



**BAŞ-BOYUN RADYOTERAPİSİ ALAN
HASTALARDA SUBMANDİBULAR BEZLERDE
MEYDANA GELEN VOLUMETRİK
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Gözde DERİNDAG

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hayati Murat AKGÜL

Uzmanlık Tezi- 2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN RADYOTERAPİSİ ALAN HASTALARDA
SUBMANDİBULAR BEZLERDE MEYDANA GELEN
VOLUMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Gözde DERİNDAG

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hayati Murat AKGÜL

ERZURUM

2019

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN RADYOTERAPİSİ ALAN HASTALARDA
SUBMANDİBULAR BEZLERDE MEYDANA GELEN
VOLUMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Dt. Gözde DERİNDAG

Tez Savunma Tarihi : 15.03.2019

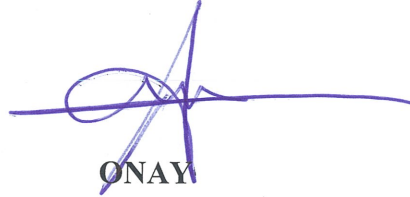
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hayati Murat AKGÜL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Saadettin DAĞISTAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Abubekir HARORLI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fatma ÇAĞLAYAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Burak Kerem APAYDIN (Pamukkale Üniversitesi)


ONAY

Bu Çalışma Yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** Olarak Kabul Edilmiştir.

Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM
Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Baş-Boyun Kanserlerine Genel Bakış	4
2.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi Prensipleri	6
2.2.1. Cerrahi Uygulamalar	6
2.2.2. Kemoterapi	7
2.2.3. Radyoterapi	7
2.2.3.1. Baş-Boyun Kanserlerinde Radyoterapi Uygulama Yöntemleri	10
2.2.3.1.1. Preoperatif Radyoterapi	10
2.2.3.1.2. İntraoperatif Radyoterapi	11
2.2.3.1.3. Postoperatif Radyoterapi	11

2.2.3.1.4. Definitif Radyoterapi	12
2.2.3.1.5. İnternal Radyoterapi (Brakiterapi)	12
2.2.3.1.6. Eksternal Radyoterapi (Teleterapi)	12
2.2.3.1.6.1. İki Boyutlu Konvansiyonel Radyoterapi	13
2.2.3.1.6.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)	13
2.2.3.1.6.3. Stereotaktik Radyocerrahi	17
2.2.3.2. Baş-Boyun Radyoterapisinin Oral Komplikasyonları	18
2.2.3.2.1. Baş-Boyun Radyoterapisinin Tükürük Bezleri Üzerindeki Etkileri	24
2.3. Tükürük ve Tükürük Bezleri	25
2.3.1. Tükürük Bezlerinin Anatomisi	26
2.3.1.1. Majör Tükürük Bezleri	26
2.3.1.1.1. Parotis Bezi	26
2.3.1.1.2. Submandibular Bez	27
2.3.1.1.3. Sublingual Bez	27
2.3.1.2. Minör Tükürük Bezleri	28
2.3.2. Tükürük Bezi Görüntüleme Yöntemleri	28
2.3.2.1. Direkt Radyografiler	29
2.3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	30
2.3.2.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	31

2.3.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	31
2.3.2.5. Sialografi	32
2.3.2.6. Sintigrafi	33
2.3.2.7. Ultrasonografi (USG)	34
2.3.2.7.1. Tükürük Bezlerinin USG ile Görüntülenmesi	38
2.3.2.7.2. Radyoterapi Sonrası Tükürük Bezlerinin USG ile Görüntülenmesi	42
3. MATERYAL VE METOT	44
3.1. Çalışma Planı	44
3.2. Hastaların Seçimi	45
3.3. Radyoterapi Uygulaması	45
3.4. Anamnez	46
3.5. Klinik Muayene	47
3.6. Radyolojik Görüntüleme	47
3.6.1. Ultrasonografi	48
3.6.1.1. Submandibular Bezlerin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi	51
3.6.1.1.1. Ekojenite Değerlendirmesi	52
3.6.1.1.2. Ekotekstür Değerlendirmesi	52
3.6.1.1.3. Marjin Değerlendirmesi	53
3.6.1.1.4. Boyutsal Ölçümler	53

3.7. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
KAYNAKLAR	98
EKLER	130
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU	130
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	131
EK-3. ANAMNEZ FORMU	133
EK-4. ÖZGEÇMİŞ	135

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Prof. Dr. Hayati Murat AKGÜL'e en derin saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve ene Radyolojisi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, tez kapsamındaki hastalar konusunda destek olan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN'e, çalıŐmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili mesai arkadaşlarıma, Erzurum'daki eğitim sürem boyunca manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Atakan AÇIKGÖZ'e, hayatımın her anında maddi ve manevi olarak yanımda olup sabırla beni destekleyen aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Gözde DERİNDAG

ÖZET

Baş-Boyun Radyoterapisi Alan Hastalarda Submandibular Bezlerde Meydana Gelen Volumetrik Değişikliklerin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, baş-boyun radyoterapisi planlanan hastalarda, radyoterapi sonrası submandibular bezlerde meydana gelen değişikliklerin USG kullanılarak incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Araştırmamızda 23 hastanın 46 submandibular bezi, radyoterapi öncesi, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ve altıncı ayda ekojenite, ekotekstür, marjin ve boyutsal (antero-posterior, supero-inferior, medio-lateral uzunluk ve hacim) değişiklikler açısından ultrasonografik olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Radyoterapi öncesi % 93.5 oranında hiperekoik ekojeniteye sahip bezler, radyoterapi başlangıcından 2 ve 6 ay sonra değerlendirildiğinde, sırasıyla % 60.9, % 43.5 oranında izoekoik/hipoekoik olarak değişim gösterdi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Buna ilaveten radyoterapi öncesi % 91.3 oranında homojen ve yine % 89.1 oranında düzenli sınırlara sahip olarak gözlenen bezlerin, radyoterapi başlangıcından 2 ve 6 ay sonra değerlendirildiğinde, sırasıyla % 65.2, % 34.8 oranında heterojen ve % 84.8, % 47.8 oranında düzensiz sınırlara sahip olduğu tespit edildi. Her iki grupta da radyoterapi öncesi ve sonrası saptanan bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$). Ayrıca submandibular bezlerin radyoterapi öncesi, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ve altıncı ayda ölçülen, antero-posterior ($p<0.01$), supero-inferior ($p<0.001$), medio-lateral uzunlukları ($p<0.001$) ve hacimsel değerleri ($p<0.001$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Sonuç: Radyoterapi öncesi genellikle hiperekoik ekojenite, homojen ekotekstür ve düzenli marjinlere sahip submandibular bezlerin görünümünde, radyoterapi sonrası izoekoik/hipoekoik, heterojen ve düzensiz sınırlara sahip bir değişim ortaya çıkmaktadır. Ayrıca radyoterapi başlangıcından iki ay sonra, tükürük bezlerinin boyutsal ölçümlerinde ciddi azalmalar ve altı ay sonra ise medio-lateral uzunluk hariç diğer boyutsal ölçümlerde bir miktar geri dönüş görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, submandibular bez, ultrasonografi

ABSTRACT

Examination of Volumetric Changes in Submandibular Glands in Head-Neck Radiotherapy Patients

Aim: The aim of this study was to investigate the changes in post-radiotherapy submandibular glands using USG in patients undergoing head-neck radiotherapy.

Material and Method: In our study, 46 submandibular glands of 23 patients were evaluated ultrasonographically in terms of echogenicity, echotexture, margin and dimensional (antero-posterior, supero-inferior, medio-lateral length and volume) changes before radiotherapy, at the second and sixth months after radiotherapy onset. The data were analyzed statistically.

Results: The submandibular glands with 93.5% hyperechoic echogenicity before radiotherapy, showed a change of 60.9% and 43.5% isoechoic/hypoechoic at the end of the 2 and 6 months after radiotherapy onset, respectively. In addition, the glands which are 91.3% homogenous and 89.1% regular margins before radiotherapy, was found to be 65.2%, 34.8% heterogeneous and 84.8%, 47.8% irregular margins at the end of 2 and 6 months after radiotherapy, respectively. In both groups, there was a statistically significant correlation between the findings before and after radiotherapy ($p < 0.001$). Also, there were statistically significant differences between antero-posterior ($p < 0.01$), supero-inferior ($p < 0.001$), medio-lateral lengths ($p < 0.001$), and volumetric values ($p < 0.001$) of the submandibular glands measured before radiotherapy and in the second and sixth months after radiotherapy onset.

Conclusion: Submandibular glands, which usually have hyperechoic echogenicity, homogeneous echotextures and regular margins before radiotherapy, showed a change in the form of isoechoic/hypoechoic, heterogeneous and irregular margins post-radiotherapy. Besides, there were seen serious decreases in dimensional measurements of salivary glands in two months after radiotherapy onset, and was found some return in other dimensional measurements except medio-lateral length in six months after radiotherapy onset.

Key Words: Radiotherapy, submandibular gland, ultrasonography

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT	: Üç boyutlu konformal radyoterapi
ART	: Adaptif radyoterapi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Co-60	: Kobalt-60
Gy	: Gray
IGRT	: Image guided radiotherapy (görüntü rehberliğinde radyoterapi)
MHz	: MegaHertz
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntülme
PET	: Pozitron emisyon tomografi
TME	: Temporomandibular eklem
USG	: Ultrasonografi
YART	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
VMAT	: Volumetric-modulated arc therapy (hacim ayarlı ark terapi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. İki boyutlu konvansiyonel radyoterapi yöntemi.....	13
Şekil 2.2. Üç boyutlu konformal radyoterapi yöntemi.....	14
Şekil 2.3. Majör tükürük bezlerinin anatomik lokalizasyonları.....	28
Şekil 2.4. Direkt radyografiler. A. Panoramik radyografide tükürük bezi taşı, B. Okluzal radyografide tükürük bezi taşı.....	29
Şekil 2.5. Bilgisayarlı tomografi cihazları.....	30
Şekil 2.6. Manyetik rezonans görüntüleme cihazı.....	32
Şekil 2.7. Konvansiyonel X-ray sialografi.....	33
Şekil 2.8. Sintigrafi.....	34
Şekil 2.9. Ultrasonografi cihazı.....	35
Şekil 2.10. USG’de ekojenite değerlendirilmesi. A. Anekoik kistik lezyon alanı, B. Hipoekoik lezyon alanı, C. İzoekoik parankime sahip submandibular bez, D. Hiperekoik görüntü sergileyen tükürük bezi taşı.....	37
Şekil 2.11. USG’de ekotekstür değerlendirilmesi. A. Homojen parankime sahip submandibular bez, B. Heterojen parankime sahip kistik lezyon alanı.....	37

Şekil 2.12. USG’de marjin değerlendirilmesi. A. Düzenli marjine sahip submandibular bez, B. Düzensiz marjine sahip submandibular bez.....	38
Şekil 2.13. USG’de normal parotis bezi görüntüsü.....	40
Şekil 2.14. USG’de normal submandibular bez görüntüsü	41
Şekil 2.15. USG’de normal sublingual bez görüntüsü	42
Şekil 2.16. Radyoterapi sonrası tükürük bezlerinde USG ile tespit edilen hipoekoik, heterojen parankim ve düzensiz marjin görünümü. A. Radyoterapi sonrası parotis bezinin parankim görüntüsü, B. Radyoterapi sonrası submandibular bezin parankim (oklar) ve marjin (ok başları) görüntüsü.....	43
Şekil 3.1. Varian Trilogy Lineer Akseleratör cihazı.....	46
Şekil 3.2. Toshiba Aplio 300 USG cihazı.....	48
Şekil 3.3. USG değerlendirmesinde hasta pozisyonu.....	49
Şekil 3.4. USG cihazında hasta girişi. A. Ana panelde yeni hasta tuşu, B. Hasta kayıt ekranı.....	49
Şekil 3.5. USG cihazında prob seçimi ve görüntü ayarları. A. Ana panelde prob seçme tuşu ve dokunmatik panelde 12-MHz lineer transdüser prob seçimi, B. Ana panelde seçilmiş olan	

2D gösterim modu ve Q-SCAN tuşu.....	50
Şekil 3.6. Submandibular bezin USG ile değerlendirilmesinde probun pozisyonu. A. Prob mandibulanın alt kenarına paralel pozisyonda, B. Prob mandibulanın gövdesine vertikal pozisyonda.....	50
Şekil 3.7. Boyutsal ölçüm aşamaları. A. Ana panelde “CALIPER” temel ölçme tuşu ve dokunmatik panelde “VOLUME” sekmesi, B. Monitörde çıkan Dist1, Dist2, Dist3 ve Volume görünümü.....	51
Şekil 3.8. Submandibular bezlerin parankiminin ekojenite açısından değerlendirilmesi. A. Hiperekoik ekojeniteye sahip submandibular bez, B. İzoekoik ekojeniteye sahip submandibular bez, C. Hipoekoik ekojeniteye sahip submandibular bez.....	52
Şekil 3.9. Submandibular bezlerin parankiminin ekotekstür açısından değerlendirilmesi. A. Homojen ekotekstüre sahip submandibular bez, B. Heterojen ekotekstüre sahip submandibular bez.....	53
Şekil 3.10. Submandibular bezlerin marjinlerinin değerlendirilmesi.	

A. Düzenli marjine sahip submandibular bez, B. Düzensiz marjine sahip submandibular bez.....	53
Şekil 3.11. Submandibular bezlerin antero-posterior uzunluk (Dist1) ve supero-inferior uzunluk (Dist2) ölçüm.....	54
Şekil 3.12. Submandibular bezlerin medio-lateral uzunluk (Dist3) ve hacim (Volume) ölçümü.....	55
Şekil 4.1. Hasta grubunun cinsiyete göre % dağılımı.....	57
Şekil 4.2. Hasta grubunun kanser türlerine göre % dağılımı.....	58
Şekil 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerin ekojenite bulgularının radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve altıncı aylara (III) göre dağılımı.....	61
Şekil 4.4. Çalışmaya dahil edilen submandibular bezlerin ekotekstür bulgularının radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve altıncı aylara (III) göre dağılımı.....	62
Şekil 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerin marjin bulgularının radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve altıncı aylara (III) göre dağılımı.....	63

Şekil 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama antero-posterior uzunluk değerleri arasındaki değişim..... 65

Şekil 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama supero-inferior uzunluk değerleri arasındaki değişim..... 66

Şekil 4.8. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama medio-lateral uzunluk değerleri arasındaki değişim..... 67

Şekil 4.9. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama hacim değerleri arasındaki değişim..... 68

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	57
Tablo 4.2. Hasta grubunun yaş aralığı, ortalama yaşı ve standart sapması.....	58
Tablo 4.3. Hasta grubunun kanser türlerine göre dağılımı.....	58
Tablo 4.4. Hasta grubuna uygulanan radyoterapi fraksiyon sayıları, günlük radyasyon dozları (Gy) ve total radyasyon dozları (Gy).....	59
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerin ekojenite, ekotekstür ve marjinlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı aydaki (III) istatistiksel karşılaştırmaları.....	60
Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı aydaki (III) ölçülen antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları....	64

1. GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde ölümlerin yaklaşık % 12'sinden sorumlu olan, akut ataklarla seyreden, uzun süreli kronik hastalıklardan biridir.¹⁻⁵ Günümüzde kanser hastalarının sayısı ve ölüm oranı gittikçe artmaktadır. Baş-boyun kanserleri, tüm kanserlerin % 3-5'ini oluşturur.^{6,7} Dünyada her yıl yaklaşık 550.000-650.000 yeni baş-boyun kanseri vakası ortaya çıkmaktadır.^{8,9} Baş-boyun kanserleri denildiğinde, paranasal sinüsler, nazal kavite, oral kavite, tükürük bezleri, farinks, larinks, tiroid bezi ve boynun üst kısmındaki lenf nodüllerinde görülen maligniteler akla gelmektedir.^{8,10-13}

Baş-boyun kanserleri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi yöntemleri veya kombinasyonları yaygın olarak kullanılır.^{2,4-7,14} Radyoterapi, kanserli hücrelerin yok edilmesi veya kanserin ilerlemesini yavaşlatmak için iyonize radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir.^{2,11,12,15} Baş-boyun kanseri teşhisi konulan hastalarda lokal kontrolü ve sağkalımı artırmada önemli bir rol oynar.¹⁶⁻¹⁸

Radyoterapi, baş-boyun kanserlerinin metastazının önlenmesi ve tedavisinde etkin olarak kullanılmasına rağmen, sistemik ve lokal olarak ciddi komplikasyonlara sebep olmaktadır.¹⁹ Radyoterapinin oral komplikasyonlarından başlıcaları; tükürük bezi disfonksiyonu, ağız kuruluğu (kserostomi), yutkunma zorluğu (disfaji), oral mukozit, trismus, tat alma bozuklukları, osteoradyonekroz, radyasyon çürükleri, oral mukozal enfeksiyonlar, diş hassasiyeti ve ağrıdır.^{6,7,14,19}

Tükürük bezleri, diğer organlara göre radyoterapiye daha duyarlıdır ve tedavi sürecinde veya sonrasında tükürük bezi disfonksiyonu devam etmektedir.^{20,21} Bu durumun şiddeti iki yolla azaltılabilir²²;

- Majör tükürük bezlerinin maruz kaldığı toplam radyasyon dozunu azaltmak
- Radyasyonun normal dokular üzerine hasar verici etkisini değiştirmek

Tükürük bezlerinin görüntülenmesinde bir altın standart olmamasına rağmen, direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sialografi, sintigrafi ve ultrasonografi (USG) gibi teknikler kullanılabilir.²³⁻²⁶ 1940'lı yıllarda tıp alanına girmiş olan USG, diş hekimliğinde ilk defa 1963 yılında kullanılmıştır. Dünya genelinde yumuşak dokuların görüntülenmesinde, özellikle de tükürük bezlerinin incelenmesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir.^{6, 23-25, 27-41}

Radyoterapi, radyasyon yolu üzerinde bulunan tükürük bezlerinin normal morfolojisini (ekotekstür, ekojenite, marjin) ve boyutlarını değiştirebilir. Tüm bu değişimler sırasıyla; homojenden heterojene, hiperekoikten hipoekoğe, düzenliden düzensize ve boyutlarda küçülme şeklinde izlenebilir ve USG ile güvenli bir şekilde değerlendirilebilir.⁶

Bu çalışmada USG kullanılarak, baş-boyun kanseri tanısı almış olan ve radyoterapi uygulanan hastalarda bilateral submandibular bezlerde meydana gelen

değişikliklerin (ekojenite, ekotektür, marjin, boyut ve hacim) araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş-Boyun Kanserlerine Genel Bakış

Kanser tüm dünyada en çok ölüme yol açan ikinci sağlık sorunu olup, dünya genelinde ölümlerin de yaklaşık % 12'sinden sorumludur.¹⁻⁵ Her yıl dünyada yaklaşık 10 milyon insana kanser teşhisi konulmakta ve bunların 6 milyonu kaybedilmektedir.^{42,43} GLOBOCAN tahminlerine göre, dünya çapında 2012 yılında yaklaşık 14.1 milyon yeni kanser vakası ve 8.2 milyon ölüm meydana geldiği bildirilmiştir.⁴⁴ 2018 yılı tahminlerinde ise, yeni kanser vakalarının yaklaşık 18.1 milyonu bulacağı ve bunların 9.6 milyonunun ölümle sonuçlanacağı belirtilmiştir.⁴⁵ Gelişmekte olan ülkelerde, daha az gelişmiş olan ülkelere kıyasla daha fazla kanser vakası görülmektedir.^{5,44} Bu nedenle, kanser insidansı toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir.^{2,46,47} Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 yılı verilerine göre Türkiye’de toplamda kanser insidansı yüz binde 212.6’dır.⁴⁸

Dünyada en sık teşhis edilen üç kanser türü; erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal; kadınlarda ise meme, akciğer, serviks uteridir.^{44,45,48,49} Akciğer ve meme kanserleri en sık teşhis edilen kanserler olup, GLOBOCAN 2018 tahminlerine göre her iki kanser türü de tüm kanserlerin yaklaşık % 11,6'sını oluşturmaktadır.⁴⁵ Dünya genelinde en sık görülen kanserler sıralamasında akciğer, meme, uterus, prostat ve kolorektal kanserlerinin ardından, baş-boyun kanserleri altıncı sırada gelmektedir.^{8,50}

Baş-boyun kanserleri; paranasal sinüsler (maksiller, ethmoid, sfenoid ve frontal sinüsler), nazal kavite, oral kavite (dudak, dilin ön kısmı, diş eti, yanak mukozası, ağız tabanı, sert damak ve retromolar üçgen), tükürük bezleri, farinks (nazofarinks, orofarinks, hipofarinks), larinks (supraglottis, glottis, subglottis), tiroid bezi ve boynun üst kısmındaki lenf nodüllerinde görülen maligniteleri içeren kanser grubudur.^{8,10-13}

