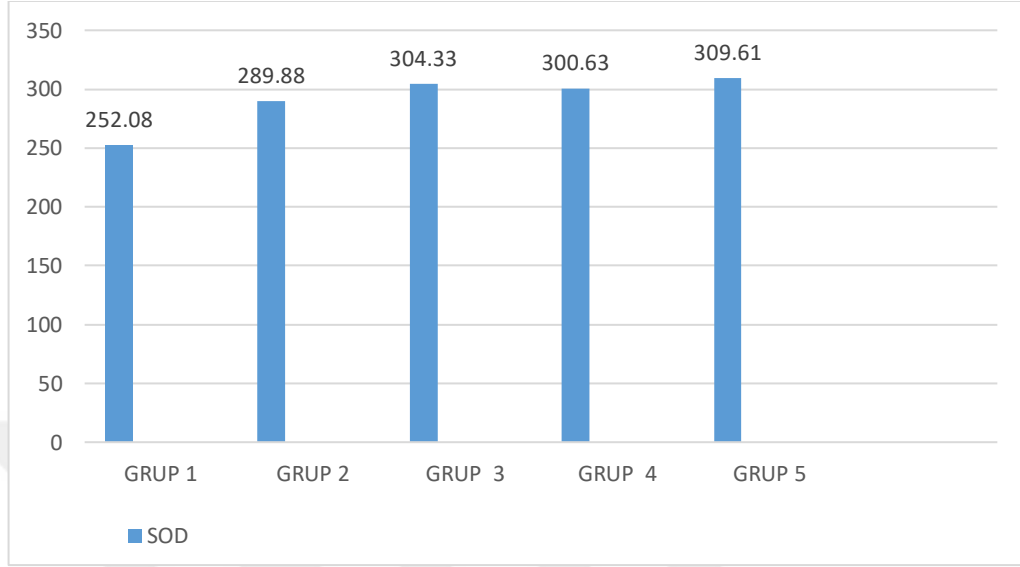
Yapılan Kruskal Wallis testi ile SOD ve MDA verilerinden sadece SOD değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. SOD değerlerinde anlamlı farklılık olduğundan gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Dunn çoklu karşılaştırma testi yapıldı.

MDA değerleri gruplarda incelendiğinde ortalama değerlerin en düşük Grup 5'te, en yüksek Grup 1'de olduğu gözlenmiştir. Grup 2 ile Grup 3,4 ve 5 karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak en az MDA seviyesi Grup 5'de gözlemlendi. Lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA seviyesinin Grup 5'te en az olması oksidatif stresin Grup 5'te en az olduğunu göstermekle beraber anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 15: Gruplardaki MDA ortalama değerleri



Tablo 16: Gruplardaki SOD ortalama değerleri



Tablo 17: Gruplar arasındaki SOD değerlerinin istatistiksel olarak incelenmesi

GRUPLAR										
	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
SOD	0,199	<u>0,002</u>	<u>0,007</u>	<u><0,001</u>	0,071	0,17	<u>0,013</u>	0,57	0,49	0,20

SOD değerleri gruplarda incelendiğinde, ortalama değerin en dūşük Grup 1'de, en yüksek değerin Grup 5'te olduğu gözlenmiştir. Gruplar arası istatistiksel incelemede Grup 1 ile Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p < 0,05$) Grup 2'ye göre Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in SOD değerleri daha yüksek görülmüştür. Ayrıca, Grup 2 ile Grup 5 arasında da anlamlı farklılık görülmüştür. ($p < 0,05$)

5. TARTIŞMA

Radyoterapi iyonize radyasyon kullanılarak tümörlü dokuyu yok etmeyi amaçlayan bir tedavi türüdür. İyonize radyasyon iki şekilde hücreyi etkiler. Doğrudan etkide fırlatılan elektron yüklü parçacıklar hücre çekirdeğini hedef alarak DNA'da kopma ve kırılmalara sebep olurlar [51]. Hücresel tamir mekanizmaları, bu hasarı düzeltemezse hücresel ölüm gerçekleşir [59]. Dolaylı etkide ise suyun hidrolizi sonucu oluşan reaktif oksijen türleri ile nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin yapısı bozulur. Proteinlerin oksidasyonuna bağlı olarak enzimatik aktivite bozulur [111]. Ayrıca bu serbest radikaller hücre membranlarında doymamış yağ asitleri ve kolesterolle birleşerek lipid peroksidasyonuna sebep olur [51, 52]. Oluşan bu maddeler organellerde ve plazma membranında hasara sebep olur [111]. Serbest radikaller superoksit dismutaz, glutatyon gibi antioksidan maddeler ile nötralize edilir. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşan oksidatif stres, RT'nin yan etki patogenezinde önemli bir yer tutar [112]. Memeli hücrelerinin %75'i sudan oluştuğundan RT, etkisini doğrudan etkiden daha çok indirekt etki üzerinden gösterir [59].

RT, birçok kanser türünde olduğu gibi baş boyun kanserlerinin tedavisinde de önemli bir yer tutar. Tedavide tek başına kullanılacağı gibi preoperatif veya postoperatif tedavi olarak da kullanılabilir [60]. RT esnasında tümörlü doku ve organlara tedavi amaçlı radyasyon verilirken çevre sağlıklı doku ve organların da etkilenmesi kaçınılmazdır [61].

RT sırasında veya ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkan etkiler akut reaksiyonlar olup genellikle hızlı bölünen hücreleri içeren dokularda etkilenme görülür. 3 aydan sonra görülen etkiler geç reaksiyonlar olup endotel hasar ve fibrozis etki mekanizmasında rol oynar [61, 63].