Tüm bu baş-boyun kanserlerinin %90'ından fazlası skuamöz hücreli karsinomdur.⁹

Baş-boyun kanserleri tüm kanser türlerinin yaklaşık % 3-5'ini oluşturur.^{6,7,50} Dünyada her yıl yaklaşık 550.000-650.000 yeni baş-boyun kanseri vakası görülmektedir.^{8,9} Baş-boyun kanserlerinin % 25'ini larinks kanserleri oluşturur ve bunu oral kavite kanserleri izler.^{11,51} Oral kavite ve farinks kanserleri, baş-boyun kanserlerinin yaklaşık % 4'ünü oluşturmaktadır.^{2,46,47} Oral kavite kanserlerinin en yaygın görülen tipi ise bu grup kanserlerin % 30'unu oluşturan dudak kanserleridir.⁵² Tükürük bezi kanserleri, baş-boyun kanserlerinin % 5-10'unu meydana getirir.⁵³ Erkeklerde en sık görülen baş-boyun kanseri türü oral kavite kanseridir ve hemen ardından larinks kanseri gelmektedir. Kadınlarda ise orofarinks ve hipofarinks kanserleri en yaygın tip olup, bunları oral kavite kanserleri takip etmektedir.^{12,50,52} Baş-boyun kanserlerinin insidansı ülkeler arasında da değişkenlik göstermektedir.¹¹ Fransa'da hipofarinks kanserleri, İspanya ve İtalya'da supraglottik kanserler, Çin'de nazofarinks kanserleri daha sık görülmektedir.¹¹ Türkiye'de ise baş-boyun kanserleri

arasında larinks kanserleri birinci sıradadır.^{12,52} Ülkemizde larinks kanseri insidansı % 2.7, oral kavite kanseri insidansı % 1.7, nazofarinks kanseri insidansı % 0.6, hipofarinks kanseri insidansı % 0.3 olarak bildirilmektedir.^{52,54} Ayrıca baş-boyun kanserleri, erkeklerde kadınlara nazaran 3 kat daha fazla ve sıklıkla 50-70 yaş arasında görülmektedir.^{9,10,50,52}

2.2. Baş-Boyun Kanselerinde Tedavi Prensipleri

Kanser tedavisinde, çevre sağlıklı dokular korunarak ya da bu dokularda mümkün olduğunca az hasar oluşturularak kanser hücrelerinin tamamının ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır.¹²

Baş-boyun kanseri teşhisi konulan hastaların temel tedavisinde genellikle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri kullanılmaktadır.^{2,4,12,50,51,55,56} Bu tedavi yöntemleri tek başlarına uygulanabilecekleri gibi çeşitli kombinasyonlar şeklinde de uygulanabilmektedir.^{5,8,9,50} Her tedavi yönteminin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.⁵¹ Tedavi türünün seçimi; kanserin bulunduğu bölgeye, türüne, evresine, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna göre yapılır.⁵¹

2.2.1. Cerrahi Uygulamalar

Baş-boyun kanselerinde cerrahi uygulamalar çoğu zaman küratif tedavi sağlamak için yapılmaktadır.¹² Temel amaç radikal biçimde tümörün çıkarılmasıdır.⁸ Cerrahi tedavide, primer tümör rezeksiyonu ile birlikte bölgesel lenf nodlarının

çıkartılması esastır.⁸ Fakat cerrahi tedavi, tümörün anatomik uzanımı ve çevre normal dokuları koruma isteği nedeniyle sınırlanabilir.⁸ Bu sebeple ileri evre kanser tedavilerinde tek başına kullanılabilceği gibi bazen de postoperatif radyoterapi veya kemoterapi ile de kullanılabilir.¹²

2.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi palyatif tedavi amacıyla uygulanmaktadır.⁸ Ayrıca radyoterapi ile eş zamanlı olarak definitif, adjuvant ya da palyatif olarak kullanılabilir. Tedavide farklı gruplardan sitotoksik ilaçlar ve bunların kombinasyonları kullanılır.⁵⁷ Bu ilaçlar; alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antibiyotikler, hormonlar, bitki alkaloidleri ve topoizomerez inhibitörleridir.⁵⁷ Kemoterapi ile baş-boyun kanserlerinin tedavisinde yüksek lokal kontrol sağlamak mümkündür ve bu uygulamalar ile hastaların sağkalım oranlarında artış olduğu görülmektedir.^{8,52}

2.2.3. Radyoterapi

X-ışınları (1895) ve radyoaktivitenin (1896) keşiflerinden sonra, 1898 yılında Madam Curie radyumu keşfetmiştir.^{12,57} Bu keşifleri takiben radyoterapi kavramı ilk kez 1906 yılında Bergonie ve Tribondeau tarafından ortaya atılmış ve kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^{12,58} Radyoterapi klinik olarak, 1920' lere kadar lezyonları yakıcı bir ajan olarak kullanılmış, fakat kötü komplikasyonlar nedeniyle önemi çok iyi anlaşılammıştır.¹² 1934'de Cautard, günümüzdeki radyoterapinin temel

uygulama metodu olan uzun süreli fraksiyone tedavi metodunu geliştirmiştir.¹² Radyoterapi, 1943'de betatron (yüksek enerjili X-ışını ve elektronlar veren dairesel elektron hızlandırıcısı), 1951'de Kobalt-60 (Co-60) teleterapi ünitesi, 1952'de lineer hızlandırıcı gibi yüksek enerji üreten makinelerin kullanıma girmesiyle teknolojik ve bilimsel anlamda gelişmeler göstermiştir.¹² 1980'li yılların başında radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesiyle yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) yöntemi ortaya çıkmıştır. Bu yöntem, 90'lı yıllarda daha da geliştirilerek ilk kez 1994 yılında radyoterapi amaçlı kullanılmış ve 2000'li yıllarda da bir çok kanserin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^{12,59,60}

Radyoterapi veya radyasyon tedavisi, kanserli hücreleri yok etmek veya kanserin ilerlemesini yavaşlatmak için tek başına veya kemoterapi / cerrahi kombinasyonu ile birlikte iyonize radyasyonun kullanıldığı bir yöntemdir.^{2,11,12,15,61-64} Baş-boyun kanseri teşhisi konulan hastalarda radyoterapi, lokal kontrolü ve sağkalımı artırmada önemli bir rol oynar.¹⁶⁻¹⁸ Radyoterapiye primer tedavi, cerrahiye destek, kemoterapi ile kombine veya invaziv baş-boyun kanseri vakalarının çoğunda palyatif ve küratif olarak ihtiyaç duyulur.^{8,11,61,65}

Radyoterapide amaç, tümör hedef hacmine ideal maksimum dozu verirken, radyasyon alanı içinde kalan komşu sağlıklı dokuları olabildiğince koruyarak tümörün elimine edilmesini sağlamaktır.^{11,12,50,52,56,58,64,66-70} Böylece tümör hücreleri ortadan

kaldırılırken sağlıklı dokular minimum zarar görür ve fonksiyonların korunması sağlanır.^{8,52} Tüm bunların yanında radyoterapi ile hayat kalitesinin ve süresinin artırılması hedeflenmektedir.^{11,12}

Radyoterapide kullanılan iyonize radyasyon, uygulandığı yol üzerindeki dokuların hücrelerinin atomlarını, elektronlarını ve moleküllerini iyonize eder ve kanserli hücrelerin DNA'larını etkiler.^{50,58,63} Bu sayede hücrelerin çoğalma yeteneği kaybolur ve kanserin büyümesi durur ve sonunda kitle küçülür.^{50,58} Bu etki mekanizması aynı zamanda tümör çevresindeki sağlıklı dokular üzerinde de etkilidir, fakat bu hücrelerin hasar onarma ve rejenerasyon kapasiteleri daha yüksektir.¹²

Hastalara verilen tedavi dozları, tümörün evresine, metastaz durumuna, hedef hacmine, yerleşim yerine ve tedavi planına bağlı olarak değişmektedir.^{9,15,71} Klinik radyoterapide radyasyon dozları günlük dozlar şeklinde uygulanır ve “fraksiyon” terimi kullanılır.¹¹ Tümörü kontrol altına almak için gereken total doz, fraksiyon dozu, fraksiyon sayısı ve toplam sürenin hesaplanmasıyla belirlenir.⁵⁸ Kanserli dokularca absorbe edilen ve fraksiyon dozu olarak kullanılan radyasyon birimi günümüzde Gray (Gy) olarak tanımlanmıştır.⁵⁷ Günümüzde baş-boyun kanseri teşhisi konan hastalara standart olarak 5-7 haftada, toplam 50-70 Gy fraksiyone dozlar (haftanın 5 günü, günlük doz 2 Gy) şeklinde tedavi uygulanır.^{9,15,20,30,47,57,58,71,72}

2.2.3.1. Baş-Boyun Kanserlerinde Radyoterapi Uygulama Yöntemleri

Radyoterapi, hastalığı tedavi etmek amacıyla küratif ve hastalığı tümünden yok etmenin mümkün olmadığı durumlarda palyatif olarak kullanılır.^{11,57} Küratif radyoterapi tek başına primer, kemoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan tedavi olarak uygulanır. Primer radyoterapide, radyoterapi ana tedavi yöntemidir.¹¹ Kombine tedavi, ileri evre kanserli hastalarda radyoterapinin kemoterapi ve / veya cerrahi tedavi yöntemleriyle birlikte kullanıldığı tedavi yöntemidir.¹¹ Adjuvan radyoterapi, radikal bir cerrahi operasyonu takiben bölgesel nüksü azaltıp, lokal kontrolü sağlamak için uygulanır.¹¹ Palyatif radyoterapi, primer tümör ve metastazların lokal veya sistemik etkileri sonucu gelişen semptomların giderilmesinde uygulanan bir radyoterapi çeşididir. Amaç, kısa süreli ve yüksek dozda radyoterapi miktarları kullanarak palyasyonu sağlamak ve hayat kalitesini artırmaktır.^{11,57}

Radyoterapi; preoperatif, intraoperatif, postoperatif, definitif, internal (brakiterapi), eksternal (teleterapi) olarak uygulanabilmektedir.^{12,50,53,58,73} Uygulanacak radyoterapi yöntemine, hastanın özellikleri, kanserin türü ve evresi gözönünde bulundurularak karar verilir.⁵⁰

2.2.3.1.1. Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif radyoterapi, cerrahi uygulamalar öncesinde uygulanan radyoterapi yöntemidir. Genellikle, lokalize solid tümör tedavisi için kullanılmaktadır.⁵⁸ Temel

amaç; operasyon bölgesindeki tümör hücre sayısını azaltarak tümörün küçültülmesi, hastalığın nüks olasılığının en aza indirilmesi, cerrahi girişim sırasında tümör ekiliminin önüne geçilmesi, tümörün lokal kontrolünün sağlanması ve teknik olarak inopere ya da sınırda olarak değerlendirilen durumlarda tümörün opere edilebilir aşamaya getirilmesidir.^{8,12,50,57,58}

2.2.3.1.2. İntraoperatif Radyoterapi

İntraoperatif radyoterapi, lokal kontrolü sağlamak için cerrahi uygulamalar sırasında radyoterapi kullanılan yeni bir uygulamadır ve genellikle abdominal ve torakal kavitelerde derin olarak yerleşmiş tümörlerde kullanılmaktadır.⁵⁸ Bu yöntemin avantajı, iyonize radyasyonun normal dokulara fazla zarar vermeksizin daha düşük tek dozlar (15-25 Gy) ile direkt olarak tümöre verilmesidir.^{57,58}

2.2.3.1.3. Postoperatif Radyoterapi

Postoperatif radyoterapi, cerrahi sonrası ya da yara iyileşmesini takiben uygulanan, en çok tercih edilen ve kullanılan tedavi yöntemidir.^{53,58} Amaç; lokal tümör bölgesindeki, bölgesel lenf nodlarındaki ve cerrahi operasyon bölgesindeki rezidüel tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasıdır.^{8,12,57} Tedavide genellikle konvansiyonel fraksiyon şemaları (günlük 1.8-2 Gy, haftada 5 gün, 6-7 hafta, toplam 60-70 Gy) kullanılmaktadır.⁵³

2.2.3.1.4. Definitif Radyoterapi

Definitif radyoterapi, genellikle inopere, gros rezidüel veya rekürrens tümörlerde kullanılır.⁵³

2.2.3.1.5. İnternal Radyoterapi (Brakiterapi)

Brakiterapi ve implant tedavisi olarak da bilinen internal radyoterapi, radyoizotop kullanılarak tümör bölgesine kısa mesafeden radyasyon uygulanan tedavi yöntemidir.⁵⁰ Radyoaktif kaynak; yüzeysel kalıp, interstisyel, intrakaviter veya intraluminal olarak tümör içine ya da çevresine yerleştirilmektedir.^{50,57} Radyoaktif kaynak olarak Ra-226, Ir-192, Pd-103, I-125 gibi terapötik izotoplar kullanılmaktadır.⁵⁷

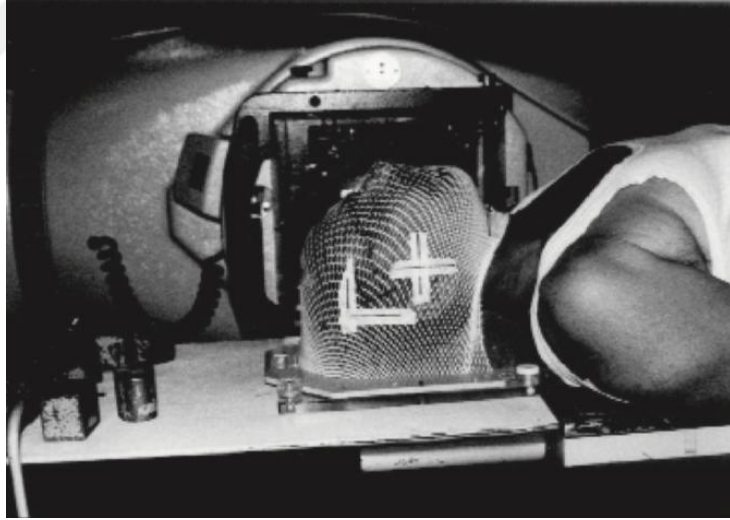
2.2.3.1.6. Eksternal Radyoterapi (Teleterapi)

Eksternal radyoterapi, radyasyonun tümör bölgesine dışarıdan ve belirli bir mesafeden (80-100 cm) verilmesi yöntemidir.^{12,50,57} Bu tedavi şekli uzun yıllardır radyasyon onkologları tarafından bütün kanser tipleri için en sık kullanılan yöntemdir.^{50,52} Eksternal radyoterapide Co-60 cihazlarından elde edilen gama ışınları ya da lineer hızlandırıcılardan elde edilen X-ışınları kullanılır.^{12,73} Ancak, günümüzde Co-60 cihazlarının yerini lineer hızlandırıcılar almıştır.⁵⁷

Eksternal radyoterapi, iki boyutlu konvansiyonel ve üç boyutlu konformal olarak 2 şekilde planlanabilir:

2.2.3.1.6.1. İki Boyutlu Konvansiyonel Radyoterapi

Konvansiyonel radyoterapide, Co-60 cihazlarından ve lineer hızlandırıcılardan elde edilen gama ışınları, x ışınları ve elektronlar, iki yanal zıt fasiyo-servikal alanlar ve farklı üç yüz alanı kullanılarak verilir (Şekil 2.1).^{30,53} Amaç; tümör hacminin ve yatağının homojen, çevre sağlıklı dokuların ise minimum olarak ışınlanmasıdır.⁵³ Fakat iki boyutlu radyoterapinin, tümör hacmini, hedef hacmini, sağlıklı çevre doku boyutunu ve tedavi doğruluğunu değerlendirmede yetersizlik, verilen dozun hesaplamasında hatalar ve tedavinin karşılıklı ışınlarla sınırlandırılması gibi eksiklikleri vardır.⁵²



Şekil 2.1. İki boyutlu konvansiyonel radyoterapi yöntemi⁷¹

2.2.3.1.6.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

3BKRT, uygulanacak tedavi planlamalarının bilgisayarla temellendirilmesinden oluşmaktadır (Şekil 2.2).⁵⁰ Bu tedavi yöntemi için kanser hedef hacminin ileri

görüntüleme yöntemleriyle görüntülenmesi, bilgisayarlı tedavi planlama cihazlarıyla fizik planlamalarının yapılması ve radyasyon ışınlarının normal dokuları koruyacak şekilde biçimlendirilmesi gereklidir.^{70,71,74} İleri görüntüleme yöntemleriyle hasta ile tümör anatomisinin üç boyutlu olarak gözlemlenmesi ve tümörün normal dokularla ilişkisinin daha net ortaya konulmasıyla 3BKRT, günümüzde iki boyutlu radyoterapinin yerini almıştır.⁵² Bu yöntemin en önemli avantajı, tümör kontrolü için daha yüksek radyasyon dozlarının kullanımına olanak sağlaması ve hedef hacimde doz homojenizasyonunu artırırken çevre normal dokuları konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi koruyabilmesidir.^{50,52,71} Baş-boyun, akciğer, prostat ve mesane kanseri de dahil olmak üzere birçok tümör türünün tedavisi için kullanılır.⁷⁰



Şekil 2.2. Üç boyutlu konformal radyoterapi yöntemi

3BKRT; yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) (intensity-modulated radiotherapy-IMRT), hacim ayarlı ark terapi (volumetric modulated arc therapy-VMAT), görüntü rehberliğinde radyoterapi (image guided radiotherapy-IGRT) ve adaptif radyoterapi (adaptive radiotherapy-ART) yöntemleriyle uygulanabilir.

- **Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) (Intensity-Modulated Radiotherapy-**

IMRT): Günümüzde bilgisayar teknolojisinin avantajları ile YART tekniği gündeme gelmiştir.⁷¹ YART, toplam doz dağılımını en uygun hale getirmek için ışın demetinin farklı noktalarda farklı değerlerde olduğu bir radyasyon akısı şeklinde uygulandığı ileri düzey 3BKRT tekniğidir.^{12,70,75,76} Klinik kullanımına 1980'lerde başlanmıştır, fakat tekniğin yaygın kullanımının 1990'ların başında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan planlama ve uygulama sistemleriyle gerçekleştiği bilinmektedir.¹² Dünyada yaygın olarak baş-boyun, prostat, meme, akciğer, karaciğer ve beyin kanserlerinde kullanılmaktadır.^{52,76,77}

Bu teknik ile tüm radyasyon dozu tümöre ve risk altındaki bölgelere ulaştırılarak, çevre normal dokulara minimum düzeyde radyasyon dozu verilmesi amaçlanır.^{16,50,75-79} İleri görüntüleme yöntemleri ile radyasyon ışınları tümöre farklı açılardan yönlendirilir ve ışın demeti, tümörün şekline uyacak şekilde değiştirilir.⁷⁰ Tümör hedef hacmine daha hassas bir şekilde uyum sağlanarak, diğer tekniklerden daha fazla normal dokunun korunması sağlanır.⁷⁰ Ayrıca bu teknik ile tedavinin

dogruluğunun belirlenmesine ve lokal tümör kontrolüne imkan tanınarak yaşam kalitesinde artış sağlanmaktadır.^{52,70,77} YART'yi diğer radyoterapi yöntemlerinden ayıran en önemli özelliklerden biri, bilgisayarlı ters planlamanın kullanılmasıdır.⁷⁰

YART, normal dokuları koruyarak komplikasyonları minimuma indirir ve tümörün maksimum tedavisine imkan tanır.^{52,69,75,80} Baş-boyun kanserlerinde bu teknik, uyumlu doz dağılımları ile tükürük bezlerinin düşük doz almasını sağlayabilir ve kserostomi derecesini azaltabilir.^{69,71,81,82} Buna bağlı olarak son dönemde YART, baş-boyun kanserlerinin tedavisinde standart bir teknik olarak kabul edilmekte ve daha fazla kullanılmaktadır.^{52,74,83-85}

YART'nin dezavantajları arasında ise planlama ve uygulama süresinin diğer yöntemlerden daha uzun olması, eğitimli teknik uzman gereksinimi, kapsamlı kalite güvence programına ihtiyaç duyulması ve toplam vücut ışınlama dozunda artış sayılabilir.⁷⁰

Bu yöntemde lineer hızlandırıcılar kullanır.^{77,86} Son yıllarda bu cihazların özellikleri geliştirilerek, çok yapraklı kolimasyon sistemleri gündeme gelmiştir.⁷⁷

- **Hacim Ayarlı Ark Terapi (Volumetric-Modulated Arc Therapy-VMAT):**

Yeni bir YART tekniği olan hacim ayarlı ark terapi bazı kanser tipleri için standart bir tedavi şekli olmuştur. Gantri, tedavi sırasında hastanın etrafında döner ve ışın demetinin yoğunluğu sürekli olarak yeniden şekillendirilir. Böylece tedavi süresi 10 dk gibi kısa

bir süreye düşer. Bu yöntemde total radyasyon dozu daha düşüktür ve buna bağlı olarak daha az yan etki oluşur.⁷⁵

- **Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy-IGRT):**

Bu yöntem adından da anlaşılacağı üzere tedavi sırasında tümör hedef hacmin ve çevre dokularının ileri görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, günlük pozisyon düzeltmelerinin gerçekleştirilmesi ve tedavi hassasiyeti için gerekli işlemlerin yapılması amacıyla oda içi görüntülemenin kullanılmasıdır.^{50,52,85}

- **Adaptif Radyoterapi (Adaptive Radiotherapy-ART):** Tedavi boyunca hastalarda vücut hatlarının değişimi, tümörün küçülmesi ve yer değiştirmesi, normal dokularda deformasyon ve şekil değişikliği izlenebilir.⁵² Adaptif radyoterapi, ileri görüntüleme yöntemleriyle radyoterapi sırasında hasta anatomisinde meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirip, bu değişikliklere bağlı tedavi planını düzeltmeye yönelik bir tekniktir.^{52,85,87,88} Amaç, bu değişikliklerin değerlendirilmesi ile hastaya daha iyi bir tedavi planıyla daha iyi tümör kontrolü ve normal dokulara iletilen radyasyon dozunu azaltarak yaşam kalitesinde artış sağlamaktır.^{52,88}

2.2.3.1.6.3. Stereotaktik Radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi, çok sayıda farklı açılardan ışın demetlerini daha önceden işaretlenmiş tümör hedef hacme yönlendiren; böylece bu bölgelerde yüksek

dozlara ulaşılırken, evre sağlıklı dokularda hızlı doz azalmaları sağlayan özel bir eksternal radyoterapi türüdür.⁵⁷

2.2.3.2. Baş-Boyun Radyoterapisinin Oral Komplikasyonları

Kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi, radyasyon uygulanan alanlarda yer alan normal dokularda çeşitli yan etkilere neden olmaktadır.^{11,50,53,57,58,61} Bu yan etkiler özellikle baş-boyun bölgesinde daha belirgindir ve beyin, beyin sapı, omurilik, kranial sinirler, bazal kafatası, deri, damarlar, temporomandibular eklem (TME), oral mukoza, dişler, larinks, tiroid ve tükürük bezi gibi çeşitli dokularda yapısal hasarlar ve fonksiyonel bozukluklar şeklinde görülebilir.^{21,53,71} Ortaya çıkan komplikasyonların şiddeti; hastanın yaşı ve genel sağlık durumu, kanserin evresi ve tedavi planlaması (radyoterapinin tipi, total radyasyon dozu, fraksiyon dozu, tedavi alanının sınırları, tedavi süresi ve kemoterapi / cerrahi kombinasyonları) gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir.^{15,50,53,56,61,68,89,90}

Radyoterapinin neden olduğu komplikasyonlar gelişme zamanlarına göre akut (erken) ve kronik (geç) olarak sınıflandırılabilir.^{53,57,71,90,91} Radiation Therapy Oncology Group ve National Cancer Institute Common Toxicity Criteria'ya göre; radyoterapi sırasında ya da radyoterapinin bitiminden sonraki birkaç haftada (ilk 3 ay içinde) gelişen yan etkiler akut, radyoterapinin bitiminden aylar ya da yıllar sonra (ilk 3 aydan sonra) gelişen yan etkiler ise kronik etkiler olarak tanımlanmaktadır.^{18,50,53,57,58,}

^{61,66,68,80,92} Bu etkiler, proliferatif hücrelerin kalıcı yıkımına bağlı olarak reversibl, irreversibl, progresif olabilir.⁹¹ Akut yan etkiler reversibl iken kronik yan etkiler genellikle irreversibldir ve daha yavaş tarzda gelişir.^{15,58,61,71}

Sistemik komplikasyonlarla birlikte oral komplikasyonlar da görülmektedir ve bu oral komplikasyonlar, günümüzde hastaların yaşam sürelerinin artmasıyla daha da önem kazanmış olup, yaşam kalitesini artırmak açısından dikkat çekmektedir.^{1,42,61}

Tedavi sırasında ve sonrasında gelişen oral komplikasyonlar arasında, tükürük bezi disfonksiyonu, ağız kuruluğu (kserostomi), yutkunma zorluğu (disfaji), oral mukozit, trismus, tat alma bozuklukları, osteoradyonekroz, radyasyon çürükleri, oral mukozal enfeksiyonlar, diş hassasiyeti ve ağrıyı saymak mümkündür.^{1,2,8,11,14,17,19,42,57,64,67,68,71,80,}

^{89-91,93-98} Ağız kuruluğu, oral mukozit ve kandidiyazis en sık görülen komplikasyonlardır.^{2,46,47,71,99,100}

- **Tükürük Bezi Disfonksiyonu:** Radyoterapi süresince etkilenen tükürük bezlerinin fonksiyonlarında bozukluk ortaya çıkar ve bu durum baş-boyun radyoterapisi alan hastaların % 60'ından fazlasını etkileyen ciddi bir yan etkidir.¹⁰¹⁻¹⁰³ İlk fraksiyondan sonraki birkaç saat içerisinde geçici bir hassasiyet görülür. Bazen de tükürük bezlerinde şişme meydana gelir ve genellikle birkaç gün içerisinde azalır.^{101,102} Bu süreç tükürük bezlerinde atrofi, fibrozis ve dejenerasyonla devam eder.¹⁵ Total 60 Gy üzerinde radyasyon uygulandığında tükürük bezi fonksiyonlarında % 80'e yakın

kayıp olur ve genellikle bir yıldan uzun sürdüğü durumlarda irreversibldır.¹⁰⁴ Klinik olarak parotitis, tükürük yoğunluğunda artış ve ağız kuruluğu ile kendini gösterir.^{1,15}

- **Ağız Kuruluğu (Kserostomi):** Baş-boyun radyoterapisinin majör tükürük bezlerini etkilemesi sonucu tükürük yapımının azalmasıyla, en yaygın komplikasyonlardan biri olan ağız kuruluğu ortaya çıkar.^{2,6,11,17,40,42,47,61,64,68,71,80,81,101,105}

Radyoterapiye bağlı ağız kuruluğu, ilk kez 1911'de Bergonie ve Speder tarafından tanımlanmış olup, uyarılmamış tükürük miktarının 0.1 ml/dk'nın altına düşmesi olarak değerlendirilir.¹¹ Makkonen ve Nordman,¹⁰⁶ tükürük bezlerindeki hasarın derecesi ile ağız kuruluğu arasında pozitif korelasyon olduğunu vurgulamışlardır. Ağız kuruluğu klinik olarak, tükürük bezlerindeki asiner hücrelerin kaybına bağlı olarak radyasyonun birinci veya ikinci haftasında başlar.^{2,57,104,107} Bu komplikasyon tedavi bitiminden sonra uzun süre devam edebilir ve genellikle irreversibldır.^{19,40,71,89,90,101,108,109} Yapılan çalışmalarda, ağız kuruluğunda parotis bezleri için ortalama 26 Gy'lik (20 Gy ile 40 Gy arası) bir eşik doz değeri belirtilmiştir.^{20,30,47,110} İrreversible ağız kuruluğu için ise 60 Gy'in üzerinde bir ortalama dozdan bahsedilmektedir.^{30,111} Ağız kuruluğu, tat alma bozukluklarına, çiğneme, yutkunma ve konuşma güçlüğüne, ağızda yanma hissine, mukozada ülserlere, ağız kokusuna, diş çürüğüne ve periodontal hastalıklara sebep olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.^{8,14,15,18,19,22,40,47,101,102,107,108,112,113}

Tükürük akışı, radyoterapinin ilk haftasının sonunda % 50-60 oranında azalır.⁶⁻

8,34,101,102 Tedavinin ikinci ve üçüncü haftasında tükürüğün viskozitesinde artış olur ve tükürük rengi koyulaşır.^{56,89,114} Tükürük bikarbonat konsantrasyonundaki azalmayla tamponlama kapasitesinde % 45 azalma ve tükürük pH'sında düşüş görülür.^{11,14,64,89,97,101,115,116} Tükürükteki sodyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve protein konsantrasyonlarında artış meydana gelirken, IgA miktarında azalma görüldüğü bildirilmiştir.^{11,14,91,101,115} Ayrıca tükürük malondialdehid, toplam antioksidan seviyesi, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve selenyum seviyelerinde anlamlı azalmalar gösterilmiştir.^{4,10,117}

- **Yutkunma Zorluğu (Disfaji):** Yutkunma zorluğu, farinks kaslarının atrofi ve fibrozis sebebiyle gücünün azalması veya koordinasyonunun bozulması sonucu, alınan gıdaların ağızdan mideye iletilmesinin engellenmesiyle oluşan, çok yaygın görülmeyen bir komplikasyondur.^{50,89}

- **Oral Mukozit:** Oral mukozit, orofaringeal mukozanın ülserasyonu ve akut enflamasyonu ile karakterize, baş-boyun radyoterapilerine bağlı olarak en sık gelişen önemli bir komplikasyondur.^{5,13,19,42,50,57,78,95,118} Klinik belirtileri genellikle radyoterapinin ilk haftasının sonunda veya ikinci haftasının başında ödem ve eritamatöz alanlar şeklinde kendini gösterir.^{15,19,65,89,91} İlerleyen haftalarda mukoza incelik açılır, ülserleşir ve daha sonrasında pseudomembranlar ile örtülür.^{19,89} Hastalar ağrı, yanma ve karıncalanma hissinden şikayet eder.⁸⁹ Primer olarak etkilenen oral bölgeler, bukkal ve

labial mukoza, dilin ventral ve lateral yüzeyleri, yumuşak damak ve ağız tabanıdır.^{42,65,78,91,102} Mukozitisin ilk bulguları 10 Gy radyasyon dozundan sonra, daha ileri bulguları ise 30 Gy radyasyon dozundan sonra ortaya çıkmaktadır.^{19,57} Bu durum tedavi bitiminin iki veya üç hafta sonrasına kadar devam eder.^{19,91} Şiddetli oral mukozit semptomları, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek doz azaltımlarına ve tedavinin plansız olarak kesilmesine neden olabilir.⁷⁸

- **Trismus:** Trismus, çiğneme kaslarının tonik kontraksiyonudur ve radyoterapi sonrası görülen geç yan etkilerdendir.⁵⁰ Baş-boyun radyoterapilerinde çiğneme kasları ve TME radyasyon sahası içinde yer aldığında çiğneme kaslarında fibrozis oluşmakta, bu da spazmlara ve trismusa neden olmaktadır.^{15,42,50,57,89-91,119} Genellikle radyoterapinin bitiminden sonra altı ay içinde gelişir.^{2,91,98} Klinik olarak ağız açıklığında kısıtlılığa neden olur.^{50,91}

- **Tat Alma Bozuklukları:** Baş-boyun radyoterapisi alan hastalarda erken dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biri de tat duyusundaki azalmadır.^{4,14,15,57,89,115} Dil radyasyon sahası içinde kaldığında tat tomurcuklarının etkilenmesiyle, tat almada kısmi azalma ya da tamamen tat kaybı görülebilir.^{19,57} Radyoterapinin başlamasını takiben iki hafta içinde tat duyusunda kayıp görülür.¹⁹ Radyoterapi bittikten 20-60 gün sonra kısmen iyileşme gözlenirken, tamamen geri dönüş 60-120 gün kadar sürebilir.^{19,50,89,91}

- **Osteoradyonekroz:** Osteoradyonekroz, radyasyona maruz kalmış kemiğin hızlı ve irreversibl bir şekilde canlılığını kaybetmesidir.^{42,95} Radyoterapinin yaygın olmayan ama en ciddi komplikasyonudur.^{14,15,91,113,115} Radyasyon kemikteki küçük kan damarlarında daralmaya, bağ dokuda fibrozise, vaskülarizasyonda ve osteosit-osteoblast sayısında azalmaya neden olmaktadır; bu da kemiğin iyileşme kapasitesini düşürür.^{14,15,19,42,89-91,113,115,120} Radyoterapi sonunda hipoksik, hiposellüler, hipovasküler ve travmalara karşı dirençsiz bir kemik dokusu oluşur.^{2,89,91} Osteoradyonekroz genellikle diş çekimi, enfeksiyon, agresif periodontal tedavi veya mekanik travmayla alttaki kemiğin açığa çıkması gibi durumlarda meydana gelir.^{14,15,91,113,115}

- **Radyasyon Çürükleri:** Radyasyon çürükleri, radyasyonun dişlere doğrudan etkisiyle değil de tükürük bezlerinin radyoterapi yolu üzerinde olmasından kaynaklı tükürükteki değişimler nedeniyle gelişmektedir.^{57,101,121} Radyasyon çürüklerinin oluşumunda; ağız kuruluğu, tükürük tamponlama kapasitesindeki azalma, tükürük pH'sındaki düşme, dişlerin remineralizasyon kapasitesindeki azalma, hastaların oral hijyenindeki kötüleşme, bakteri plak birikimindeki ve karyojenik bakteri sayısındaki artış önemli rol oynamaktadır.^{14,15,19,68,89,91,101}

- **Oral Mukozal Enfeksiyonlar:** Baş-boyun radyoterapisi alan hastalarda oral mukozal enfeksiyon insidansı % 35'tir.¹⁰² Radyoterapi sırasında veya sonrasında en sık görülen oral enfeksiyon kandidiyazistir.^{42,50,91,122} Oral enfeksiyon nedenleri arasında,

immün sistemin baskılanması, mukoza bariyerinin bozulması, oral hijyenin kötüleşmesi ve tükürük miktarının azalması sayılabilir.^{1,42}

- **Diş Hassasiyeti:** Tükürük akışının azalması ve düşük tükürük pH'sı nedeniyle oluşmaktadır.¹

- **Ağrı:** Radyoterapinin her aşamasında tümörün kendisine, uygulanan tedavinin komplikasyonlarına ya da kanserle ilişkisi olmayan diğer sebeplere bağlı olarak ağrı ortaya çıkabilir.^{14,50}

2.2.3.2.1. Baş-Boyun Radyoterapisinin Tükürük Bezleri Üzerindeki Etkileri

Baş-boyun radyoterapisinde tedavi planlamalarına göre, majör ve minör tükürük bezlerinin tamamı veya bir kısmı radyasyon alanında kalır.^{20,25,30,47,56,114} Tükürük bezlerinin parankimal yapısı, parotis bezinde daha fazla olmak üzere radyasyona karşı çok duyarlıdır.^{2,6,34,119,123} Bunun sonucu olarak tedavi alanında kalan tükürük bezlerinde morfolojik, yapısal ve vasküler değişiklikler meydana gelmektedir.^{6,81,101,124} Tükürük bezlerindeki değişiklikler radyasyon alanındaki bezin hacmine ve radyasyon dozuna bağlı olup, bu değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.^{20,40,125}

Radyoterapi sonrası tükürük bezlerindeki hasar, lenfositik infiltrasyon, dejenerasyon, nekroz, asiner hücre kaybı, atrofi, fibrozis ve kanal dilatasyonunu içerir.^{11,20,80,81,114,126} Tükürük bezlerinin radyasyona maruz kalması parankimal yapıyı ve damarlanmayı değiştirir.^{6,7} Radyoterapi, tükürük bezlerinin parankim dokusunu

homojenden heterojene, ekojenitesini hiperekoikten hipoekoiğe, marjinlerini düzenliden düzensize olmak üzere değiştirebilir ve boyutlarını, hacimlerini, ağırlıklarını azaltabilir.^{6,80,81,126-129} Radyasyona bağlı olarak tükürük bezlerindeki vasküler permeabilitede ve kan akımında azalmalar gözlenebilir.^{81,127,128,130}

Baş-boyun radyoterapisinin tükürük bezleri üzerindeki etkilerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için literatürde farklı yöntemler bildirilmiştir.⁴⁷ Bu amaçla anket, histolojik değerlendirme, sialometri, BT, PET, MRG, sialografi, sintigrafi ve USG gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır.^{6,47,131-136}

2.3. Tükürük ve Tükürük Bezleri

Tükürük; konuşma, nemlendirme, tat alma, çiğneme, sindirim, yutma, kayganlaştırma, ağız mukozasını koruma, ağız temizliğini sağlama, diş sert dokularının remineralizasyonu ve demineralizasyonu, bikarbonat tamponlama, çürük önleme, antimikrobiyal ve termoregülatör gibi çeşitli görevleri olan önemli bir kompleks sıvı karışımıdır.^{11,17,20,27,80,97,108,135,137,138} İçeriğini, su (% 99), elektrolitler, inorganik tuzlar, müsin, immünoglobulinler, enzimler, proteinler ve karbonhidratlar (% 1) oluşturur.^{80,97,108,135,139} Renksiz, transparan, viskoz ve tatsız bir sıvıdır.^{135,139} Tükürük pH'sı 6.5-7.4 arasında değişir.¹¹⁴

Tükürük bezleri tükürük salgılayan ekzokrin bezler olup²⁷, majör tükürük bezleri (parotis, submandibular ve sublingual bezler) ve minör tükürük bezleri (oral ve

faringeal bölge boyunca submukoza yerleşimli bezler) olarak ikiye ayrılır.^{9,11,80,135} Günde 800-1500 ml salgılanan tükürüğün % 65'i parotis bezlerinden, % 20'si submandibular bezlerden, % 7-8'i sublingual bezlerden ve % 10'dan azı da minör bezlerden salgılanır.^{11,101,135} Parotis bezleri daha çok seröz, submandibular ve sublingual bezler serö-müköz, minör bezler ise müköz tükürük salgısı üretirler.^{11,135}

2.3.1. Tükürük Bezlerinin Anatomisi

Tükürük bezleri, oral mukozayı döşeyen epitelin değişik biçimlerde şekillenmesiyle oluşur.⁴⁷ Majör tükürük bezleri çift taraflı parotis, submandibular ve sublingual bezlerden oluşurken, minör tükürük bezleri oral kaviteye dağılmış çok sayıda küçük bezlerden oluşur.^{9,24}

2.3.1.1. Majör Tükürük Bezleri

2.3.1.1.1 Parotis Bezi

Parotis bezi, retromandibular fossada tersine piramit pozisyonunda bulunan en büyük tükürük bezidir.^{28,35,47,140,141} Yaklaşık 15 g ağırlığında olan parotis bezi, fibroadipoz doku kapsülüyle çevrilidir. Anatomik sınırları, anteriorda mandibula ramusu ve masseter kas, superiorda zigomatik ark, posteriorda dış kulak yolu, mastoid proçes ve sternokleidomastoid kas, inferiorda styloid proçes ve styloid kastır.^{25,27,52,142} Stylomandibular ligament, parotis bezini submandibular bezden ayırmaktadır.¹⁴⁰ Parotis bezleri, intraglandular kanallar, fasiyal sinir, retromandibular ven, eksternal karotis arter

ve lenf nodlarını içermektedir.¹⁴¹ Fasiyal sinirin oluşturduğu hayali düzlem, parotis bezini yüzeysel ve derin loblara böler.³⁵ Parotis bezinin ana tükürük kanalı olan Stenon kanalı, maksiller ikinci molar diş hizasında oral kaviteye açılır (Şekil 2.3).^{28,47}

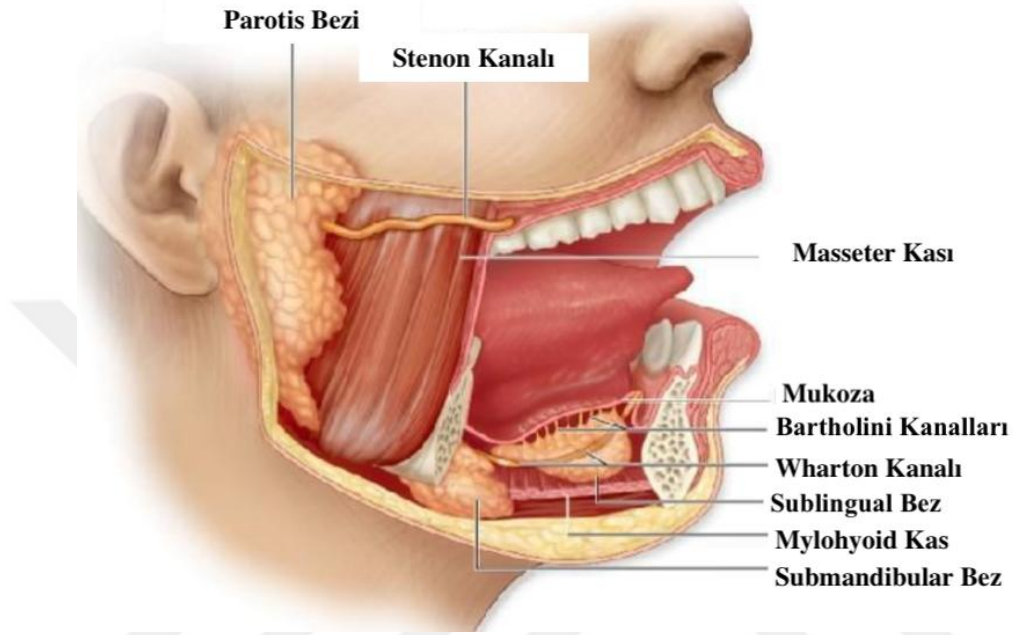
2.3.1.1.2. Submandibular Bez

Submandibular bez, oral kavite tabanının altında submandibular üçgende bulunan ikinci büyük tükürük bezidir.^{25,47} 7–8 g ağırlığında olan submandibuler bezin anatomik sınırlarını; mandibula alt sınırı, diğastrik kasın anterior-posterior karnları ve stylomandibular ligament oluşturur.^{24,25,27,35,52,142,143} Fasiyal arter, submandibular bezin posteriorunda yer alır.³⁵ Submandibular bez badem şeklinde ve oblik pozisyonda olup, mylohyoid kasın posterior karnı tarafından yüzeysel ve derin loba ayrılır.^{24,142} Bezin ana tükürük kanalı olan Wharton kanalı, karunkula sublingualisten oral kaviteye açılır (Şekil 2.3).²⁴