Tükürük bezleri, baş boyun radyoterapisi esnasında radyasyona maruz kalan en duyarlı dokulardandır. Histopatolojik incelemede tükürük bezlerinde radyasyona en duyarlı bölge seröz asinilerdir. Çünkü, seröz salgı granülleri

Zn⁺⁺, Fe⁺⁺ ve Mn⁺⁺ gibi metal iyonları açısından zengindir. Bunlar radyasyon hasarına bağılı olarak sitoplazmaya sızarak otolize ve hücre ölümüne neden olur. Tükürük ilk olarak izotonik sekresyon olarak seröz asinilerde üretilir. Daha sonra duktal sisteme geçerek sodyum ve klor uzaklaştırılır, hipotonik hale gelir. Yapılan hayvan çalışmalarında tek doz radyoterapi ile asiner hücrelerde kayıp ayrıca tükürük bezi gland boyutlarında azalma gözlenmiştir [66, 113]. Radyasyonun oluşturduğu bu seröz asini etkilenmesi ilk 24 saatte görülmeye başlar [114]. Ayrıca radyasyona bağılı hasarda sitoplazmik vakuolizasyon, piknoz, hipovaskülarizasyon, ödem, fibrozis gibi hücresele histolojik değişiklikler görülebilir [115].

Radyasyona bağılı tükürük bezi disfonksiyonunda en sık görülen yan etkilerden biri kserostomidir. Kserostomi, "uyarılmamış tükürük miktarının 0,1 ml/dk'nın altına inmesi" olarak tanımlanır. Kserostomi tek başına hayat kalitesini bozmakla kalmayıp ek olarak oral mukozit, tat ve koku bozuklukları, yutkunmada ve konuşmada zorluk, periodontal hastalık ve diş çürüklerine sebep olur [64]. Kserostomi ve diğer bulgular hayat kalitesini ciddi derecede bozduğundan ve tedavileri güç olduğundan önlenmeleri büyük önem taşır. Tükürük bezi hasarını en aza indirmek ve bu yan etkileri ortadan kaldırmak için literatürde birçok madde ve yöntem ile çalışmalar yapılmıştır.

Abedi ve ark. [116] ratlarda tükürük bezi hasarına karşı E vitamininin koruyucu etkisini araştırmışlardır. 15 Gy tek doz ışınlamadan 1 saat, 24 saat ve 48 saat önce E vitamini verilmiş ve ışınlama öncesi verilen E vitamininin radyokoruyucu etkisini göstermişlerdir. Ayrıca, ışınlanmış ve ışınlanmamış sıçanların ağırlık ölçümlerini gerçekleştirmişler ve anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda tüm gruplarda submandibuler bez ağırlıklarını ölçüp istatistiksel olarak incelediğimizde, özellikle Sham grubunda, Kontrol grubuna göre ciddi ağırlık kaybı gözlenmiştir. Sham grubuna göre CoQ10 grubunda ise ağırlık ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Yine Abedi ve ark. [117] ratlarda yaptıkları başka bir çalışmada Timol'ün radyasyonun neden olduğu tükürük bezi disfonksiyonuna karşı radyokoruyucu

etkisini araştırmışlardır. Baş boyun bölgesine 15 Gy radyasyon tedavisinden 1,24,48 saat öncesinde Timol verilip 3. ve 70. günlerde ve radyoterapiden 7 gün önce sintigrafik inceleme yapmışlardır. Tükürük bezi disfonksiyonunun, ışınlamadan 3 gün sonra başladığını ve 70 gün sonra dahi azalmadan devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Bizim alışmamızda radyasyonun tükürük bezi üzerindeki uzun dönem etkilerini incelemek için radyoterapi verilmesinden 6 hafta sonra ratlar sakrifiye edilip histopatolojik ve biyokimyasal inceleme amaçlı submandibuler bezler cerrahi olarak eksize edilmiştir.

Karaer ve ark. [118] yaptıkları deneysel çalışmada Melatonin'in, radyoterapi esnasında veya sonrasında verildiğinde ratlarda submandibuler bez hasarını histolojik olarak azalttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca antioksidan enzimlerden katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri arttırdığı ve MDA gibi oksidatif stres belirteçlerini ise azalttığı görülmüştür. Bizim alışmamızda oksidatif stres belirteçlerinden MDA'ya, antioksidan enzimlerden ise SOD'a bakılmıştır. MDA değerleri, Sham grubuna göre CoQ10 ve CoQ10 + HBOT grubunda düşük gözlenmiştir, ancak anlamlı farklılık yoktur. SOD değerleri de Sham grubuna göre CoQ10, HBOT, CoQ10 + HBOT gruplarında daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür ancak anlamlı fark, Sham grubu ile CoQ10+HBOT grubunda görülmüştür.

Krisnan ve ark. [119] ratlarda yaptıkları çalışmada tek doz 15 Gy radyasyondan 24 saat sonra histopatolojik inceleme amaçlı ratlar sakrifiye edilmiş ve submandibuler bezler histopatolojik inceleme amaçlı eksize edilmiştir. ışınlanmış submandibuler bezlerde duktal dejenerasyonla beraber asiner hücrelerde atrofi ve sitoplazmik vakuolizasyon görülmüştür. Asinüs nükleuslarına piknoz görülmekle beraber duktal hücrelerin nükleuslarında etkilenme görülmemiş. Bizim alışmamızda ise, radyoterapi sonrası 5. haftada rat submandibuler bezleri histopatolojik olarak asiner hücrelerde vakuolizasyon, asinüs dejenerasyonu, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, interstisyel alanda fibrozis ve akıntı, tübül ve duktal epitel hücrelerinde piknoz, duktal epitel hücrelerinde vakuolizasyon ve vasküler duvarda vakuolizasyon incelenmiştir. Özellikle Kontrol grubuyla Sham grubu arasında tüm histopatolojik verilerde anlamlı farklılık oluşması, radyoterapinin uzun dönem etkisinde asinüs dışında

duktus ve tübül sistemini, interstisyel alanı ve vasküler duvarı etkilediği gözlenmiştir.