2.3.1.1.3. Sublingual Bez

Sublingual bez, oral kavite tabanında sublingual fossada yer almaktadır ve majör bezlerin en küçüğüdür.^{24,47,52,142} 3 g ağırlığında olan sublingual bez; geniogyoid kas, genioglossal kas, medial hyoglossal kas, mylohyoid kas, submandibular bez ve mandibula arasında konumlanır.^{24,25,27,35,52,142} Bez çok sayıda tükürük bezinin birleşmesinden oluşur ve her birinin ayrı kanalı vardır. Rivinus kanalları olarak adlandırılan bu kanalların en büyüğü ve en önde olanı Bartholini kanalı olarak da

bilinir. Bez, direkt bu kanallarla plika sublingualise ya da Wharton kanalı vasıtasıyla doğrudan oral kavite tabanına açılır (Şekil 2.3).^{24,47}



Şekil 2.3. Majör tükürük bezlerinin anatomik lokalizasyonları¹¹

2.3.1.2. Minör Tükürük Bezleri

Minör tükürük bezleri; oral mukozada özellikle bukkal, labial, palatinal, lingual bölgelerde, sert ve yumuşak damakta, tonsillerde, dilin dorsal ve ventralinde, paranazal sinüslerde, farinkste, larinkste ve bronşlarda yer almaktadır.^{97,140} Sayıları 600-1000 kadar olup, kendi küçük kanallarıyla doğrudan oral kaviteye açılırlar.²⁴

2.3.2. Tükürük Bezi Görüntüleme Yöntemleri

Tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde bir altın standart olmamasına rağmen, morfolojik ve fonksiyonel olmak üzere çeşitli değerlendirme yöntemleri mevcuttur.^{34,47}

Tükürük bezlerinde görüntüleme, tükürük bezlerindeki değişikliklerin tespiti açısından büyük önem taşımaktadır.^{23,24} Tükürük bezlerinin görüntülenmesinde, direkt radyografiler, BT, PET, MRG, sialografi, sintigrafi ve USG gibi teknikler kullanılmaktadır.²³⁻²⁶

2.3.2.1. Direkt Radyografiler

Tükürük bezlerinin incelenmesinde kullanılan direkt radyografiler denildiğinde; panoramik radyografi, periapikal radyografi ve okluzal radyografi gibi teknikler düşünülebilir (Şekil 2.4). Direkt radyografiler, tükürük bezi tümörlerinin tanımlanmasında, özellikle tükürük bezi taşı ve kalsifikasyonlarının incelemesinde kullanılabilir.^{20,23,24,41} Bu yöntem ile iki boyutlu bir görüntü elde edildiği ve lezyonların büyüklükleri, anatomik ilişkileri net olarak anlaşılacağı için teşhis ve tedavi planlamasında ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir.²⁹



Şekil 2.4. Direkt radyografiler. **A.** Panoramik radyografide tükürük bezi taşı, **B.** Okluzal radyografide tükürük bezi taşı

2.3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, iyonize radyasyon (X-ışını) ile dokuların birçok düzlem üzerinde kesitsel görüntüsünü oluşturan ve yaygın olarak kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemidir (Şekil 2.5).²⁹ Tükürük bezlerinin parankim yapısını, sınırlarını, boyutlarını değerlendirmek, tükürük bezi patolojilerinin lokalizasyonlarını, boyutlarını, çevre anatomik yapılarla ilişkilerini belirlemek ve radyoterapinin tükürük bezleri üzerindeki etkilerini izlemek için kullanılabilir.^{29,47,81,142} Tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde yaklaşık % 100 duyarlılık gösteren, etkili radyolojik bir metottur.^{30,144,145} Tükürük kanallarını daha iyi görüntülemek için iyotlu kontrast maddelerin uygulanması duyarlılığı artırmaktadır.^{146,147} Kemliği detaylı gösterebilmesi, üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi, birçok düzlem üzerinde inceleme yapılabilmesi, lezyonun yapısını, boyutunu, çevre anatomik dokularla olan ilişkisini gösterebilmesi gibi avantajlara sahiptir.²⁹ BT'de yüksek radyasyon dozu, metal artefaktlar ve iyotlu kontrast madde (alerjik reaksiyon açısından) ise öne çıkan dezavantajlarıdır.^{29,47}



Şekil 2.5. Bilgisayarlı tomografi cihazları

2.3.2.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, radyonükleid veya radyofarmasötik madde enjeksiyonu ile vücudun metabolik olarak aktif dokularının varlığını gösteren, ‘emisyon’ tekniğine dayalı, nükleer tıpta kullanılan ileri bir görüntüleme yöntemidir.^{29,69} Tükürük bezlerinin fonksiyonel aktivitesinin, tükürük bezi tümörlerinin lokalizasyonunun, bölgesel lenf bezi tutulumlarının ve uzak metastazların belirlenmesinde kullanılabilir.¹³

2.3.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, yüksek oranda hidrojen atomları içeren dokuları görselleştirme yeteneğiyle yüksek doku kontrast çözünürlüğüne sahip, iyonize radyasyon kullanılmayan, USG’den sonra en çok tercih edilen ileri görüntüleme yöntemidir (Şekil 2.6).^{25,29,69,144} Bu yöntem; derin yerleşimli yumuşak dokuların görüntülenmesinde, lezyonların iç yapısının değerlendirilmesinde ve benign / malign ayrımının yapılmasında, tümör tedavilerinin takibinde, tükürük bezleri ve kanallarındaki lezyonların ve morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılabilir.^{29,47,142,144,148} Diğer yöntemlere göre mükemmel uzaysal çözünürlüğe sahip olması, üstün yumuşak doku kontrastı, iyonize radyasyon riski olmaması avantajlarıdır.^{29,69,84} Uzun görüntüleme süresi, klostrifobik hastalarda sorun yaratması, kalp pili, mermi, cerrahi klipsler ve ferromanyetik metalik implantları olan hastalarda uygulanamaması, pahalı olması ve metal eşyalara karşı duyarlı olması dezavantajlarıdır.^{30,144,149}



Şekil 2.6. Manyetik rezonans görüntüleme cihazı

2.3.2.5. Sialografi

Konvansiyonel X-ray sialografi veya manyetik rezonans (MR) sialografisi, tükürük bezi incelemelerinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir (Şekil 2.7).⁸⁴

Tükürük bezlerinin ana hatlarının, duktal yapılarının ve parankiminin incelenmesinde, çeşitli tükürük bezi hastalıklarının ve patolojilerinin (Sjögren sendromu, tükürük bezi taşı, kalsifikasyonlar, tümörler, vs.) teşhisinde, radyoterapiye bağlı kserostominin ve tükürük bezlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılabilirler.^{20,47,84,108,132,}

150-153

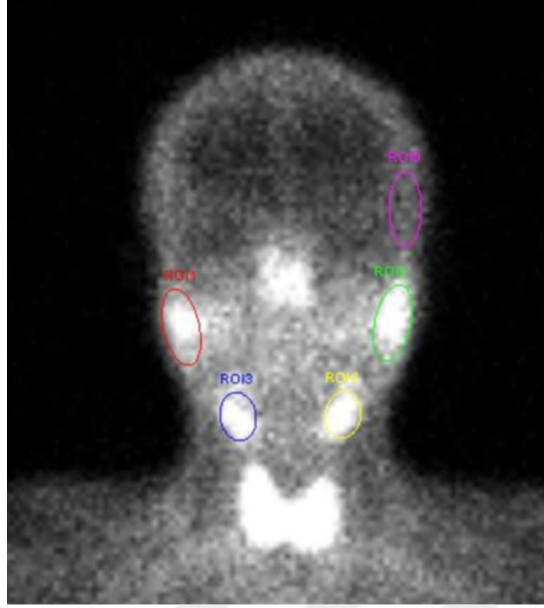
MR sialografide diğer klasik sialografi yöntemlerine göre herhangi bir iyonize radyasyon kullanılmadan yüksek kaliteli üç boyutlu görüntüler elde edilebilir.^{47,132} Bazı çalışmalar tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde MR sialografinin, BT ve T1-T2 ağırlıklı MRG'den daha üstün olduğunu göstermiştir.⁸⁴



Şekil 2.7. Konvansiyonel X-ray sialografi

2.3.2.6. Sintigrafi

Sintigrafi, radyoizotoplardan (Tc-99m, Ga-67 ve In-111 gibi) yararlanılarak tükürük bezi fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan, minimal invaziv ve düşük radyasyon dozuna sahip dinamik bir görüntüleme yöntemidir (Şekil 2.8).^{11,23,24,30,41,47,87,143} Radyoterapiye bağlı kserostominin ve tükürük bezi hipofonksiyonlarının değerlendirilmesinde, tükürük bezi hastalıklarının ve patolojilerinin teşhisinde, tedavi planlaması ve takibinde dinamik sintigrafi yaygın olarak kullanılmaktadır.^{11,25,27,154-156} Tüm bunlara rağmen, düşük çözünürlüğe ve duyarlılığa sahip olduğu için bezlerdeki morfolojik değişimlerin değerlendirilmesinde uygun değildir.⁴⁷



Şekil 2.8. Sintigrafi¹⁵⁷

2.3.2.7. Ultrasonografi (USG)

USG, 1940'lı yıllarda tıp alanına girmiştir ve dünya genelinde yumuşak dokuların görüntülenmesi için hala sıklıkla kullanılan, iyonize radyasyon içermeyen yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanıldığı, noninvaziv, ekonomik, ulaşılabilir, basit ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (Şekil 2.9).^{6,23-25,28-31,33,34,36-40} Baş-boyun kitlelerinin ve lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında; dilin, hematomların, apselerin, periapikal lezyonların, kist ve tümör gibi kemik içi patolojilerin, periodontal kemik defektlerinin ve TME hastalıklarının değerlendirilmesinde; tükürük bezi ve kanallarındaki patolojilerin veya tükürük bezi hastalıklarının teşhisinde; radyoterapinin tükürük bezlerinde neden olduğu yapısal ve morfolojik değişikliklerin incelenmesinde kullanılır.^{6,20,24,28-31,69,124,158,159} Renkli doppler USG, dokuların kan akış hızı ve direnç

indeksi gibi vaskülyasyonunun değerlendirilmesinde, lezyonların benign / malign ve inflamatuvar / noninflamatuvar ayrımının yapılmasında kullanılabilir.^{27,31,34,35,81,124,160}

Ayrıca, USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi de yapılabilir.²⁴



Şekil 2.9. Ultrasonografi cihazı

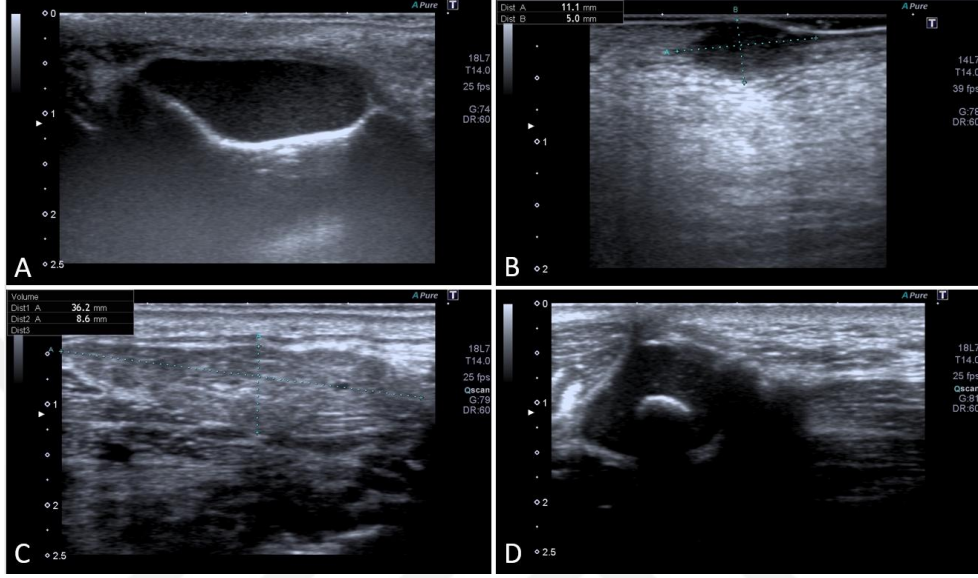
Klinik uygulamalarda, 1-20 MegaHertz (MHz) aralığında yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılır.^{34,39} Elektrik enerjisi - ses - elektrik enerjisi dönüşümü piezo-elektrik olay olarak isimlendirilir ve bu dönüşümü sağlayan transdüser adı verilen aygıtlar, USG cihazının prob bölümünde yer alır.^{29,39,69} Ses demetleri probtan dokulara tekrarlı olarak gönderilir, dokulardan yansıyan ve saçılan yansımalar (eko) saptanıp toplanır.^{24,69} Bu yansımaların hangi derinlikten geldiği yansıma süresi hesaplanarak belirlenir ve bilgisayar sistemi ile uygun şekilde işlenerek gerçek zamanlı (real-time), dinamik,

beyaz parlak noktalardan oluşan kesitsel görüntüler elde edilir.^{24,39,69}

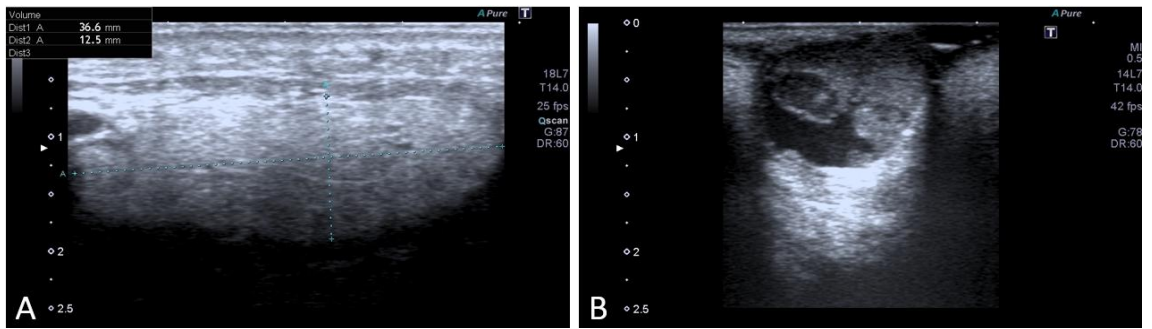
Her doku kendine özgü bir sonografik görüntü vermektedir.³⁹ USG görüntülerinin değerlendirilmesinde dokuların ekojenitesine, ekotekstürüne, marjinine ve boyutlarına bakılır. Ekojenite, dokunun tipi ve yoğunluğuyla ilişkili olup, geriye dönen eko seviyesinin genişliği olarak tanımlanır.²⁹ Ekojenite komşu kaslarla karşılaştırıldığında; hiperekoik, izoekoik, hipoekoik ve anekoik olarak sınıflandırılır (Şekil 2.10). Hiperekoik, ekoların normalden veya çevredeki anatomik yapılardan daha güçlü olduğu, proba ses dalgalarının çoğunun döndüğü, çevre dokulardan daha parlak bir ultrason görüntüsünü; izoekoik, ekoların çevredeki anatomik yapılara benzer olduğu bir ultrason görüntüsünü; hipoekoik, ekoların normalden veya çevredeki anatomik yapılardan daha düşük olduğu, proba çok az ses dalgasının döndüğü, çevre dokulardan koyu bir ultrason görüntüsünü; anekoik, ses dalgalarının büyük çoğunluğunun proba geri dönmediği, siyah bir ultrason görüntüsünü ifade eder.^{6,39} Ligament, kemik, kalsifikasyonlar gibi yoğun dokular hiperekoik izlenirken, içi sıvı dolu kistik oluşumlar ise anekoik görüntü oluştururlar.³⁹ İncelenen dokuların ekotekstürü homojen ve heterojen olarak tanımlanırken (Şekil 2.11), marjinleri düzenli ve düzensiz olarak değerlendirilir (Şekil 2.12).⁶

USG, diş hekimliğinde ilk defa 1963 yılında Baum ve ark. tarafından kullanılmıştır.²⁹ Diş hekimliğinde kullanımı sınırlı olduğu halde, tükürük bezlerinin

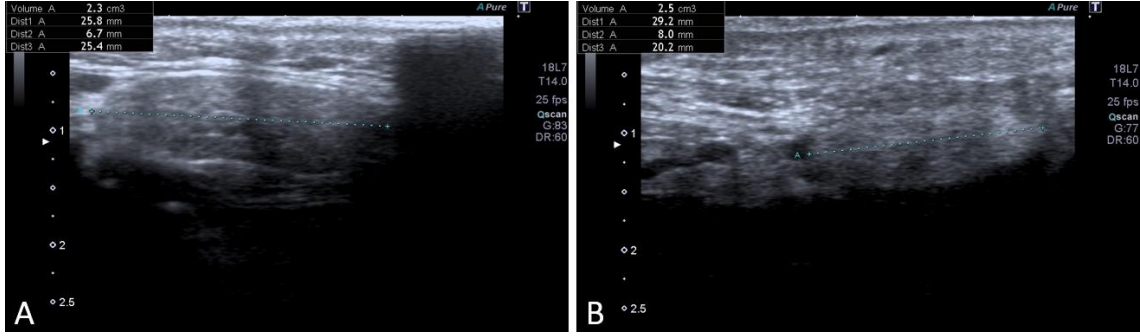
yüzeysel yerleşimi nedeniyle bezlerin değerlendirilmesinde, 1980'lerden beri dünya genelinde ilk tercih edilen tekniktir.^{23,24,27,29,32,35,41}



Şekil 2.10. USG'de ekojenite değerlendirilmesi. **A.** Anekoik kistik lezyon alanı, **B.** Hipoekoik lezyon alanı, **C.** İzoekoik parankime sahip submandibular bez, **D.** Hiperekoik görüntü sergileyen tükürük bezi taşı



Şekil 2.11. USG'de ekotekstür değerlendirilmesi. **A.** Homojen parankime sahip submandibular bez, **B.** Heterojen parankime sahip kistik lezyon alanı



Şekil 2.12. USG’de marjın değerlendirilmesi. **A.** Düzenli marjine sahip submandibular bez, **B.** Düzensiz marjine sahip submandibular bez

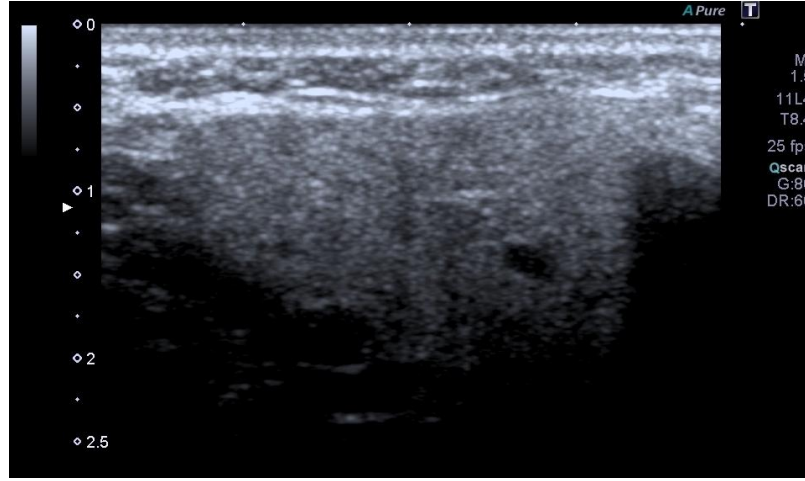
2.3.2.7.1. Tükürük Bezlerinin USG ile Görüntülenmesi

USG, tükürük bezlerinin morfolojik özellikleri (parankim yapısı, boyut ve hacim) ve çevre anatomik yapılarla ilişkileri hakkında detaylı bilgi verir.²⁷ Submandibular ve sublingual bezin tamamının ve parotis bezinin yüzeysel lobunun incelenmesine imkan tanır.^{27,30,31,47,161} Parotis bezinin derin lobu ise anatomik konumu nedeniyle mandibular ramusun akustik gölgesine maruz kalır ve USG ile tam olarak değerlendirilemez.^{25,32,47}

Baş-boyun ve özellikle tükürük bezi USG muayenelerinde, hasta normal oturma pozisyonunda, boyun bölgesi açık ve baş hafif ekstansiyonda olacak şekilde konumlandırılır.²⁷ Tükürük bezlerinin görüntülenmesinde genellikle bant genişliği 5-12 MHz olan lineer problar kullanılır.^{27,28,32,162} Görüntüleme, cihazın B-mod özelliğinde gerçekleştirilir.^{18,40} Genel bir kural olarak, muayene sırasında görüntülenmek istenen bölge, birbirine dik en az iki ultrasonografik pencere ile değerlendirilmelidir.^{25,27} Bu sebepten parotis bezlerini değerlendirirken prob, mandibulanın ramusuna;

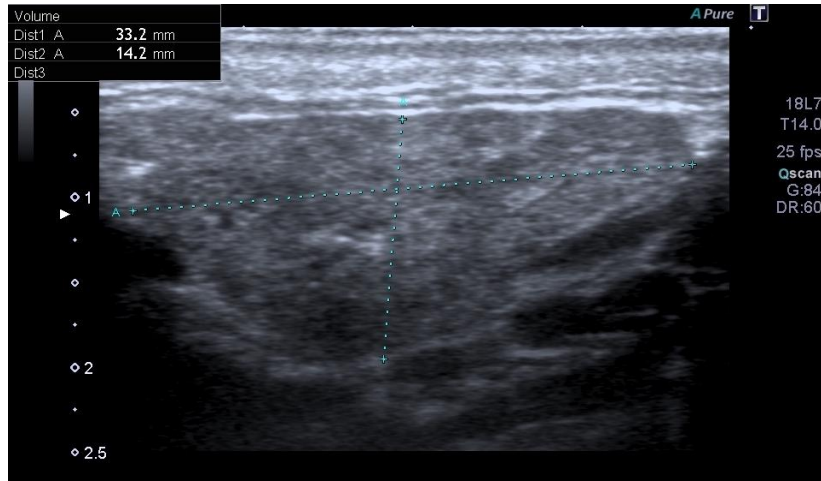
submandibular bezleri değerlendirirken prob, mandibula gövdesinin alt kenarına dik ve paralel olarak yerleştirilerek, iki ayrı pencere olarak görüntülenmelidir.⁶ Bu iki pencere sayesinde tükürük bezlerinin boyutlarının ve hacimlerinin ölçülebileceğini gösteren çalışmalar vardır.^{35,124,129,163} Ayrıca tükürük bezlerine ekojenite değerlendirmesi yapılırken, genellikle normal anatomik özellikteki tiroid bezi veya komşu kaslar (özellikle masseter kası) ile subjektif kıyaslama yapılır.²⁵

Parotis Bezi: USG'de, parotis bezleri retromandibular fossada üçgen şeklinde izlenir.³¹ Sonografik olarak, normal parotis bezinin ekojenitesi komşu kaslarla karşılaştırıldığında genellikle hiperekoiktir, ekotekstürü ise homojen olarak izlenir (Şekil 2.13).^{6,18,24,25,31,32,35,164,165} Fasiyal sinir dalları rutin olarak görüntülenmemektedir.³¹ Retromandibular ven sıklıkla USG görüntülerinde izlenir ve bezin derin ve yüzeysel lob olarak değerlendirilmesine yardımcı olur.^{24,31,32} Parotis bezinin derin lobunun küçük bir kısmı, mandibulanın akustik gölgesi sebebiyle izlenmeyebilir.³² Bu sebepten bezin boyutlarını ve hacmini belirlemeye çalışmak doğru gibi görünmese de, bezin büyük bölümü mandibulanın dorsalateraline yerleşmiştir ve ultrasonografik olarak tespit edilebilir.^{38,163} Yapılan çalışmalarda, parotis bezleri mandibula ramusuna paralel ekseninde (vertikal boyut) ortalama olarak $46.3 \text{ mm} \pm 7.7 \text{ mm}$ ve transvers ekseninde (horizontal boyut) $37.4 \text{ mm} \pm 5.6 \text{ mm}$, mandibula lateralinde $7.4 \text{ mm} \pm 1.7 \text{ mm}$ ve mandibula dorsallinde $22.8 \text{ mm} \pm 3.6 \text{ mm}$ olarak ölçülmüştür.^{35,163,166}



Şekil 2.13. USG'de normal parotis bezi görüntüsü

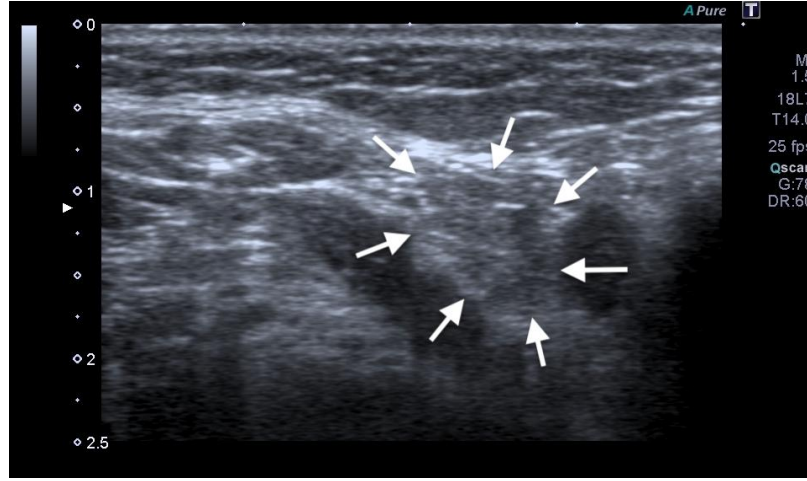
Submandibular Bez: Submandibular bezin tamamı USG ile görüntülenebilir ve submandibular üçgenin içinde birbirine dik 2 kesitte de bademe benzer kozalak (üçgen) şeklinde izlenir.^{24,25,27,28,31,32,35,164,167} Mylohyoid kasa yapışarak yüzeysel lob (büyük) ve derin lobtan (küçük) oluşur.^{28,167} USG'de normal submandibular bez, homojen ekotekstürdedir ve komşu kaslarla karşılaştırıldığında hafif hiperekoiktir.^{24,25,27,28,31,35,140,164,167} Parotis bezine benzer görüntü verir, fakat parotis bezinden daha hipoekoiktir.³⁵ Ultrasonografik görüntülerde, bezin ortasında lingual arter ve ven kompleksi, bezin superior-posteriorunda ise fasiyal arter ve ven kompleksi izlenir.²⁷ İntraglandüler kanallar küçük longitudinal hipoekoik çizgiler olarak, Wharton kanalı ise ana tübüler yapı olarak gözlenir.^{28,167} Yapılan çalışmalarda, submandibular bezlerin ortalama anterior-posterior uzunluğu $35 \text{ mm} \pm 5.7 \text{ mm}$, superior-inferior uzunluğu (paramandibular boyut, derinlik) $14.3 \text{ mm} \pm 2.9 \text{ mm}$ ve frontal taramada lateral-medial uzunluğu (transvers boyut) $33.7 \text{ mm} \pm 5.4 \text{ mm}$ olarak bulunmuştur.^{35,163,166}



Şekil 2.14. USG'de normal submandibular bez görüntüsü

Sublingual Bez: Sublingual bezler ağız tabanında lokalize olduğundan görüntülenmesi zordur.^{25,27,32} Transvers ekseninde ovale yakın mercimek şeklinde olup, mandibula alt kenarına paralel kesitlerde lentiform olarak uzunlamasına izlenir (Şekil 2.15).^{25,27} Sonografik olarak normal sublingual bezler homojendir ve komşu kaslarla karşılaştırıldığında hiperekoik görünür.^{24,25,32,35,164}

Minör Tükürük Bezleri: Minör tükürük bezleri, patolojik ya da neoplastik sebeplerden dolayı morfolojik olarak büyümedikçe USG ile ayırt edilemezler. Ayrıca farinks, dil kökü gibi probun ulaşamayacağı anatomik noktalara yerleşmiş olan minör bezler sonografik olarak incelenemez.²⁴



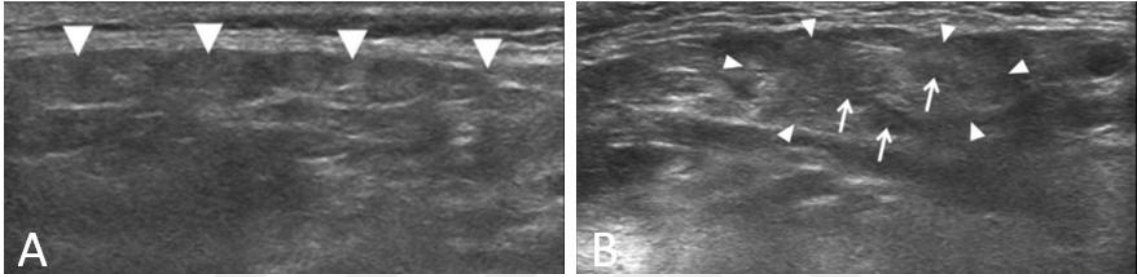
Şekil 2.15. USG'de normal sublingual bez görüntüsü

2.3.2.7.2. Radyoterapi Sonrası Tükürük Bezlerinin USG ile Görüntülenmesi

Baş-boyun kanserleri için radyoterapi alan hastalarda ortaya çıkan tükürük bezi değişiklikleri USG ile de görüntülenebilmektedir ve son zamanlarda yapılan çalışmalar bu yöne kaymıştır.¹⁶⁸ Radyoterapi sonrası tükürük bezlerinde gelişen inflamasyon, fibrozis ve kronik sialadenit bulguları bildirilmiştir.^{6,169}

Radyoterapiye maruz kalmış tükürük bezlerinin USG görünümü, normal bezlerden spesifik olarak farklıdır.¹⁸ Tükürük bezlerinde meydana gelen asiner atrofi sonucu, bezi komşu yumuşak dokulardan ayırt etmek zorlaşır ve bezlerde parankimal dejenerasyon, progresif fibrozis, adipoz doku artışı ve vaskülarizasyon kaybı gözlenir.^{6,31,34,47} Tükürük bezleri akut evrede genişler, fakat daha sonra durumun kronikleşmesiyle meydana gelen asiner atrofi ve fibröz değişiklikler sonucu bez boyutlarında ve hacminde küçülmeler izlenir.^{25,31,34,145} Ayrıca fibrozu andıran hiperekoik çizgilerin veya noktaların heterojen bir görünüm yarattığı

düşünülmektedir.^{18,31,40} Radyoterapi sırasında bezlerin ekojenitesinin hiperekoikten hipoekoığe, ekotekstürünün homojenden heterojene, marjinlerinin düzenliden düzensize doğru değiştiği görüntülenir (Şekil 2.16).^{6,25,34,40,124,170} Yapılan bazı çalışmalar da ise pik sistolik hızının, diyastol sonu hızının ve direnç indeksinin çok değişken olduğu görülmüştür.^{6,124}



Şekil 2.16. Radyoterapi sonrası tükürük bezlerinde USG ile tespit edilen hipoekoik, heterojen parankim ve düzensiz marjin görünümü.³⁰ **A.** Radyoterapi sonrası parotis bezinin parankim görüntüsü, **B.** Radyoterapi sonrası submandibular bezin parankim (oklar) ve marjin (ok başları) görüntüsü

3. MATERYAL VE METOT

2017-2018 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmanın bilimsel etik kurallara uygunluğu, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 21.09.2017 tarih ve 65 sayılı kararıyla onaylandı (EK-1). Ayrıca çalışmaya katılan bireylere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, yazılı ve sözlü onay alındı.

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda baş-boyun radyoterapisi uygulanacak hastalarda, radyoterapi öncesi ve sonrası submandibular bezlerdeki değişimlerin USG ile incelenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar hem radyoterapi öncesi (I) hem de radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) klinik ve radyolojik olarak muayene edildi. Bu periyotlarda USG ile submandibular bezlerde ekojenite, ekotektür, marjin ve boyutsal ölçümlerdeki (antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim) değişimler değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

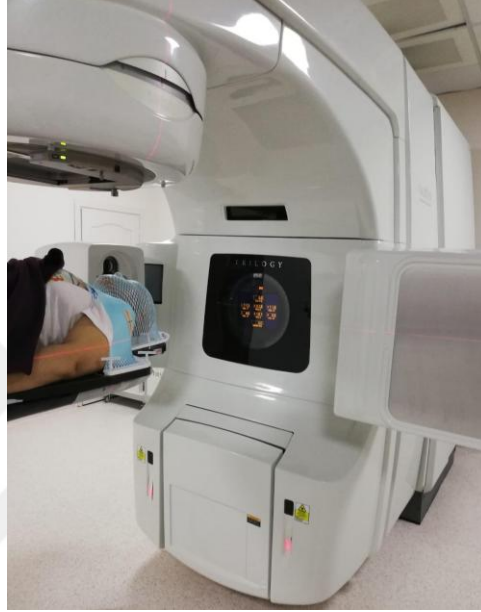
3.2. Hastaların Seçimi

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tarafından baş-boyun bölgesinde radyoterapi uygulamasına karar verilmiş 21 erkek, 2 kadın olmak üzere toplam 23 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların seçiminde, baş-boyun bölgesine daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması, kemoterapi uygulanmış veya uygulanacak olmaması, tükürük bezlerini etkileyecek sistemik bir hastalığa (diyabet, sjögren sendromu, mikulicz hastalığı, sarkoidosis, HIV hastalığı vs.) sahip olmaması ve submandibular bez bölgesinden daha önceden geçirilmiş bir operasyon olmaması kriterleri göz önünde bulunduruldu.

3.3. Radyoterapi Uygulaması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların radyoterapisi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda uygulandı. Radyoterapi işlemi tasarlanan tüm hastalara, termoplastik maskeyle uygun immobilizasyon sağlanarak planlama amaçlı BT çekildi. 3 boyutlu konformal planlama sisteminde BT görüntüleri ile hastalara ait PET-BT ve / veya MR görüntüsü birleştirilerek gross tümör volümü, klinik hedef volüm ve planlanan hedef volüm gibi hedef hacimler ve riskli organlar konturlandı. Her hasta için en uygun olan radyoterapi alanları, Eclipse planlama programı ile tamamlanarak hastaların plan değerlendirmesi yapıldı. Tedavi onayı alan hastalara; Varian Trilogy Versiyon 13.6 (Varian Medical Systems, USA) Lineer

Akseleratör cihazı ile YART ve / veya VMAT tekniğinde ve IGRT ile 6 mV enerjide hafta içi her gün olmak üzere 13-36 fraksiyon ve günlük 1.8-3 Gy dozlarda toplam 30-70 Gy olacak şekilde radyoterapi uygulandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Varian Trilogy Lineer Akseleratör cihazı

3.4. Anamnez

Çalışmaya dahil edilen toplam 23 hastaya başlangıçta çalışmanın genel kapsamı hakkında bilgi verildi ve Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından onay alınarak hazırlanan onam formları imzalatıldı (EK-2). Daha sonra hastaların kişisel bilgileri (ad, soyad, TC kimlik no, yaş, doğum yeri, telefon) kaydedildi ve hastaların geçmişteki tedavileri, genel sistemik durumları, kullandıkları

ilaçlar ve radyoterapi tedavi planları değerlendirilerek ayrıntılı bir medikal ve dental anamnez alındı (EK-3).

3.5. Klinik Muayene

Çalışmanın tüm evrelerinde, oral problemlerin tespiti, oral hijyenin iyileştirilmesi ve dental tedaviler için destek sağlanması amacıyla, çalışmaya dahil edilen bütün hastaların ekstraoral ve intraoral klinik muayenesi yapıldı.

- **Ekstraoral Muayene:** Tüm hastaların ekstraoral olarak baş, yüz, deri, göz, kulak, burun, dudaklar, TME, paranasal sinüsler, çiğneme kasları, boyun ve lenf bezlerinin muayenesi yapıldı (EK-3).

- **İntraoral Muayene:** Tüm hastaların intraoral olarak halitozis, dudak mukozası, yanak mukozası, frenilumlar, dil, gingiva, ağız tabanı, sert damak, yumuşak damak ve dişlerin muayenesi yapıldı (EK-3).

3.6. Radyolojik Görüntüleme

Klinik muayeneye destek ve dental sorunların tespiti için, çalışmanın ilk evresinde bütün hastalardan panoramik ve periapikal radyografiler alındı. Radyografik muayene sonucu, anamnez formunun ilgili bölümleri dolduruldu (EK-3). Ayrıca submandibular bezlerde herhangi bir değişim olup olmadığını tespit etmek için, çalışmanın tüm evrelerinde bezler USG ile değerlendirildi.

3.6.1. Ultrasonografi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların submandibular bezleri, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan, Toshiba Aplio 300 marka USG cihazı (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak incelendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Toshiba Aplio 300 USG cihazı

Standardizasyonu sağlamak amacıyla hasta, sagittal düzlem yere dik ve okluzal düzlem yere paralel olacak şekilde dental ünite oturtuldu (Şekil 3.3). Cihazın ana panelinden yeni hasta tuşuna basıldıktan sonra monitördeki hasta kayıt ekranına hasta verileri girildi (Şekil 3.4). Prop seçme tuşuna basılıp, dokunmatik panelde 12-MHz

lineer transdüser prob seçildi (Şekil 3.5). Görüntüler, gerçek-zamanlı 2D gösterim modunda Q-SCAN tuşu kullanılarak elde edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.3. USG değerlendirmesinde hasta pozisyonu

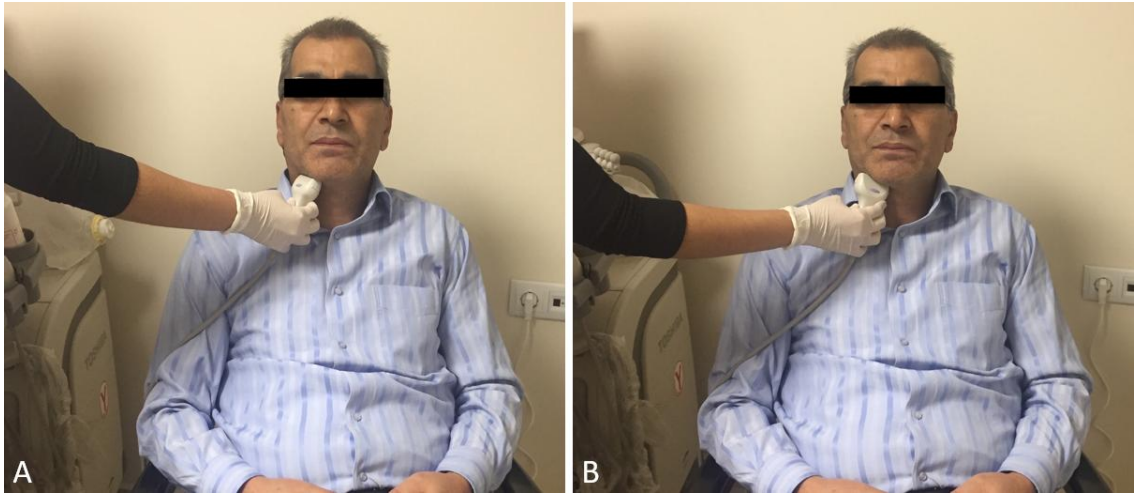


Şekil 3.4. USG cihazında hasta girişi. A. Ana panelde yeni hasta tuşu, B. Hasta kayıt ekranı



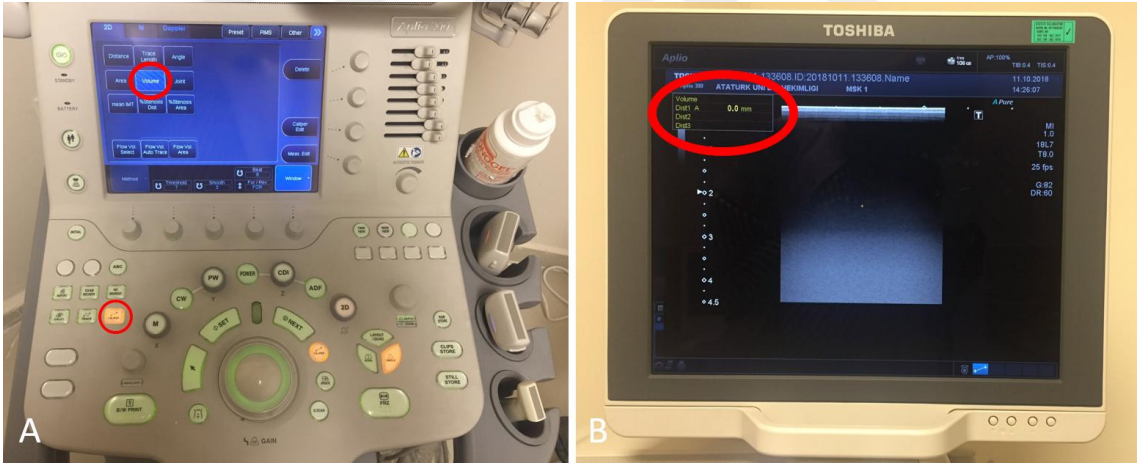
Şekil 3.5. USG cihazında prob seçimi ve görüntü ayarları. **A.** Ana panelde prob seçme tuşu ve dokunmatik panelde 12-MHz lineer transdüser prob seçimi, **B.** Ana panelde seçilmiş olan 2D gösterim modu ve Q-SCAN tuşu

USG değerlendirmesi, ekstraoral ve bilateral olarak (toplam 46 submandibular bez) proba mandibulanın alt kenarına paralel ve mandibulanın gövdesine vertikal olacak şekilde birbirine dik iki düzlemde pozisyon verilerek yapıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Submandibular bezin USG ile değerlendirilmesinde probun pozisyonu. **A.** Prob mandibulanın alt kenarına paralel pozisyonunda, **B.** Prob mandibulanın gövdesine vertikal pozisyonunda

Elde edilen görüntüler ile ekojenite, ekotekstür ve marjinlerin değerlendirilmesi yapıldıktan sonra boyutsal ölçümler gerçekleştirildi. Bu ölçümler için “CALIPER” temel ölçme modu tuşuna basılıp, dokunmatik panelde “VOLUME” sekmesi seçildi (Şekil 3.7). Görüntü üzerinde, submandibular bezin antero-posterior yönde en geniş boyutu için “antero-posterior uzunluk (Dist1)”, supero-inferior yönde en geniş boyutu için “supero-inferior uzunluk (Dist2)” ve medio-lateral yönde en geniş boyutu için “medio-lateral uzunluk (Dist3)” ölçümleri yapılarak otomatik “hacim (Volume)” ölçümü gerçekleştirildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Boyutsal ölçüm aşamaları. **A.** Ana panelde “CALIPER” temel ölçme tuşu ve dokunmatik panelde “VOLUME” sekmesi, **B.** Monitörde çıkan Dist1, Dist2, Dist3 ve Volume görünümü

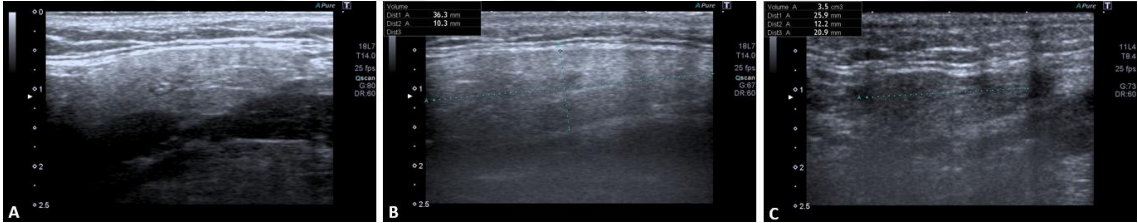
3.6.1.1. Submandibular Bezlerin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın toplam 46 submandibular bezi, radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) USG

ile ekojenite, ekotektür, marjin ve boyutsal ölçümler (antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim) açısından değerlendirildi.