Lee ve ark. [81] ısı şok proteini 25 ve 70 ile yaptıkları deneysel çalışmada, tek doz 17,5 Gy dozunda radyasyon sonrası 40. ve 90. Gün submandibuler bezler çıkarılıp histopatolojik inceleme yapılmıştır. Işınlanmış sıçanlarda asiner hücrelerde 40.gün intrasitoplazmik vakuoller ve piknoz görülmüş olup, 90. gün daha belirgin olduğu gözlenmiş. Bizim alışmamızda da radyasyon alan gruplarda belirgin olarak asiner hücrelerde vakuolizasyon gözlenmiştir ve özellikle Sham grubuyla CoQ10 ve CoQ10+HBOT grubunda anlamlı farklılık olduğu, bu gruplarda vakuolizasyonun azaldığı görülmüştür.

Avila ve ark. [120] yaptıkları çalışmada p53 +/+ , p53 +/- ve p53 -/- fareler tek doz radyasyon sonrası tükürük akış hızını incelemişlerdir. P53 -/- farelerde parotis bezinde tükürük akış hızının korunması radyasyona bağlı tükürük bezi disfonksiyonunun p53 genine bağlı apopitozdan kaynaklığını göstermiştir. Ancak çalışmanın eksikliği olarak tek doz radyoterapi verilmesini söylemişlerdir. Bizim alışmamızda ise, 5 gün art arda radyoterapi verilen ratlar, 5 hafta sonunda sakrifiye edilmiştir. Biz de çalışmamıza apopitoz genlerini de incelemeye yönelik ileri çalışmalar eklemeyi amaçladık.

Sagovski ve ark.[121] yaptıkları deneysel çalışmada radyasyonun erken ve geç etkilerine karşı Amifostin'in etkinliğini araştırmışlar. 6 hafta boyunca haftada 5 gün her gün 2 Gy olmak üzere toplamda 60 Gy ışınlama yapılmış, her ışınlamadan 15 dakika öncesinde Amifostin uygulanmış. Işınlama sırasında 0,14,30,46,60 Gy doz aralıklarında submandibuler bezler çıkarılıp histopatolojik olarak incelenmiştir. Geç radyasyon hasarına karşı amifostinin sitoprotektif etkisi olduğunu ancak akut radyasyon hasarında etkisi olmadığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda, bu çalışmaya paralel olarak uzun dönem etkinliğe bakmak amacıyla 6 hafta sonunda histopatolojik inceleme gerçekleştirdik. İleri çalışmalarımızda erken ve geç etkiyi karşılaştırmak için belirli zaman aralıklarında submandibuler bez eksizyonu yapıp hitopatolojik inceleme yapmayı amaçladık.

Literatürde radyoterapi sonrası tükürük bezi hasarına karşı birçok antioksidan madde ile benzer çalışmalar yapılmıştır. Biz de literatür taramamızda daha önce tükürük bezlerini radyasyon hasarına karşı korumada antioksidan özelliği bilinen CoQ10 kullanılan çalışmaya rastlamadığımızdan ayrıca HBOT ile etkinliğini karşılaştırma amacıyla çalışmamızda CoQ10 kullandık. Ubikinon olarak da adlandırılan CoQ10, her hücre membranında bulunan, yağda çözünen aynı zamanda endojen olarak da sentezlenebilen vitamin benzeri bileşiktir [83, 84]. Antioksidan özelliği ile membranlarda lipid peroksidasyonunu engeller böylece mitokondriyal proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasara karşı korur [122]. Plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidandır [84]. Bu etkileriyle literatürde birçok endikasyonda kullanılmıştır.

Mirmalek ve ark. [123] yaptıkları çalışmada deneysel pankreatit modeli oluşturdukları ratlarda CoQ10 kullanıp biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelemişlerdir. CoQ10 kullandıkları gruplarda oksidatif stres belirteci olan MDA ve Myeloperoksidaz (MPO) seviyelerinde düşme, antioksidan enzimler olan SOD ve GPX'de yükselme gözlemlemişlerdir. Ayrıca histopatolojik olarak daha az interstisyel ödem, asiner hücre nekrozu ve inflamatuvar hücre görülmüştür. CoQ10'nin antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda CoQ10 grubunun MDA değerleri ile Sham grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak biz de CoQ10'nin antioksidan enzim olan SOD değerlerini arttırdığını ispatlamış olduk.

Güleş ve ark. [124] yaptıkları deneysel çalışmada Bisfenol-A (BPA) kaynaklı testis toksisitesine karşı CoQ10 kullanmışlar, antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğini göstermişlerdir.

Botelho ve ark. [125] doksorubisin kaynaklı kardiotoksositeye karşı CoQ10 kullanmışlardır. EKG değişikliklerini önlediğini SOD değerini artırıp oksidatif stesi ve lipid peroksidasyonunu azalttığını gözlemlemişlerdir.

Vasiliev ve ark. [126] yaptıkları çalışmada 5 günlük açlık sonrası metabolik stres oluşturdukları ratlarda 10 mg/kg dozunda CoQ10 takviyesinin karaciğer ağırlığında artışa sebep olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kerimoğlu ve ark. [127] yaptıkları çalışmada deneysel spinal kord iskemi reperfüzyon hasarında CoQ10'nin antioksidan özelliğiyle ödemi azaltmada ve sekonder hasarı önlemede etkili olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda, ratlara radyoterapiden 1 hafta önce başlamak suretiyle tüm deney boyunca 10 mg/kg intraperitoneal olarak CoQ10 kullandık. Böylece CoQ10'nin radyoterapi öncesi dönemde başladığında etkisinin artabileceğini araştırmak istedik. Literatür taramamızda CoQ10 birçok endikasyonda kullanılmış olup radyasyon hasarına karşı oluşan oksidatif strese yönelik CoQ10 kullanılan bir çalışma ile karşılaşmadık. Hem antioksidan hem antiinflamatuvar etkili hem de membranlarda lipid peroksidasyonunu engellediğinden radyasyon hasarına karşı tükürük bezlerinin korunmasında CoQ10 etkisini incelemeyi amaçladık.

Literatürde radyoterapi yan etkilerini önlemek için çeşitli ajanların yanında hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) de kullanılmıştır. HBOT, kapalı bir ortamda deniz seviyesinin (1 atmosphere absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) üzerindeki basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutularak uygulanan sistemik etkili bir tedavi yöntemidir. Tek veya çok kişilik basınç odaları kullanılabilir [96]. 2004 yılında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee For Hyperbaric Medicine) (ECHM) kılavuzuna göre mandibula osteonekrozu ve yumuşak doku radyonekrozu HBO'nun hastaya kesin fayda sağladığı ve kuvvetle uygulanması önerilen endikasyonlar (tip 1 endikasyonlar) olarak gösterilmiştir [107]. HBO'nun dokulardaki oksijenizasyonu arttırdığı ve ışınlanmış dokularda monosit ve fibroblast proliferasyonu ile kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir [128]. Dokuda hipoksi düzelmesiyle kollajen sentezi artar ve anjiyogenez uyarılarak vaskülaritenin artmasına neden olur [105]. Biz de tüm bu etkilerine göre HBOT'nin radyasyonun subakut dönemde tükürük bezlerinde oluşturduğu yan etkileri azaltmada etkin olup olmadığını araştırmak istedik.

Literatür incelendiğinde Forner ve ark. [129] yaptıkları çalışmada ışınlanmış baş boyun kanserli hastalarda HBOT öncesi ve sonrası tükürük akış hızlarını değerlendirmişlerdir. 80 hastada yapılan çalışmada radyoterapi ile HBOT verilmesi arasındaki sürenin ortalama 2 yıl olduğu belirtilmiş. HBOT sonrasında, öncesine göre kserostomide anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

An ve ark. [130] yaptıkları deneysel çalışmada 12 Gy tek doz ışınlamadan 4 hafta sonrasında kalvarial defekt oluşturup HBOT tedavisi uygulamışlardır. HBOT'nin anjiogenezi arttırdığı ancak yeni kemik oluşumuna etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Hartmann ve ark. [131] yaptıkları deneysel çalışmada rabdomyosarkomlu deneklere 20 gün boyunca günlük 2 Gy toplam 40 Gy radyasyon verilmiş olup aynı zamanda HBOT ve normojenik karbojen gazı altında tutulmuşlardır. HBO'nun akut radyasyon hasarında hem tümör oksijenlenmesi hem de ışınlamaya yanıt açısından normobarik karbojenden daha etkili olduğu ortaya çıktı.

Dizdar ve ark. [132] yaptıkları deneysel çalışmada 5 fraksiyonda toplam 20 Gy radyoterapi verilmesi sonrası, deney grubuna her gün 2.6 ATA'lık basınçta iki saat süreyle %100 oksijen solutulması şeklinde 30 gün süreyle HBOT uygulanmış. 75. ve 90. günlerde hayvanlar sakrifiye edilip histopatolojik olarak incelenmiş olup HBOT uygulamasının sıçan tükürük bezi dokusunda özellikle epitel rejenerasyonunda ve vaskülarizasyonda belirgin artış sağladığını, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bazal membran kalınlaşması ve fibrozis gelişimini de HBOT grubunda belirgin olarak daha az gözlemlemişlerdir. Biz de çalışmamızda Grup 4'teki ve 5'teki sıçanlara 5 fraksiyonda toplam 15 Gy radyoterapiden 1 hafta sonra başlanarak 2,4 ATA basınçta 90 dakikalık toplam 24 seans HBOT uyguladık. Radyasyonun tükürük bezlerine uzun dönem hasarında HBOT'nin etkinliğini incelemeyi amaçladık. Histopatolojik incelememize göre ise asiner hücre vakuolizasyonu, asinüs dejenerasyonu, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, interstisyel alanda fibrozis ve akıntı, tübül epitel hücrelerinde piknoz, duktal epitel hücrelerinde piknoz ve vakuolizasyon skorları arasında Sham grubu ile CoQ10+ HBOT grubu arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Ayrıca asiner hücre vakuolizasyonu, asinüs dejenerasyonu, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, interstisyel alanda fibrozis, duktal epitel hücrelerinde piknoz ve vasküler duvarda vakuolizasyon skorlarında Sham grubu ile HBOT grubu arasında anlamlı farklılık görülmüştür. HBOT grubu ile CoQ10+HBOT grubu arasında vasküler duvarda vakuolizasyon skorlarında anlamlı farklılık oluşmuştur.

Benedetti ve ark. [133] 12 hasta ile yaptıkları çalışmada antioksidan desteği vermedikleri hastalarda uzun süreli HBO maruziyetine in vivo antioksidan yanıtı değerlendirmek için hem 1. hem de 15. HBOT seansında kanda oksidatif stres indeksleri ile plazma ve hücrel antioksidan seviyelerini ölçmüşler. MDA seviyelerinde HBOT sonrası artış, SOD seviyesinde azalma gözlemlenmişler. HBOT'nin antioksidan desteği olmadığı durumlarda bizzat kendisinin metabolizmada oksidatif stresi artıracağını vurgulamaktadırlar. Bizim çalışmamızda HBOT ile beraber antioksidan bir madde olan CoQ10 kullanılması ve biyokimyasal sonuçlarımızda SOD değerlerine bakıldığında tek başına Sham grubuna göre HBOT ve CoQ10+HBOT grubu değerlerinde artış görülmüştür. Ancak anlamlı farklılık Sham grubu ile CoQ10+HBOT grubunda görülmüştür. MDA değerleri incelendiğinde yine Sham grubuna göre HBOT ve CoQ10+HBOT grubunda MDA değerlerinde azalma gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu da bize CoQ10 ile HBOT'nin birlikte kullanıldığında etkilerinin artabileceğini gösterebileceklerini düşündürmüştür. Çalışmamızda HBOT'nin uzun dönemde tek başına ve bir antioksidan madde olan CoQ10 ile beraber radyoterapi sonrası tükürük bezi hasarına karşı etkinliğini değerlendirdik. Uyguladığımız protokol sonrası histopatolojik ve biyokimyasal olarak anlamlı sonuçlar aldık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Radyoterapi sonrası tükürük bezi hasarına karşı CoQ10 ve HBOT'nin etkinliğini histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırdığımız çalışmamızın sonucunda, radyoterapi sonrası tek başına CoQ10 kullanılmasının ratlarda histopatolojik olarak asinüs dejenerasyonu, interstisyel alanda akıntı, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, tübül ve duktal epitel hücrelerinde piknoz skorlarını anlamlı derecede azalttığı sonucuna vardık. ($p < 0,05$) Biyokimyasal verilerde ise, tek başına anlamlı etki göstermediğini gördük.