3.6.1.1.1 Ekojenite Değerlendirmesi

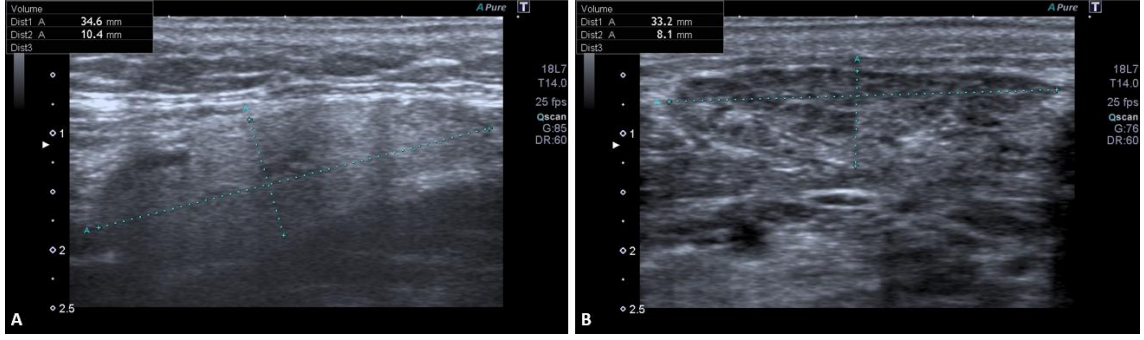
Submandibular bezlerin parankimi ekojenite açısından, hiperekoik, izoekoik ve hipoekoik olarak değerlendirildi. Ekojenite değerlendirmesinde, çevre yumuşak dokunun ekojenitesi ile karşılaştırma yapıldı. Çevre yumuşak dokulardan daha parlak ekojenite gösteren parankim yapısı hiperekoik, çevre yumuşak dokuyla aynı ekojeniteyi gösteren parankim yapısı izoekoik, çevre yumuşak dokulardan daha koyu ekojenite gösteren parankim yapısı hipoekoik ekojenite olarak değerlendirildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Submandibular bezlerin parankiminin ekojenite açısından değerlendirilmesi.
A. Hiperekoik ekojeniteye sahip submandibular bez, **B.** İzoekoik ekojeniteye sahip submandibular bez, **C.** Hipoekoik ekojeniteye sahip submandibular bez

3.6.1.1.2. Ekotektür Değerlendirmesi

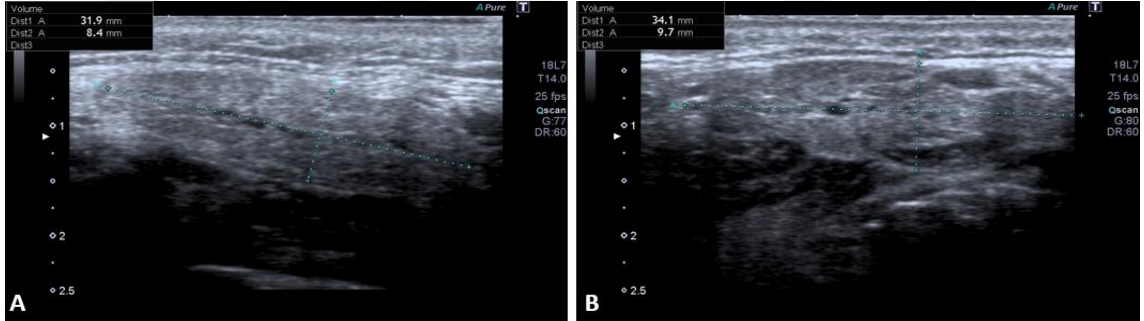
Submandibular bezlerin parankimi ekotektür açısından, homojen ve heterojen olarak değerlendirildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Submandibular bezlerin parankiminin ekotekstür açısından değerlendirilmesi.
A. Homojen ekotekstüre sahip submandibular bez, **B.** Heterojen ekotekstüre sahip submandibular bez

3.6.1.1.3. Marjin Değerlendirmesi

Submandibular bezlerin marjinleri düzenli ve düzensiz olarak değerlendirildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Submandibular bezlerin marjinlerinin değerlendirilmesi. **A.** Düzenli marjine sahip submandibular bez, **B.** Düzensiz marjine sahip submandibular bez

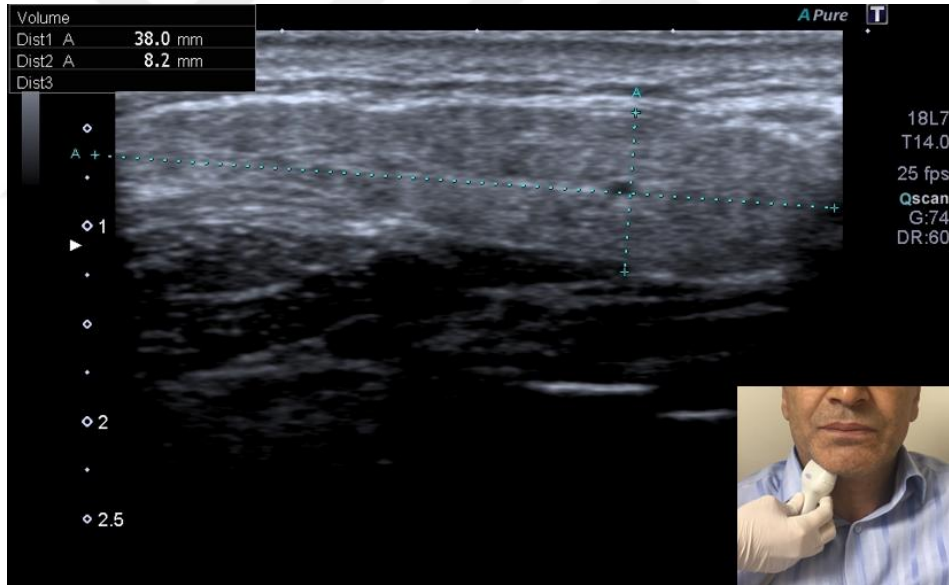
3.6.1.1.4. Boyutsal Ölçümler

Submandibular bezlerde boyutsal ölçüm olarak; antero-posterior, supero-inferior, medio-lateral uzunluk ölçümleri ve hacim ölçümü yapıldı.

- **Antero-posterior uzunluk (Dist1-D1):** Mandibulanın alt kenarına paralel

olacak şekilde konumlandırılan prob ile elde edilen USG görüntüsü üzerinde, submandibular bezin antero-posterior yönde ölçülen en geniş boyutu, “antero-posterior uzunluk (Dist1)” olarak tanımlandı (Şekil 3.11).

- **Supero-inferior uzunluk (Dist2-D2):** Mandibulanın alt kenarına paralel olacak şekilde konumlandırılan prob ile elde edilen USG görüntüsü üzerinde, submandibular bezin supero-inferior yönde ölçülen en geniş boyutu, “supero-inferior uzunluk (Dist2)” olarak tanımlandı (Şekil 3.11).

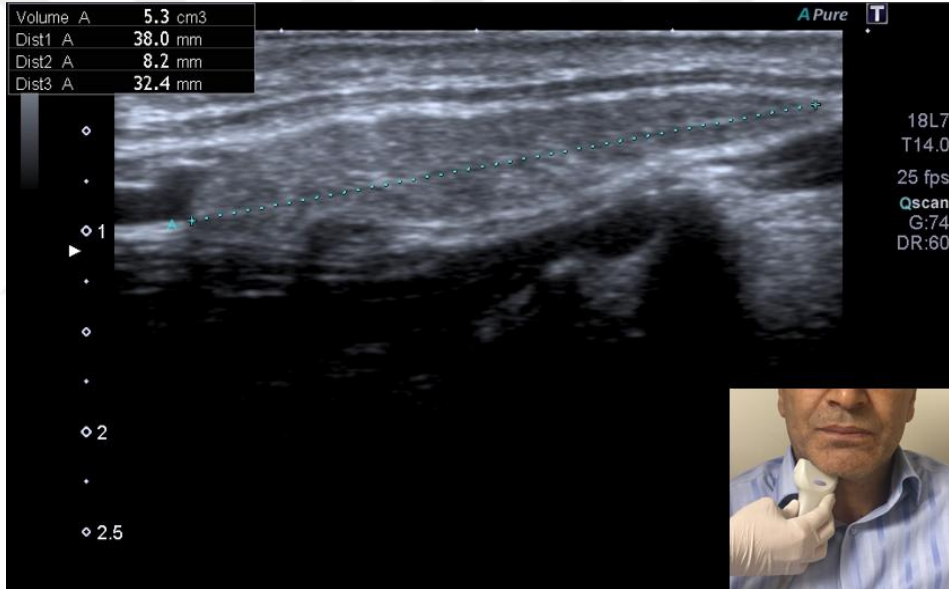


Şekil 3.11. Submandibular bezlerin antero-posterior uzunluk (Dist1) ve supero-inferior uzunluk (Dist2) ölçümü

- **Medio-lateral uzunluk (Dist3-D3):** Mandibulanın gövdesine vertikal olacak şekilde konumlandırılan prob ile elde edilen USG görüntüsü üzerinde, submandibular

bezin medio-lateral yönde ölçülen en geniş boyutu, “medio-lateral uzunluk (Dist3)” olarak tanımlandı (Şekil 3.12).

- **Hacim (Volume-V):** Submandibular bezin USG görüntüsü üzerinde yapılan antero-posterior uzunluk (Dist1), supero-inferior uzunluk (Dist2) ve medio-lateral uzunluk (Dist3) ölçümlerinden sonra hacim (Volume) hesaplaması, ölçümlerden önce seçilen “VOLUME” sekmesi ile otomatik hesaplandı (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Submandibular bezlerin medio-lateral uzunluk (Dist3) ve hacim (Volume) ölçümü

3.7. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS Versiyon 20.0 (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik çalışma programı kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen submandibular bezlerin radyoterapi öncesi, radyoterapi

başlangıcından sonraki ikinci ayda ve altıncı aydaki ekojenite, ekotekstür ve marjin karşılaştırmaları için Ki- kare testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altında bulunduğunda gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

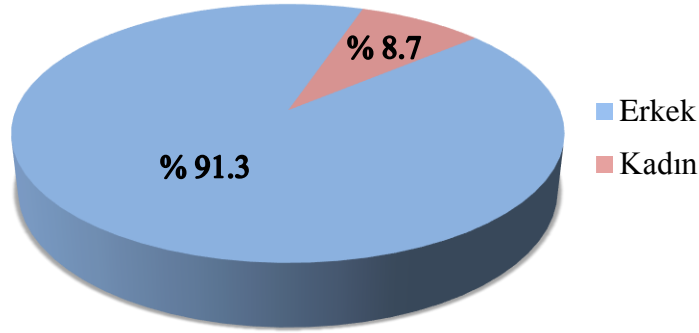
Submandibular bezlerin radyoterapi öncesi, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda ve altıncı ayda yapılan boyutsal ölçümlerinin karşılaştırılması için tekrarlı ölçümler ANOVA testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altında bulunduğunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ise Bonferroni Post-Hoc testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tarafından baş-boyun bölgesinde radyoterapi uygulamasına karar verilmiş 23 hasta dahil edildi. Hasta grubunun 21'i (% 91.3) erkek, 2'si (% 8.7) kadındı. Hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	21	91.3
Kadın	2	8.7
Toplam	23	100



Şekil 4.1. Hasta grubunun cinsiyete göre % dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın yaşları 29 - 85 arasında olup, hasta grubunun ortalama yaşı 54.3 ± 14.6 bulundu. Hasta grubunun yaş aralığı, ortalama yaşı ve standart sapması Tablo 4.2'de verilmiştir.

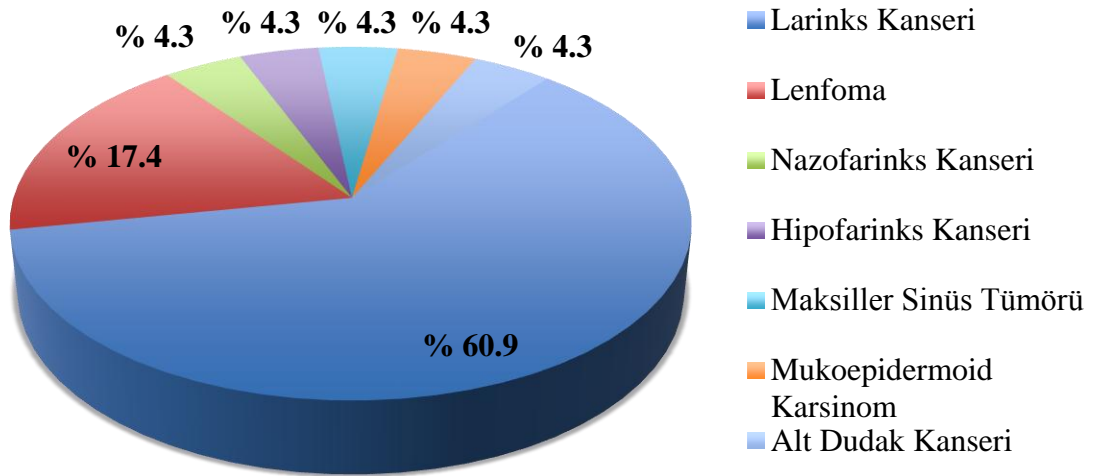
Tablo 4.2. Hasta grubunun yaş aralığı, ortalama yaşı ve standart sapması

	n	Yaş Aralığı	Ortalama Yaş ± (SD)
Hasta Grubu	23	29 - 85	54.3 ± 14.6

Hasta grubunun kanser türlerine göre dağılımı Tablo 4.3 ve Şekil 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta grubunun kanser türlerine göre dağılımı

Kanser Türü	n	%
Larinks Kanseri	14	60.9
Lenfoma	4	17.4
Nazofarinks Kanseri	1	4.3
Hipofarinks Kanseri	1	4.3
Maksiller Sinüs Tümörü	1	4.3
Mukoepidermoid Karsinom	1	4.3
Alt Dudak Kanseri	1	4.3
Toplam	23	100



Şekil 4.2. Hasta grubunun kanser türlerine göre % dağılımı

Çalışmaya dahil edilen ve baş-boyun kanseri tanısı konmuş olan 23 hastanın 14'ü (% 60.9) larinks kanseri, 4'ü (% 17.4) lenfoma, 1'i (% 4.3) nazofarinks kanseri, 1'i (% 4.3) hipofarinks kanseri, 1'i (% 4.3) maksiller sinüs tümörü, 1'i (% 4.3) mukoepidermoid karsinom ve 1'i (% 4.3) alt dudak kanseriydi (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Hastalara uygulanan radyoterapi fraksiyon sayılarının, günlük radyasyon dozlarının (Gy) ve total radyasyon dozlarının (Gy) minimum, maksimum, ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta grubuna uygulanan radyoterapi fraksiyon sayıları, günlük radyasyon dozları (Gy) ve total radyasyon dozları (Gy)

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± (SD)
Fraksiyon Sayısı	13	36	30 ± 6.9
Günlük Radyasyon Dozu (Gy)	1.8	3	2.04 ± 0.22
Total Radyasyon Dozu (Gy)	30	75	60.98 ± 13.61

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların radyoterapisi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tarafından planlandı ve uygulandı. Hastalara uygulanan tedavi planlarında, fraksiyon sayıları 13 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalama fraksiyon sayısı 30 ± 6.9 olarak belirlendi (Tablo 4.4). Günlük radyasyon

dozu 1.8 ile 3 Gy arasında (ortalama 2.04 ± 0.22 Gy) ve total radyasyon dozu ise 30 ile 75 Gy arasında (ortalama 60.98 ± 13.61 Gy) değişmekteydi (Tablo 4.4).

Hastalara ait submandibular bezlerin ekojenite, ekotekstür ve marjinlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı aydaki (III) istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.5’da verilmiştir.