HBOT'nin radyoterapiden 1 hafta sonra başlanması ve 4 hafta boyunca uygulanması radyoterapi sonrası HBOT'nin uzun dönemde yan etkileri azaltmada etkinliğini göstermesi açısından önemlidir. Histopatolojik olarak asiner hücrede vakuolizasyon, asinüs dejenerasyonu, asiner hücre nükleuslarında polimorfizm, interstisyel alanda fibrozis, duktal epitel hücrelerinde piknoz, vasküler duvarda vakuolizasyon skorlarını tek başına radyoterapi alan gruba göre anlamlı derecede azalttığı sonucuna vardık ($p<0,05$). Biyokimyasal verilerde ise tek başına anlamlı etki göstermediğini gördük.

HBOT+CoQ10 grubunda ise vasküler duvarda vakuolizasyon hariç tüm histopatolojik parametrelerde ayrıca SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiş olması HBOT ile CoQ10 tedavisinin beraber kullanılmasının radyoterapi sonrası tükürük bezi hasarının önlenmesinde etkinliğini arttırabileceğini göstermiştir.

Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre CoQ10'nin ve HBOT'nin tükürük bezlerini radyoterapi hasarına karşı histopatolojik olarak koruduğunu tespit ettik. Ayrıca CoQ10 ile HBOT'nin birlikte kullanılmasının daha etkin koruma sağladığını gördük. Literatürde, radyoterapi sonrası tükürük bezi hasarında HBOT ile CoQ10 karşılaştırıldığı bir çalışma olmayıp çalışmamızın tıp literatürüne katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bu nedenle; tedavi yöntemlerinin klinik çalışmalarda kullanılabilmesi için destekleyici, denek sayısının arttırıldığı, daha kapsamlı çalışmalar yapılmasını öneririz.

7. KAYNAKLAR

1. Hounkpatin, S.H.R., et al., Histo-Epidemiological Profile of Head and Neck Cancers in Benin. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2020. **9**(01): p. 19.
2. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
3. Redman, R., On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development. *Biotechnic & Histochemistry*, 2008. **83**(3-4): p. 103-130.
4. Grundmann, O., G. Mitchell, and K. Limesand, Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *Journal of dental research*, 2009. **88**(10): p. 894-903.
5. Coleman 3rd, J., Management of radiation-induced soft-tissue injury to the head and neck. *Clinics in plastic surgery*, 1993. **20**(3): p. 491-505.
6. Laredj, L.N., F. Licitra, and H.M. Puccio, The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimie*, 2014. **100**: p. 78-87.
7. MATPAY, B., "Hiperbarik Oksijen Tedavi (HBOT) Merkezlerine İş Sağlığı ve Güvenliği Perspektifinden Bir Bakış",. *Karaelmas Journal of Occupational Health and Safety*, c. 7, sayı. 1, ss. 11-20, 20, Nis. 2023.
8. Dayangan Sayan, C., et al., What is the protective effect of metformin on rat ovary against ischemia-reperfusion injury? *J Obstet Gynaecol Res*, 2018. **44**(2): p. 278-285.
9. Mathieu, D., *Handbook on hyperbaric medicine*, Springer, Dordrecht The Netherlands, 363-401, 2006.
10. Myers EN and Ferris RL, *Salivary gland disorders*. pp. 2-16, Springer Science & Business Media, USA, 2007.
11. Myers EN and Ferris RL, *S.g.d.p.-.*, Springer Science & Business Media, USA, 2007.
12. Martinez-Madrigal, F. and C. Micheau, Histology of the major salivary glands. *Am J Surg Pathol*, 1989. **13**(10): p. 879-99.
13. Silvers, A.R. and P.M. Som, *Salivary glands*. *Radiol Clin North Am*, 1998. **36**(5): p. 941-66, vi.
14. Carlson, G.W., *The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications*. *Surg Clin North Am*, 2000. **80**(1): p. 261-73, xii.
15. Seifert G, M.A., Haubrich J, Chilla R. Development. In *Disease of the Salivary Glands*. New York, Georg Thieme Verlag. 1986; 24–6.
16. Moore K.M. Faringeal kompleks. Çev: Karaöz E, K.y.i.i.e.İ.N.T.K.L.Ş.-.
17. Bailey BJ, J.J., Newlands SD. *Head & neck surgery--otolaryngology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
18. Ottaviani F, G.A., Lucia MB, Ventura G. Bilateral parotid sialolithiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and immunoglobulin G

- multiple myeloma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 1997;83(5):552-4.
19. Odar İV. *Anatomi ders kitabı: Hacettepe Taş Kiapçılık*; . 1986.
 20. Önerci M. *Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Hastalıkları. Günes Tıp Kitabevi, Ankara. 2018. .*
 21. Sisman, Y., & Sisman, I. C. (2016). *Anatomy of the Parotid Gland and Pathologic Conditions Affecting It. Turkish Archives of Otorhinolaryngology*, 54(1), 1-8.
 22. Kontis TC, Johns M. *Anatomy and Physiology of the Salivary Glands. Head and Neck Surgery Otolaryngology, Third Edition*, ed. Byron J. Bailey. LippincottRaven Publishers, Philadelphia, PA. 2001; 429–36.
 23. Ballenger JJ and Snow JB, *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery. Vol. 1. pp. 1441-1450, Pmph, USA, 2003.*
 24. Dere F. *Anatomi atlası ve ders kitabı: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2010.
 25. Cummings CW. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Koç C (Çeviren). Tükürük Bezleri. 2. Cilt. 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007:1293-1403.*
 26. Pogrel MA, Schmidt B, and Ammar A, *The relationship of the buccal branch of the facial nerve to the parotid duct. Journal of oral and maxillofacial surgery* 1996; 54(1): 71-73.
 27. Cıgalı B.S. *Sindirim sistemi. Gökmen F.G(ed). Sistematik anatomi. İzmir: Güven kitabevi 2003; 469-472.*
 28. YURDAKOŞ E. *ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE SALIVARY GLANDS. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences ENT. 2007;3(36):1.*
 29. Kaya S. *Tükürük bezi hastalıkları. Günes Tıp Kitabevi, Ankara. 1997.*
 30. Gray H. *Anatomy of the Human Body. 29th Edition, Lea and Febiger 1973: 1185-1189.*
 31. Harnsberger HR, Osborn AG, Ross J, Macdonald A. *Diagnostic and surgical imaging anatomy: brain, head & neck, spine: Amirsys Salt Lake City; 2006.*
 32. Bradley PJ. *Salivary Gland Anatomy. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery: Springer; 2010. p. 333-7.*
 33. Berry MR, Scott J (ed). *School of Dentistry Book. First press, Liverpool. 2004: 106-108.*
 34. Johns ME. *The salivary glands: anatomy and embryology. Otolaryngol Clin North Am* 1972; 10: 261-271.
 35. Ballntyne J. *Scott- Brown's Diseases of the Ear. Groves J.(editor). Nose and Throat. 4th Edition, Butterworths 1984: 288-293.*
 36. Bialek, E. J., Jakubowski, W., Zajkowski, P., Szopinski, K. T., & Osmolski, A. (2006). *US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. Radiographics*, 26(3), 745-763.
 37. Langdon JD. *Surgical anatomy, embryology, and physiology of the salivary glands. Salivary Gland Pathology: Diagnosis Management. 2015:1-16.*
 38. Paker Ş. *Sindirim sistemi; Histoloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayın 1990: 327-331.*

39. Johnson LR, Essential medical physiology. Academic Press, 2003.
40. Junqueira L, Carneiro J, and Kelly R, Basic histology (text and atlas), McGrawHill. pp.411-415, Medical publishing division, New York, London, Sydney, 2003.
41. De May RM. The arts and science of cytopathology. First press, Chicago: Academy Press, 1996: 658-685.
42. Ganong W.F. Gastrointestinal işlevin düzenlenmesi. Çev: Erdal S. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2001: 472-474.
43. Mandel ID. The functions of saliva. J Dent Res. 1987; 66: 623.
44. Thylstrup A, Fcjrskov O. Saliva formation, composition and possible role. Textbook of Cariology. 1st Ed . Munksgaard 1986.
45. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. Journal of oral rehabilitation. 2018.
46. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, İzmir: Asya Tıp Kitabevi, 2007; 590-622.
47. Matuso R, Yamauchi Y, Morimoto T. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. Crit Rev Biol Med 2000; 11: 216-229.
48. Hofer E., Jensen S.B., Pedersen A.M.L. et al. Oral microflora in patients with salivary gland hypofunvntion. Oral Biosci Med 2004; 2: 77-92.
49. Beyzadeoğlu M, Özyiğit G, Ebruli C. Radiation Physics. İçinde: Basic Radiation Oncology. 1. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. s. 1-37.
50. Unscear S. Effects and risks of ionizing radiation. 2008.
51. Hur W, Yoon SK. Molecular Pathogenesis of Radiation-Induced Cell Toxicity in Stem Cells. International Journal of Molecular Sciences. Aralık 2017;18(12):2749.
52. Davies SJ, Reichardt- Pascal SY, Vaughen D, Russel GI. Differential effect of ischemiareperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. Exp Nephrol 1995; 3:348-354.
53. Birnboim HC. DNA strand breaks in human leukocytes induced by superoxide anion, hydrogen peroxide and tumor promoters are repaired slowly compared to breaks induced by ionizing radiation. Carcinogenesis. 1986;7:1511–1517.
54. Ward JF, Milligan JR, Jones GDD. Biological consequences of nonhomogenous energy deposition by ionizing radiation. Radiat Protect Dosimet. 1994;52:271–276.
55. Debeleç-Bütüner B, Kantarcı G. Mutasyon , Dna hasarı ,onarım mekanizmaları ve kanserle ilişkisi. Ankara Ecz Fak Derg. 2006;35(2):149-170.
56. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS. Principles of cancer management radiation therapy. Cancer: Principles and Practice of Oncology 6ed Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 265-288.
57. Panganiban R-AM, Snow AL, Day RM. Mechanisms of radiation toxicity in transformed and non-transformed cells. International journal of molecular sciences. 2013;14(8):15931-58.