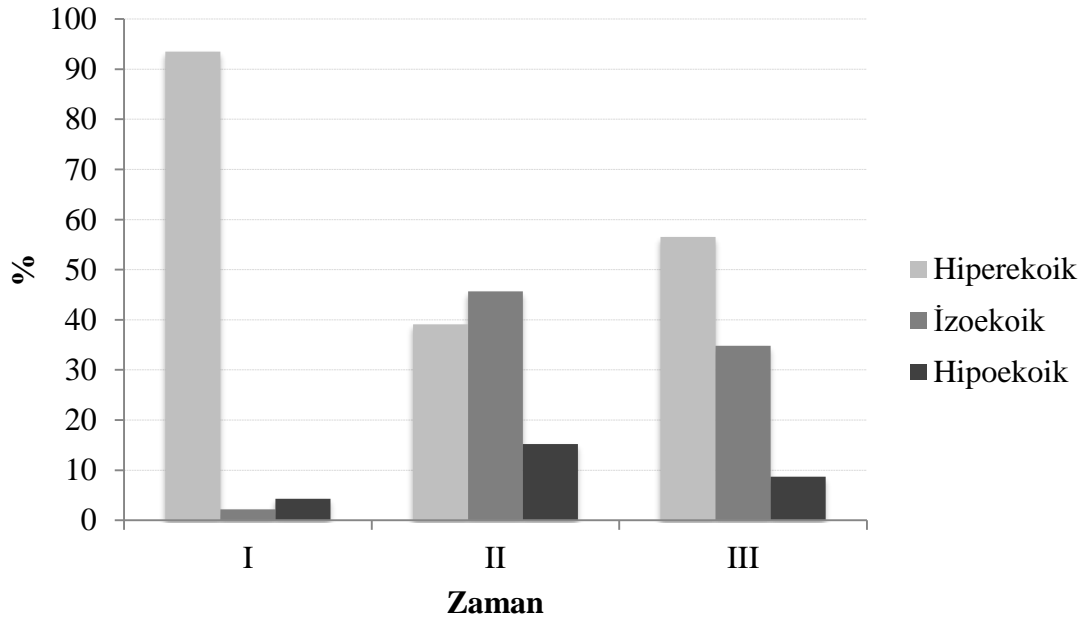
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin ekojenite, ekotekstür ve marjinlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı aydaki (III) istatistiksel karşılaştırmaları

	Zaman						X²	P*
	I		II		III			
	n	%	n	%	n	%		
Ekojenite								
<i>Hiperekoik</i>	43	93.5	18	39.1	26	56.5		
<i>İzoekoik</i>	1	2.2	21	45.7	16	34.8	31.27	0.000**
<i>Hipoekoik</i>	2	4.3	7	15.2	4	8.7		
Ekotekstür								
<i>Homojen</i>	42	91.3	16	34.8	30	65.2	31.86	0.000**
<i>Heterojen</i>	4	8.7	30	65.2	16	34.8		
Marjin								
<i>Düzenli</i>	41	89.1	7	15.2	24	52.2	50.36	0.000**
<i>Düzensiz</i>	5	10.9	39	84.8	22	47.8		

* Ki- kare testi

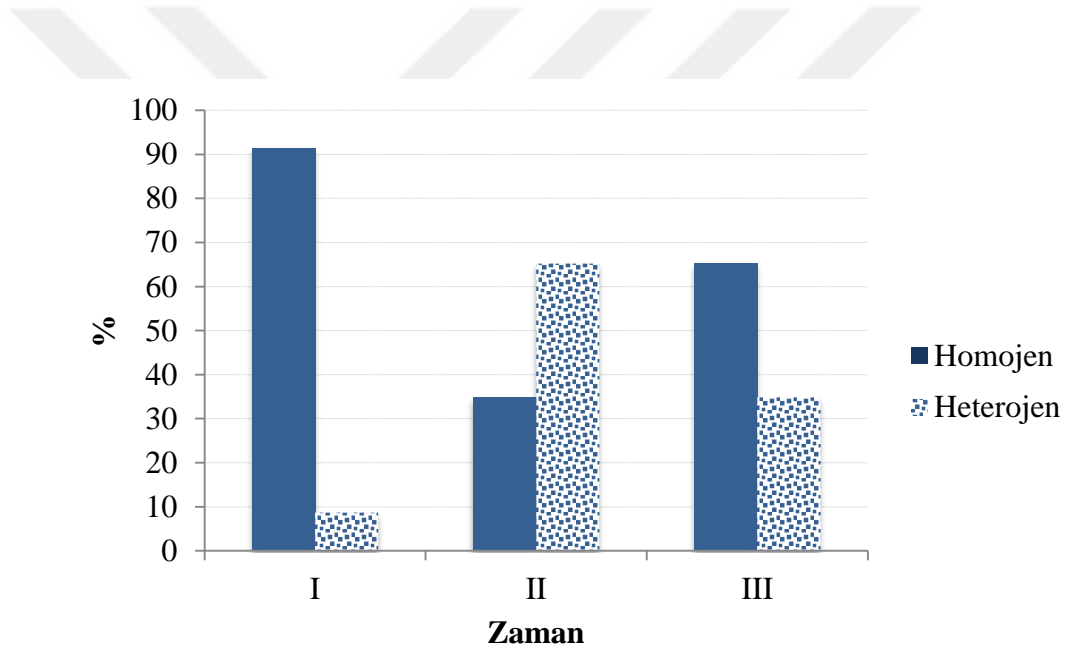
** p < 0.001

Submandibular bezlerin radyoterapi öncesi ekojenitesi değerlendirildiğinde, 46 adet submandibular bezin 43'ü (% 93.5) hiperekoik, 1'i (% 2.2) izoekoik, 2'si (% 4.3) hipoekoik olarak izlendi. Aynı submandibular bezler radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda değerlendirildiğinde, 18'i (% 39.1) hiperekoik, 21'i (% 45.7) izoekoik ve 7'si (% 15.2) hipoekoik olarak izlenirken, altıncı ayda değerlendirildiğinde ise 26'sı (% 56.5) hiperekoik, 16'sı (% 34.8) izoekoik ve 4'ü (% 8.7) hipoekoik olarak saptandı (Tablo 4.5) (Şekil 4.3). Yapılan istatistiksel analiz sonucu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$).



Şekil 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerin ekojenite bulgularının radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve altıncı aylara (III) göre dağılımı

46 adet submandibular bezin ekotekstürü değerlendirildiğinde, radyoterapi öncesi 42'si (% 91.3) homojen, 4'ü (% 8.7) heterojen, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 16'sı (% 34.8) homojen, 30'u (% 65.2) heterojen ve altıncı ayda ise 30'u (% 65.2) homojen, 16'sı (% 34.8) heterojen olarak tespit edildi (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). Yapılan istatistiksel analiz sonucu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$).

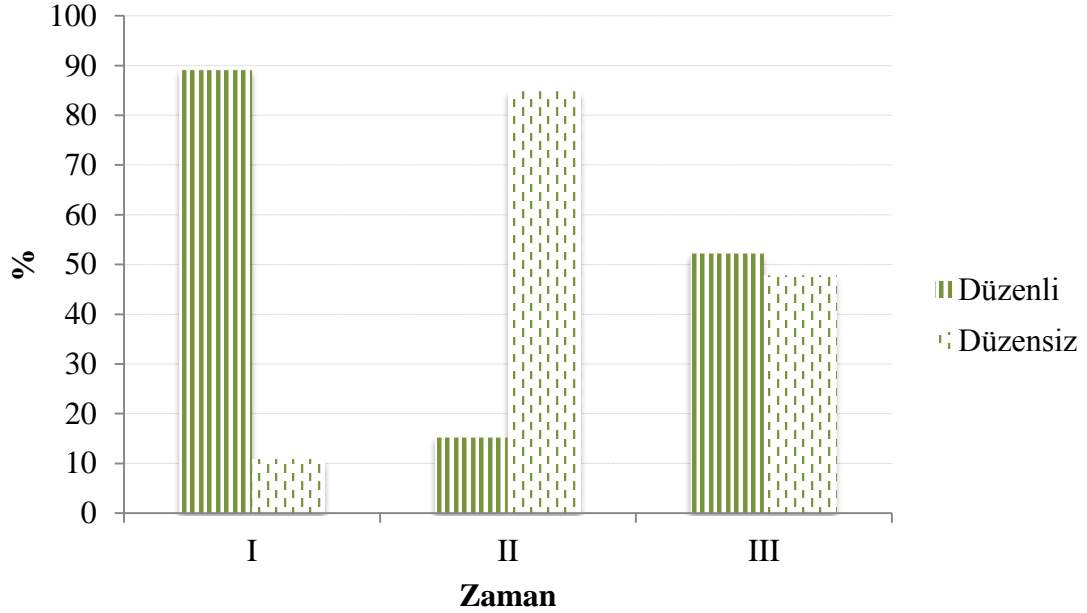


Şekil 4.4. Çalışmaya dahil edilen submandibular bezlerin ekotekstür bulgularının radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve altıncı aylara (III) göre dağılımı

Submandibular bezlerin marjineri incelendiğinde ise radyoterapi öncesi 41'i (% 89.1) düzenli, 5'i (% 10.9) düzensiz, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 7'si (% 15.2) düzenli, 39'u (% 84.8) düzensiz ve altıncı ayda 24'ü (% 52.2) düzenli, 22'si

(% 47.8) düzensiz olarak tespit edildi (Tablo 4.5) (Şekil 4.5). Yapılan istatistiksel analiz

sonucu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$).



Şekil 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerin marjin bulgularının radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve altıncı aylara (III) göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen submandibular bezlerin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı aydaki (III) ölçülen antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim ortalama değerleri, standart sapmaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.6’de verilmiştir.

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı aydaki (III) ölçülen antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Boyutsal Ölçümler	Zaman	n	Ortalama ± SD	F	P*
Antero-Posterior Uzunluk (mm)	I	46	32.39 ± 4.55 ^a	7.23	0.002**
	II	46	30.39 ± 4.80 ^b		
	III	46	31.50 ± 3.68 ^c		
Supero-İnferior Uzunluk (mm)	I	46	9.96 ± 1.54 ^a	19.21	0.000***
	II	46	8.76 ± 1.26 ^{bc}		
	III	46	9.08 ± 1.01 ^c		
Medio-Lateral Uzunluk (mm)	I	46	24.66 ± 3.77 ^a	13.69	0.000***
	II	46	22.03 ± 3.73 ^{bc}		
	III	46	21.76 ± 4.01 ^c		
Hacim (cm³)	I	46	4.21 ± 1.01 ^a	66.27	0.000***
	II	46	3.08 ± 0.77 ^b		
	III	46	3.32 ± 0.63 ^c		

* Tekrarlı ölçümler ANOVA testi

** p < 0.01

*** p < 0.001

^{a, b, c} Post-Hoc testi, Bonferroni

Tablo 4.6’de de görüldüğü gibi 46 adet submandibular bezin ortalama antero-posterior uzunluğu radyoterapi öncesi 32.39 ± 4.55 mm, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 30.38 ± 4.80 mm ve altıncı ayda 31.50 ± 3.68 mm olarak ölçüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucu, farklı zaman aralıklarında ölçülen antero-posterior

uzunluklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 4.6)

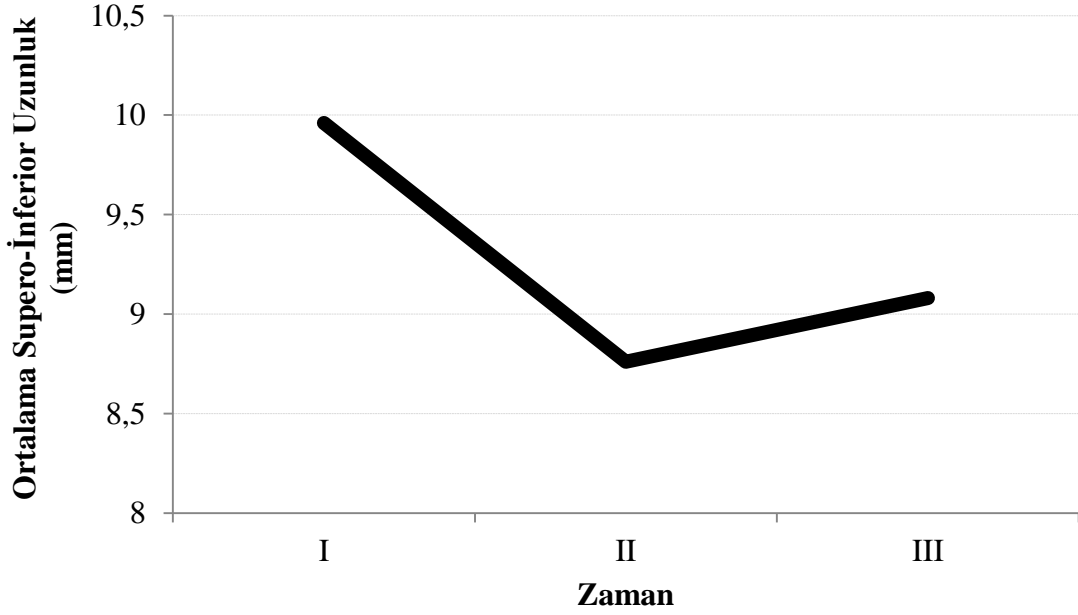
(Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama antero-posterior uzunluk değerleri arasındaki değişim

Çalışmaya dahil edilen 46 adet submandibular bezin ortalama supero-inferior uzunluğu radyoterapi öncesi 9.96 ± 1.54 mm, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 8.76 ± 1.26 mm ve altıncı ayda 9.08 ± 1.01 mm olarak ölçüldü (Tablo 4.6) (Şekil 4.7). Yapılan istatistiksel analiz sonucu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek için yapılan Post-Hoc test sonuçlarına göre, radyoterapi öncesi yapılan ölçümler ile radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda ve altıncı ayda

yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu tespit edildi. Fakat radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ve altıncı aylarda yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama supero-inferior uzunluk değerleri arasındaki değişim

Çalışmaya dahil edilen 46 adet submandibular bezin ortalama medio-lateral uzunluğu radyoterapi öncesi 24.66 ± 3.77 mm, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 22.03 ± 3.73 mm ve altıncı ayda 21.76 ± 4.01 mm olarak ölçüldü (Tablo 4.6) (Şekil 4.8). Yapılan istatistiksel analiz sonucu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek için yapılan Post-Hoc test sonuçlarına göre, radyoterapi

öncesi yapılan ölçümler ile radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda ve altıncı ayda yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu tespit edildi. Fakat radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ve altıncı aylarda yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 4.8. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama medio-lateral uzunluk değerleri arasındaki değişim

Çalışmaya dahil edilen 46 adet submandibular bezin ortalama hacmi radyoterapi öncesi $4.21 \pm 1.01 \text{ cm}^3$, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda $3.08 \pm 0.77 \text{ cm}^3$ ve altıncı ayda $3.32 \pm 0.63 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü (Tablo 4.6) (Şekil 4.9). Yapılan istatistiksel analiz sonucu, her üç grupta ölçülen hacimsel değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$).



Şekil 4.9. Çalışmaya dahil edilen hastaların submandibular bezlerinin radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda (II) ve altıncı ayda (III) ölçülen ortalama hacim değerleri arasındaki değişim

5. TARTIŞMA

Dünyada her yıl yaklaşık 10 milyon insana kanser teşhisi konulmaktadır ve yaklaşık 6 milyon insan bu sebeple yaşamını kaybetmektedir.^{42,43} GLOBOCAN 2018 tahminlerine göre, 2018'de yeni kanser vakalarının yaklaşık 18.1 milyonu bulacağı ve bunların 9.6 milyonunun ölümlle sonuçlanacağı bildirilmiştir.⁴⁵ Baş-boyun kanseri teşhisi konulan hastalarda radyoterapi, lokal kontrolü ve sağkalımı artırmada önemli bir rol oynamaktadır.¹⁶⁻¹⁸ Radyoterapiye bağlı gelişen oral komplikasyonlar, kanser tedavisinin aksamasına, tedavinin kesilmesine, tedavi maliyetinin artmasına ve hastanın yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir.⁴² Bu yüzden oral komplikasyonların belirlenmesi, tedavi edilmesi ve önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda, baş-boyun kanseri teşhisi konan ve radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda tükürük bezi disfonksiyonu konusu giderek artan bir problem haline gelmiştir.¹³¹ Radyoterapiye bağlı gelişen tükürük bezi disfonksiyonunu daha iyi anlayabilmemizi sağlayan ve yeni tedavi stratejilerinin gelişimini etkileyen çok sayıda çalışma yapılmaktadır.⁸⁰ Bu çalışmalara diş hekimliğinde yapılan, tükürük bezlerinde radyasyona bağlı meydana gelen değişikliklerle ilgili çalışmalar da dahil edilmelidir.⁸⁰

Radyoterapi uygulaması sonrası tükürük bezindeki morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve araştırılması, klinisyenlerin radyoterapiye bağlı gelişen tükürük bezi disfonksiyonu ve kserostomi gibi yaygın oral

komplasyonların mekanizmasını daha iyi anlamasına yardımcı olabilir.^{21,47} Ayrıca, tükürük bezlerindeki radyoterapiye bağlı değişiklikleri tanımlamak, diğer tükürük bezi hastalıklarının ayırıcı tanısında da önemli yer tutmaktadır.⁴⁷

Radyoterapiye bağlı gelişen tükürük bezlerindeki bu değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına, hayvan çalışmalarıyla da destek verilmiştir. Li ve arkadaşları¹⁷¹ minyatür domuzlarda, Konings¹⁷² ve Vissink¹⁷³ farelerde, Stephens ve arkadaşları¹⁷⁴ al yanaklı maymunlarda yaptıkları çalışmalarda, tükürük bezlerinde asiner hücre kayıpları, tükürük bezi ağırlığında ve tükürük akış hızında azalmalar gözlemlemişlerdir. Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulaması yapılan hayvan çalışmaları, radyasyonun neden olduğu tükürük bezi disfonksiyonu, tükürük bezindeki morfolojik değişimler ve koruyucu tedbirlerin belirlenmesi ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır.⁸⁰

Bizim çalışmamızda da USG kullanılarak, baş-boyun kanseri tanısı konan ve radyoterapi uygulanan hastaların bilateral submandibular bezlerinde meydana gelen değişikliklerin (ekojenite, ekotekstür, marjin, boyut ve hacim) araştırılması amaçlanmıştır.

Baş-boyun kanserlerinin erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 3-4 kat daha fazla olarak karşımıza çıkmaktadır.^{9,50} GLOBOCAN 2012 dünya çapında kanser insidansı verilerine göre⁴⁴, özofagus kanseri erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat, nazofarinks kanseri ise 2-3 kat daha fazla görülmektedir. GLOBOCAN 2018

tahminlerine göre⁴⁵ ise, dünyada tiroid kanseri insidansı kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha yüksektir. Gupta ve arkadaşları¹⁷⁵ da, Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde genellikle baş-boyun malignitelerinin görülme sıklığının erkeklerde kadınlara nazaran 3 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Şengül ve arkadaşlarının¹⁷⁶ 2012 yılında yaptıkları çalışmada, larinks kanseri teşhisi konan 323 hastanın % 3'ü kadın hastalardan oluşmaktayken, Raitiola ve arkadaşlarının¹⁷⁷ yaptıkları çalışmada, larinks kanseri teşhisi konan 312 hastanın % 5'i kadın hastalardan oluşmaktaydı.

GLOBOCAN 2018 tahminlerinde, dünya genelinde tüm kanserler için yaşa standardize edilmiş insidans oranı erkeklerde yüz binde 218.6 iken, kadınlarda 182.6'dır ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık % 20 daha yüksektir.⁴⁵ Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 yılı verilerine göre⁴⁸ ise, yaşa standardize edilmiş kanser hızı erkeklerde yüz binde 247.6 iken, kadınlarda 177.5'tir.

Baş-boyun kanserlerinin yaşa göre dağılımı da değişmekte ve daha çok 50-70 yaşları arasında görülmektedir.^{9,50} Miller ve arkadaşlarının⁴⁹ 2016 istatistiklerine göre, yaş dağılımı kanser türü ile değişmekle birlikte, hastaların % 47'si 70 yaş ve üzerindedir. Hodgking lenfoma hastalarının % 64'ü 50 yaş ve altındaki kişilerde görülürken, Non-Hodgking lenfoma hastalarının % 85'i 50 yaş ve üzerindeki kişilerde

görülmektedir. Tiroid kanserlerinde ise ortalama yaş erkeklerde 54, kadınlarda 49 olarak tespit edilmiştir.⁴⁹ Amerika'da 2008 ve 2012 yılları arasında teşhis edilen vakalara göre özofagus kanserlerinde ortalama yaş 67, Non-Hodgkin lenfomada 66, larinks kanserlerinde 65, oral kavite ve farinks kanserlerinde ise 62 olarak belirlenmiştir.⁴⁹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2002-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada⁵¹, larinks kanseri tanılı 95 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 95 hastanın 88'i (% 92.6) erkek, 7'si (% 7.4) kadındır ve yaşları 39 ile 84 arasında değişmektedir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer bir çalışmada⁹, baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 26 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 21'inin (% 80.8) erkek, 5'inin (% 19.2) kadın olduğu tespit edilmiştir. Hastaların teşhis anındaki yaşları ise 36 ile 73 arasında değişmektedir.

Çalışmamızda, baş-boyun kanseri teşhisi konmuş ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi uygulamasına karar verilmiş, 21'i (% 91.3) erkek, 2'si (% 8.7) kadın olmak üzere toplam 23 hasta değerlendirildi. Bu hastaların yaşları 29 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 54.3 ± 14.6 olarak bulundu. Bulgularımız, daha önce yapılan çalışmaların^{9,45,49-51,176,177} verileri ile paralellik göstermektedir. Bu çalışmalarda da baş-boyun kanserlerinin 50-70

yaş aralığında daha sık görüldüğü ve insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda^{163,164}, tükürük bezlerinin boyutları ve hacimleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamışken, Heo ve arkadaşları¹⁷⁸ tarafından yapılan bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Brozzi ve arkadaşları¹⁶⁴ tarafından USG ile yapılan çalışmada, 33 bireyin hem parotis hem de submandibular bezlerinin hacimleri, bireyin kilo, boy ve vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterirken yaş ile korelasyon göstermemiştir. Dost ve Kaiser¹⁶³ tarafından USG ile yapılan diğer bir çalışmada, tükürük bezi hastalığı olmayan 50 (25 erkek, 25 kadın) sağlıklı kişide parotis ve submandibular bezlerin boyutlarının cinsiyetle ve yaşla anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, baş-boyun bölgesi kanserlerinin anatomik bölgelere göre görülme sıklığının değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. GLOBOCAN 2018 tahminlerine göre⁴⁵, dünya genelinde baş-boyun bölgesi kanserlerinde ilk sırayı özofagus alırken, bunu tiroid, Non-Hodgkin lenfoma, dudak / oral kavite, larinks, nazofarinks, orofarinks, hipofarinks, Hodgkin lenfoma ve tükürük bezleri takip etmektedir.

Jindal ve arkadaşlarının³⁴ incelediği baş-boyun kanseri tanılı 20 hastanın 11'i (% 55) oral kavite, 5'i (% 25) orofarinks ve 4'ü (% 20) hipofarinks kanseridir.

Imanimognaddam ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan çalışmada, baş-boyun malignensisi bulunan 20 hastanın 14'ü (% 70) nazofarinks, 3'ü (% 15) larinks ve 3'ü (%15) hipofarinks kanseridir.