58. Parslow TG, Bainton DF. Innate immunity In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, eds. *Medical Immunology* 10th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001:19–39.
59. Khan, F.M., *The Physics Of Radiation Therapy*, The 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Company, 2010; USA.
60. Perez CA and Brady LW, *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2004. Chapter. Vol. 33. pp. 905-917.
61. Dörr W, *Pathogenesis of normal tissue side effects*. *Basic clinical radiobiology*, 4th edn. Hodder Arnold, London 2009: 169-190.
62. Thames Jr HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1982;8(2):219- 26.
63. Atasoy BM. Radyasyona Bağlı Normal Doku Hasarı ve Klinik Bulgular. *Temel ve Klinik Radyoterapi*. İzmir: Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayınları; 2013. p. 32-8.
64. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;(11):171-188.
65. Robar JL, Day A, Clancey J, Kelly R, Yewondwossen M, Hollenhorst H, et al., Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensitymodulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 68(4): 1121-1130.
66. Stephens LC, Ang KK, Schultheiss TE, King GK, Brock WA, and Peters LJ, Target cell and mode of radiation injury in rhesus salivary glands. *Radiotherapy and Oncology* 1986; 7(2): 165-174.
67. Abok K, Brunk U, Jung B, and Ericsson J, Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat 47 submandibular gland. *Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-pathologie* 1984; 45(1): 443-460.
68. Chomette G, Auriol M, Vaillant J, Bertrand JC, and Chenal C, Effects of irradiation on the submandibular gland of the rat. *Virchows Archiv A* 1981; 391(3): 291-299.
69. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*. 2009;88(10):894–903. doi: 10.1177/0022034509343143.
70. Glass JB, Langlais RP, Xerostomia: Diagnosis and Treatment Planning Consideration. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol*. 1984;58, p248-252.
71. Al-Tikriti U, Martin MV, Bramley PA. A pilot study of the clinical effects of irradiation on oral tissues. *British J. Oral Maxillofacial. Surgery*. 1984; 22: 77-86.
72. Spijkervet FK, Saene HKF, Saene JJM et al. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J. Oral Pathol. Med*. 1989; 18: 167-171.
73. 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.
74. Yavuz NM, Yavuz AA. Kanser tedavisinde görülen oral komplikasyonlar: mukozit, oral infeksiyon, ağız kuruluğu ve tat alma bozukluğu. *HematolojiOnkoloji*. 2001; 3(3): 197-203.
 75. Hosseinimehr SJ. Trends in the development of radioprotective agents. *Drug Discov. Today*. 2007;12:794–805.
 76. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, et al. Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. *Supportive cancer therapy*. 2004; 1(2): 111-118.
 77. Aydoğan F, Aydın E, Tastan E, ve ark. Is there a relationship between serum levels of vitamin A, vitamin E, copper and zinc and otitis media with effusion in children? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65:594-7.
 78. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nucl Med Commun*. 2013;34:777-86.
 79. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol*. 2003; 4: 378-381.
 80. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 3339-3345.
 81. Lee H-J, Lee Y-J, Kwon H-C, et al., Radioprotective effect of heat shock protein 25 on submandibular glands of rats. *The American journal of pathology*. 2006; 169(5): 1601-1611.
 82. Patni N, Patni S, Bapna A. The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. *J. Cancer Res. Ther*. 2005;1:136–41.
 83. Miles M V. The uptake and distribution of coenzyme Q10. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S72-7. doi:10.1016/j.mito.2007.02.012.
 84. BONAKDAR, R.A., GUARNERI, E., 2005, Coenzyme Q10, *Am Fam Physician*, 72:1065- 70.
 85. Laredj LN, Licitra F, Puccio HM. The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimie*. 2014, 100:78-87.
 86. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta*. 2004, 1660(1-2):171-199.
 87. Toprak K, Ayaz A. Koenzim Q10: Biyolojik aktivitesi ve sağlık üzerine etkisine güncel bakış. *HÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019, 6(2):1-17.
 88. Wang H, Zhao X, Yin S. Effects of coenzyme Q10 or combined with micronutrients on antioxidant defense system in rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 2008; 37: 311-315.
 89. Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, Cerqua C, Zordan R, Trevisson E, Salviati L. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016, 1857(8):1079-1085.
 90. Zamani M, Katebi M, Mehdizadeh M, Mohamadzadeh F, Soleimani M. Coenzyme Q10 protects hippocampal neurons against ischemia/reperfusion injury via modulation of BAX/Bcl-2 expression. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2012;3(5):5-10.

91. Hwang J-Y, Min S-W, Jeon Y-T, Hwang J-W, Park S-H, Kim J-H, et al. Effect of coenzyme Q10 on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2015;22(4):432-8.
92. Fetoni AR, Picciotti PM, Paludetti G, Troiani D. Pathogenesis of presbycusis in animal models: a review. *Exp Gerontol*. 2011, 46(6):413-425.
93. Sharp J, Farha S, Park MM, et al. Coenzyme Q supplementation in pulmonary arterial hypertension. *Redox Biol*. 2014;2:884-891. doi:10.1016/j.redox.2014.06.010.
94. Tsuneki H, Sekizaki N, Suzuki T, Kobayashi S, Wada T, Okamoto T, et al. Coenzyme Q10 prevents high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 2007; 566: 1-10.
95. KAVAS, G., ÇELİKEL, N., KINIK, Ö., 2006, "Önemli bir antioksidan: koenzim Q 10 (KoQ10)", *Dünya Gıda*, Yıl:11 Sayı: 6.
96. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin kullanım alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon özel sayısı*. 1984;2(1):8-15.
97. Jain K.K. (1999): *History Of Hyperbaric Medicine* In: Jain K.K. (Ed): *Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition*, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe&Huber Publishers, 2-10.
98. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004; 97:385.
99. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst* 2007;(1):CD004739.
100. Topal T, Korkmaz A. Hiperbarik Oksijen Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28(2): 206-16.
101. Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. *Textbook of hyperbaric medicine*: Springer; 2017. p. 11-22.
102. Kindwall E. *The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures*. Kindwall EP, Whelan HT (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*. USA, Best Publishing Company; 2002.
103. Sheridan RL, Shank ES. Hyperbaric oxygen treatment: a brief overview of a controversial topic. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1999;47(2):426-35.
104. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM, editors. *The Diabetic Foot 7th Edition*. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008. p. 319-28.
105. Dayangan Sayan C , Karaca G : What is the protective effect of metformin on rat ovary against ischemia- reperfusion injury? ; *The Journal Of Obstetrics and Gynaecology Reserarch* , doi: 10.1111/jog.13524.
106. Park M. Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*. USA, Best Publishing Company; 2002. p. 205-44.

107. Mathieu D. 7th European Consensus Conference on hyperbaric medicine, Lille, 3rd-4th December 2004. *Europ J Underwater Hyperbaric Med.* 2005;6(2):29-38.
108. Toklu AS, Korpınar S, Erelel M, Uzun G, Yildiz S. Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? *Respiratory medicine.* 2008;102(8):1145-7.
109. Myers R. *Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report.* Undersea and Hyperbaric Medical Society. Inc Bethesda, Maryland. 1986.
110. Palmquist B-M, Philipson B, Barr P. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *British journal of ophthalmology.* 1984;68(2):113-7.
111. . Van der Kogel A and Joiner M, *Basic clinical radiobiology.* Hodder Arnold Publ., 2009.
112. de Freitas Cuba L, Salum FG, Cherubini K, de Figueiredo M. Antioxidant agents: a future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(2):36-41.
113. Fiorentino A, Caivano R, Metallo V, et al. Parotid gland volumetric changes during intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2012; 85(1018):1415-9.
114. Nagler RM, Baum BJ, and Fox PC, Acute effects of X irradiation on the function of rat salivary glands. *Radiation research* 1993; 136(1): 42-47.
115. Acauan MD, Figueiredo MA, Cherubini K, et al. Radiotherapy-induced salivary dysfunction: Structural changes, pathogenetic mechanisms and therapies. *Arch Oral Biol.* 2015; 60(12):1802-10.
116. Abedi SM, Yarmand F, Motallebnejad M, Seyedmajidi M, Moslemi D, Ashrafpour M, Bijani A, Moghadamnia A, Mardanshahi A, Hosseinimehr SJ. Vitamin E protects salivary glands dysfunction induced by ionizing radiation in rats. *Arch Oral Biol.* 2015 Sep;60(9):1403-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.06.003. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26150230.
117. Abedi SM, Yarmand F, Motallebnejad M, Seyedmajidi M, Moslemi D, Bijani A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective Effect of Thymol Against Salivary Glands Dysfunction Induced by Ionizing Radiation in Rats. *Iran J Pharm Res.* 2016 Fall;15(4):861-866. PMID: 28243283; PMCID: PMC5316265.
118. Cakmak Karaer I, Simsek G, Yildiz A, Vardi N, Polat A, Tanbek K, Gurocak S, Parlakpinar H. Melatonin's protective effect on the salivary gland against ionized radiation damage in rats. *J Oral Pathol Med.* 2016 Jul;45(6):444-9. doi: 10.1111/jop.12386. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757153.
119. Krishnan M, Tennavan A, Saraswathy S, Sekhri T, Singh AK, Nair V. Acute Radiation-Induced Changes in Sprague-Dawley Rat Submandibular Glands: A Histomorphometric Analysis. *World J Oncol.* 2017 Apr;8(2):45-52. doi: 10.14740/wjon1021w. Epub 2017 May 4. PMID: 29147434; PMCID: PMC5649996.
120. Avila JL, Grundmann O, Burd R, Limesand KH. Radiation-induced salivary gland dysfunction results from p53-dependent apoptosis. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Feb 1;73(2):523-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.036. PMID: 19147016; PMCID: PMC2631421.
121. Sagowski C, Wenzel S, Metternich FU, Kehrl W. Studies on the radioprotective potency of amifostine on salivary glands of rats during fractionated irradiation: acute and late effects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Jan;260(1):42-7. doi: 10.1007/s00405-002-0496-4. Epub 2002 Nov 6. PMID: 12520356.
 122. OZTAY, F., ERGİN, B., USTUNOVA, S., BALCI, H., KAPUCU, A., CANER, M. AND DEMİRCİ., C., 2007, Effects of Coenzyme Q10 on the Heart Ultrastructure and Nitric Oxide Synthase during Hyperthyroidism, *Chinese Journal of Physiology* 50(5): 217-224.
 123. Mirmalek SA, Gholamrezaei Boushehrinejad A, Yavari H, Kardeh B, Parsa Y, Salimi-Tabatabaee SA, Yadollah-Damavandi S, Parsa T, Shahverdi E, Jangholi E. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 on L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis in Rat. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5818479. doi: 10.1155/2016/5818479. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27190575; PMCID: PMC4844882.
 124. Güleş Ö, Kum Ş, Yıldız M, et al. Protective effect of coenzyme Q10 against bisphenol-A-induced toxicity in the rat testes. *Toxicology and Industrial Health.* 2019;35(7):466-481. doi:10.1177/0748233719862475.
 125. Botelho, A.F.M., Lempek, M.R., Branco, S.E.M.T. et al. Coenzyme Q10 Cardioprotective Effects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Wistar Rat. *Cardiovasc Toxicol* 20, 222–234 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09547-4>.
 126. Vasiliev, A.V., Martinova, E.A., Sharanova, N.V. et al. Effects of Coenzyme Q10 on Rat Liver Cells under Conditions of Metabolic Stress. *Bull Exp Biol Med* 150, 416–419 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1156-8>.
 127. Kerimoğlu A, Paşaoğlu Ö, Kanbak G, Hancı V, Özdemir F, Atasoy MA. Efficacy of Coenzym Q10 at Experimental Spinal Cord Injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2007;13(2):85-93.
 128. Marx RE, Ames JR. The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Bony Reconstruction of the Irradiated and Tissue-deficient Patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982;40(7):412–420. doi: 10.1016/0278-2391(82)90076-3.
 129. Forner L, Hyldegaard O, von Brockdorff AS, Specht L, Andersen E, Jansen EC, Hillerup S, Nauntofte B, Jensen SB. Does hyperbaric oxygen treatment have the potential to increase salivary flow rate and reduce xerostomia in previously irradiated head and neck cancer patients? A pilot study. *Oral Oncol.* 2011 Jun;47(6):546-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.021. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21493124.
 130. An H, Lee JT, Oh SE, Park KM, Hu KS, Kim S, Chung MK. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for irradiated rat calvarial defects. *J Periodontal Implant Sci.* 2019 Feb 11;49(1):2-13. doi: 10.5051/jpis.2019.49.1.2. PMID: 30847252; PMCID: PMC6399085.
 131. Hartmann KA, van der Kleij AJ, Carl UM, Hulshof MC, Willers R, Sminia P. Effects of hyperbaric oxygen and normobaric carbogen on the

- radiation response of the rat rhabdomyosarcoma R1H. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4):1037-44. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01712-6. PMID: 11704328.
132. Dizdar, Y., Olgaç, V., Aktaş, Ş., Ağaoğlu, F.Y., Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Radyasyona Bağlı Parotis Hasarına Etkileri, *Türk Onkoloji Dergisi*, 18 (1), 6-11, 2003.
133. Benedetti S, Lamorgese A, Piersantelli M, Pagliarani S, Benvenuti F, Canestrari F. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clin Biochem.* 2004 Apr;37(4):312-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.12.001. PMID: 15003734.