Türkiye'de baş-boyun kanserleri arasında larinks, nazofarinks, hipofarinks kanserleri en sık görülen kanser türleridir. Ülkemizde larinks kanseri insidansı % 2.7, oral kavite kanseri insidansı % 1.7, nazofarinks kanseri insidansı % 0.6, hipofarinks kanseri insidansı % 0.3 olarak bildirilmektedir.^{52,54}

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada⁹, baş-boyun kanseri teşhisi konan 26 hastanın 9'u (% 34.6) nazofarinks, 8'i (% 30.8) larinks, 4'ü (% 15.4) orofarinks, 3'ü (% 11.5) hipofarinks ve 2'si (% 7.7) oral kavite kanseri olarak belirtilmiştir. Benzer şekilde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2008-2009 yıllarında gerçekleştirilen bir çalışmada¹¹, baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 26 hastanın 10'u (% 38.4) nazofarinks kanseridir ve nazofarinks, en sık görülen bölge olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki diğer kanser türlerinin 6'sı (% 23) larinks, 2'si (% 7.6) dil, 2'si (% 7.6) dudak, 2'si (% 7.6) boyun, 1'i (% 3.8) damak, 1'i (% 3.8) tiroid, 1'i (% 3.8) tükürük bezi ve 1'i (% 3.8) tonsil bölgesi yerleşimlidir.

Çalışmamıza dahil edilen ve baş-boyun kanseri tanısı konmuş olan 23 hastanın 14'ü (% 60.9) larinks kanseri, 4'ü (% 17.4) lenfoma, 1'i (% 4.3) nazofarinks kanseri, 1'i

(% 4.3) hipofarinks kanseri, 1'i (% 4.3) maksiller sinüs tümörü, 1'i (% 4.3) mukoepidermoid karsinom ve 1'i (% 4.3) alt dudak kanseridir. Bizim çalışmamızda larinks kanseri % 60.9'luk oranla ilk sıradadır ve bu bulgumuz Türkiye'de yapılan birçok çalışmanın^{12,52,54} sonuçları ile uyum içerisindedir.

Radyoterapiye bağlı ortaya çıkan komplikasyonların şiddeti, radyoterapinin tipi, total radyasyon dozu, fraksiyon dozu, tedavi alanının sınırları, tedavi süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir.^{15,50,53,56,61,68,89,90} Özellikle total radyasyon dozu, radyoterapiye bağlı tükürük bezi hasarında önemli bir faktör olarak görülmektedir.¹⁷⁹⁻¹⁸²

Bronstein ve arkadaşları¹⁸³ BT taramaları ile yaptıkları çalışmada, tükürük bezlerindeki artan görüntü yoğunluğunun, bezlere verilen yüksek radyasyon dozu (45 Gy) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Nagler ve arkadaşları¹⁸⁴, 60 Gy veya üzeri radyasyona maruz kalmış parotis bezlerinin asiner hücrelerinde kalıcı hasar görülebileceğini bildirmişlerdir.

Tükürük bezlerindeki morfolojik değişimlerin radyasyon dozu ile korelasyonuna bakıldığı bazı çalışmalarda^{81,85,128}, bez hacmindeki azalma derecesi ile ortalama total radyasyon dozu arasında yüksek korelasyon olduğu bulunmuştur.

Baş-boyun kanseri nedeniyle 60 Gy üzerinde total radyasyon dozu ile radyoterapi uygulandığında, tükürük bezi fonksiyonlarında % 80'e yakın fonksiyon kaybı olduğu ve bu durumun genel olarak geri dönüşümünün olmadığı

belirtilmektedir.^{42,104} Yaptığımız çalışmada da seçilen hasta grubunun aldığı total radyasyon dozu 30 ile 75 Gy arasında değişmekte olup, ortalama total radyasyon dozu 60.98 ± 13.61 Gy'di. Bu doz çalışmamızın da ana parametrelerinden biri olan tükürük bezlerindeki hacimsel değişikliklerin tespit edilebileceği sınırlar içerisindedir.

Tükürük bezlerinin radyasyona bağlı hasarını araştırmak için birçok çalışmada, sintigrafi, MRG, MR sialografi, BT ve USG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmış ve radyoterapi sonrası tükürük bezlerinin morfolojik, fizyolojik ve fonksiyonel değişiklikleri gösterilmiştir.^{6,11,18,21,22,30,34,40,47,74,81,85,108,124,131,132,145,153,183,185-190} Son yıllarda, USG ve Doppler tekniği radyoterapi sonrası tükürük bezlerinin değerlendirmesinde ilk basamak olarak kabul edilmiştir.^{25,27,28,31,32,35,124,163,191}

Tuomikoski ve arkadaşları¹³¹, baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 64 hastanın majör tükürük bezlerinin fonksiyonlarını radyoterapi öncesi ve sonrası 6. ayda sintigrafi ile değerlendirmişlerdir. Valdes Olmos ve arkadaşları¹⁸⁵ tarafından yapılan çalışmada, baş-boyun kanseri tanısı alan 25 hastanın ve 6 sağlıklı bireyin tükürük bezlerinin etkilenme oranları radyoterapinin erken evresinde (5-70 Gy dozda), radyoterapi sonrası erken dönemde (2-7 ay) ve geç dönemde (10-50 ay) olmak üzere 3 ayrı evrede sintigrafi ile değerlendirilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bir çalışmada¹¹, baş-boyun kanseri tanısı konmuş olan 26 hastanın (18

erkek, 8 kadın, ortalama yaş 49.8) tükürük bezleri radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası 2. ayda sintigrafi ile değerlendirilmiştir. Benzer şekilde Karadayı ve arkadaşları²², Münter ve arkadaşları¹⁸⁸, McDonald ve arkadaşları¹⁸⁷ yaptıkları çalışmalarda, radyoterapinin tükürük bezleri üzerindeki etkilerini radyoterapi öncesi ve sonrası sintigrafi ile değerlendirmişlerdir.

Astreinidou ve arkadaşları¹³², radyoterapi uygulanan hastaların tükürük kanallarındaki radyasyona bağlı değişiklikleri değerlendirmek için MR sialografinin kullanılabilceğini belirtmişlerdir. Juan ve arkadaşları²¹ tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada, nazofarinks karsinoma teşhisi konmuş olan 11 hastada parotis bez hacminin radyasyona bağlı değişimleri, radyoterapi öncesi ve sonrasında 3 kez olmak üzere MRG kullanılarak incelenmiştir.

Nomayr ve arkadaşları¹⁴⁵ tarafından yapılan çalışmada da, tükürük bezleri de dahil olmak üzere normal servikal yapılarda radyasyona bağlı meydana gelen değişiklikler MRG kullanılarak değerlendirilmiştir. Marmiroli ve arkadaşları¹⁰⁸ ile Wada ve arkadaşları¹⁵³ da, MRG kullanarak radyasyon kaynaklı tükürük bezlerindeki değişiklikleri değerlendirmişlerdir.

Bronstein ve arkadaşları¹⁸³ tarafından yapılan bir çalışmada ise kontrastlı BT kullanılmış ve bu sayede radyoterapi sonrası tükürük bezlerinde meydana gelebilecek görüntü yoğunluğu değerlendirilmiştir. Barker ve arkadaşları⁷⁴ da, baş-boyun kanseri

tanısı konmuş olan 14 hastada radyoterapi uygulaması boyunca gross tümör ve normal dokulardaki (parotis bezleri, mandibula, spinal kanal ve eksternal kontur) geometrik / anatomik (hacimsel ve pozisyonel) değişiklikleri BT ile incelemişlerdir. Benzer şekilde Bhide ve arkadaşları¹⁸⁶, baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 20 hastanın, Reali ve arkadaşları⁸⁵ ise 10 hastanın parotis bezlerindeki radyasyona bağlı hacim değişikliklerini BT ile değerlendirmişlerdir.

Tükürük bezlerinde radyoterapi sonrası oluşabilecek boyutsal ve yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde, her ne kadar klasik görüntüleme yöntemleriyle başarılı sonuçlar elde edilse de bu yöntemlerde kullanılan radyasyon dozunun yüksek olması ve uygulamadaki zorluklar, araştırmacıları bu dezavantajları ortadan kaldıracabilecek yöntemlerin araştırılmasına yönlendirmiştir. Bu amaçla Ricchetti ve arkadaşları¹⁸⁹, orofaringeal karsinom tanısı konmuş ve YART uygulanmış olan 26 hastada volümetrik ve dozimetrik değişimleri, x-ışınlarının kullanıldığı diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, oldukça düşük radyasyon dozuna sahip konik ışınlı BT ile incelemişlerdir.

Wu ve arkadaşları⁸¹ da, nazofaringeal karsinoma teşhisi konmuş 18 hastanın parotis bezlerinin hacimlerini, radyoterapi öncesi ve radyoterapiden 2-3 yıl sonra BT ile değerlendirmelerine rağmen, 8-11 yıl sonra yapılan kontrolleri USG ile yapmışlardır. Yang ve arkadaşları^{18,40} tarafından yapılan çalışmada ise, 19 bireyin (12 radyoterapi

hastası, 7 sağlıklı birey) parotis bezleri direkt olarak USG ile incelenmiş ve sağlıklı parotis bezleri ile radyoterapi uygulanan parotis bezleri arasındaki tüm sonografik özelliklerde anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$). Ying ve arkadaşları¹²⁴ da, radyoterapi uygulanmış ve uygulanmamış parotis bezlerinin büyüklüğünün ve parankiminin sonografik olarak karşılaştırılmasında USG'nin kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Jindal ve arkadaşlarının³⁴ baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 20 hastada (13 erkek, 7 kadın, ortalama yaş 46.7) yaptıkları çalışmada, USG kullanılarak parotis ve submandibular bezlerdeki değişimler, radyoterapi öncesi ve radyoterapi bitiminden sonra ekstraoral ve bilateral olarak incelenmiştir. 2016 yılında Johari ve arkadaşları¹⁹⁰ tarafından yapılan benzer bir çalışmada, baş-boyun malignensi bulunan 20 hastanın (13 erkek, 7 kadın, ortalama yaş 60.9 ± 17.6) parotis ve submandibular bezleri ekojenite, ekotekstür, uzunluk, genişlik ve marjinlerdeki değişiklik açısından, radyoterapi öncesi ve radyoterapiden 6-7 hafta sonra değerlendirilmiştir.

Imanimognaddam ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan çalışmada, baş-boyun malignensi bulunan 20 hastanın (16 erkek, 4 kadın, ortalama yaş 48.7 ± 15.01) parotis ve submandibular bezleri USG kullanılarak ekojenite, ekotekstür, uzunluk, genişlik, derinlik ve marjinlerdeki değişiklikler açısından, radyoterapiden önce, radyoterapiden 2 hafta sonra ve radyoterapiden 6-7 hafta sonra olacak şekilde 3 aşamada

değerlendirilmiştir.

Cheng³⁰ tarafından yapılan çalışmada, nazofarinks karsinoma teşhisi konmuş olan ve eksternal radyoterapi ile tedavi edilen 81 hastanın (53 erkek, 28 kadın, ortalama yaş 51.3 ± 8.8) ve 66 sağlıklı bireyin (33 erkek, 33 kadın, ortalama yaş 46.8 ± 9.8) submandibular bezleri ekojenite, parankim yapısı, marjin ve boyut açısından USG kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 23 hastanın (21 erkek, 2 kadın, ortalama yaş 54.3 ± 14.6) submandibular bezleri, hem radyoterapi öncesi (I) hem de radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci (II) ve altıncı aylarda (III) ekojenite, ekotekstür, marjin ve boyutsal ölçümlerindeki (antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim) olası değişiklikleri belirlemek amacıyla USG ile incelendi.

USG, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha konforlu, iyonize radyasyon içermeyen, noninvaziv, ekonomik, ulaşılabilir, güvenli ve objektif bir görüntüleme yöntemidir.^{28,33} Gandage ve arkadaşları³¹ 87 hasta ile yaptıkları çalışmada, USG'nin tükürük bezlerini değerlendirmedeki duyarlılık ve özgüllüğünü araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda USG'nin yüksek duyarlılık (% 93.33) ve yüksek özgüllüğe (% 98.07) sahip olduğunu göstermişlerdir. Benzer sonuçlar Brezee ve arkadaşları¹⁹² ile Wan ve arkadaşları¹⁹³ tarafından yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Hem tükürük

bezi incelemeleri için belirtilen bu yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerinden hemde önemli avantajlarından dolayı bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi^{6,30,34,81,124,190} USG kullanımı tercih edildi. USG incelemesinin, konforlu ve ulaşılabilir olması ve en önemlisi iyonize radyasyon içermemesi, hastalarımız için daha güvenli bir yol izlememizi sağlamıştır.

Parotis bezinin büyük bir bölümü (yüzeysel lob) mandibulanın dorsolateraline yerleşmiştir ve USG'de görüntülenebilmektedir.^{38,163} Parotis bezinin derin lobunun bir kısmı ise mandibulanın akustik gölgesi sebebiyle izlenememektedir.³² Ancak her ne kadar USG ile parotis bezinin bir bütün olarak boyutlarını ve hacmini ölçmeye çalışmak doğru bir yöntem gibi görünmese de, bir çok çalışmada^{6,30,34,81,124,194} USG ile parotis bezi tespit edilip, değerlendirmeye alınmıştır. Radyoterapi hastalarında total tükürük akışının azalması ve kserostominin ortaya çıkışı sadece parotis bezinin korunamaması ile ilişkili değildir. Parotis bezleri ile birlikte submandibular bezlerin de radyasyondan önemli derecede etkilenmesi söz konusudur.^{84,195} Submandibular bezin USG yardımıyla incelenmesi ise anatomik pozisyonu ve boyutları sebebiyle daha kolaydır.¹²⁹ Bu sebeple bazı çalışmalarda^{6,30,34,194}, parotis bezlerinin yanında submandibular bezler de USG ile değerlendirmeye alınmıştır. Submandibular bezlerin parotis bezlerine göre daha kolay ve rahat görüntülenebilmesi ve boyutlarının daha net bir şekilde ölçülebilmesinden dolayı, çalışmamızda submandibular bezlerin incelenmesine karar verildi.

Çalışmamızdaki 23 hastanın submandibular bezleri materyal metotta belirtildiği gibi ekstraoral ve bilateral olarak incelendi. Örnek sayısını artırmak için sağ ve sol submandibular bezler ayrı ayrı değerlendirilerek, toplamda 46 adet submandibular bez çalışmaya dahil edildi. Benzer çalışmalarda^{6,30,34,81,124,194} da tükürük bezleri aynı metotla değerlendirilmiştir.

İnceleme yapılacak zaman periyotlarının seçiminde de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda^{6,21,81,185}, tükürük bezleri en az üç farklı zamanda incelenirken, bazı çalışmalarda^{11,22,30,34,74,85,131,132,145,183,186-190} sadece radyoterapi öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da değerlendirmeler, radyoterapi öncesi (I), radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ay (II) ve radyoterapi başlangıcından sonraki altıncı aylarda (III) yapıldı. Üç farklı zamanda değerlendirme yapmamızın nedeni, tükürük bezlerindeki radyoterapiye bağlı olarak meydana gelebilecek değişikliklerin geri dönüşümlü olup olmadığını, bir başka ifadeyle kalıcı hasarın ne kadar olduğunu tespit etmektir.

Tükürük bezlerinin USG görüntüleri, genellikle bir klinisyen tarafından yorumlanır ve bu yorumlar ekojenite, ekotektür, marjin morfolojisi ve boyutsal ölçümlere dayanır. USG kullanılarak yapılan çalışmalarda, parotis bezlerinin ekojenitesi komşuluğundaki masseter kasla^{6,47,81,165,191}, submandibular bezlerin ekojenitesi ise mylohyoid kas^{6,30} ile karşılaştırılarak, hiperekoik, izoekoik ve hipoekoik olarak

sınıflandırılmıştır.

Yang ve arkadaşları^{18,40} tarafından USG kullanılarak yapılan çalışmada, 14 sağlıklı parotis bezi yumuşak doku ekojenitesinde izlenirken, radyoterapi uygulanmış olan 24 parotis bezi sıklıkla hipoekoik alanlar ve hiperekoik çizgiler / lekeler şeklinde izlenmiştir ve bez ekojenitesindeki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Johari ve arkadaşları¹⁹⁰ tarafından 2016 yılında USG kullanılarak yapılan çalışmada, radyoterapiden 6-7 hafta sonra hem parotis hem de submandibular bezlerin ekojenitelerinin hipoekoik olarak değiştiği gözlenmiştir ($p < 0.001$). Benzer şekilde, Ying ve arkadaşları¹²⁴ da, radyoterapi sonrası parotis bezlerini hipoekoik veya izoekoik olarak tanımlamışlardır.

Imanimognaddam ve arkadaşları⁶ tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada da, farklı USG evreleri (radyoterapiden önce, radyoterapiden 2 hafta sonra, radyoterapiden 6-7 hafta sonra) hem parotis hem submandibular bezlerin ekojeniteleri karşılaştırılmış, tükürük bezleri USG incelemesinin ilk evresinde komşu kaslarla karşılaştırıldığında hiperekoik veya izoekoik olarak görüntü sergilerken, ilerleyen evrelerde bezlerin ekojenitesi hipoekoik olarak izlenmiştir. Howlett ve arkadaşları¹⁶⁵ ile Bialek ve arkadaşları²⁵ da benzer sonuçlar bildirmişlerdir.

Cheng³⁰ tarafından yapılan çalışmanın sonucunda ise, konvansiyonel radyoterapi uygulanan grup, YART uygulanan grup ve kontrol grubunda izlenen parotis bezi ekojeniteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Aynı çalışmada submandibular bezlerin ekojeniteleri, sağlıklı bireylerde genellikle hiperekoik, radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda ise hipoekoik olarak izlenmesine rağmen, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Yaptığımız araştırmada da, daha önceden yapılan çalışmalarda^{6,25,30,124,190,196} olduğu gibi submandibular bezlerin parankim yapısı ekojeniteye göre hiperekoik, izoekoik ve hipoekoik olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre submandibular bezlerin ekojenitesi değerlendirildiğinde; radyoterapi öncesi 46 adet submandibular bezin 43'ü hiperekoik, 1'i izoekoik, 2'si hipoekoik parankim yapısında; radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 18'i hiperekoik, 21'i izoekoik ve 7'si hipoekoik; altıncı ayda ise 26'sı hiperekoik, 16'sı izoekoik ve 4'ü hipoekoik olarak tespit edildi. Bu sonuçlara göre, submandibular bezler radyoterapi öncesi % 93.5 oranında hiperekoik ekojeniteye sahipken, bu oran radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda % 39.1'e düşmüş ve radyoterapi başlangıcından sonraki altıncı ayda ise % 56.5'e yükselmiştir. Farklı zaman periyotlarında saptanan bu ekojenite bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$). Bu bulgular bize, radyoterapi uygulamasından sonra submandibular bez ekojenitesinin hiperkoikten izo-hipoekoikğe doğru değiştiğini, fakat

süre uzadıkça (altı ay) izoekoik ve hipoeoik ekojenite değişimi gösteren bezlerin yaklaşık üçte birinin tekrar normal bez parankimine döndüğünü göstermektedir.

Radyoterapi sonrası tükürük bezleri ekotekstürü incelendiğinde genellikle heterojen görünüme sahiptir ve bez parankimindeki bu heterojen görünümün sebebi olarak, fibrosiz ve enflamatuar yanıtı temsil eden hiperekoik çizgiler / lekeler ve hipoeoik alanlar gösterilmektedir.^{18,31,34,40}

Dost ve Kaiser¹⁶³ tarafından USG kullanılarak yapılan çalışmada, sağlıklı tükürük bezlerinin ekotekstürü homojen olarak izlenirken, Jindal ve arkadaşları³⁴ tarafından yapılan çalışmada, radyoterapi sonrası tükürük bezlerinin ekotekstürünün homojenden heterojene değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Yang ve arkadaşları^{18,40} tarafından USG ile yapılan iki çalışmada da benzer şekilde, 14 sağlıklı parotis bezi homojen parankim yapısı gösterirken, radyoterapi uygulanmış olan 24 parotis bezinin belirgin bir şekilde heterojen görüldüğü bulunmuştur.

Ying ve arkadaşları¹²⁴ ile Cheng ve arkadaşları⁴⁷ da yaptıkları çalışmalarda, radyoterapi sonrası parotis bezlerindeki değişiklikleri USG ile değerlendirmiş ve radyoterapi sonrası parotis bezlerinin parankimini heterojen olarak gözlemlemişlerdir.

Imanimognaddam ve arkadaşları⁶ tarafından farklı USG evrelerinde yapılan incelemede, hem parotis hem submandibular bezlerin parankiminin, USG incelemesinin ilk evresinde homojen yapıdayken, ilerleyen evrelerde heterojen olarak değiştiği ve

ekotekstürler arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Johari ve arkadaşları¹⁹⁰, Gritzmann ve arkadaşları³² ile Bialek ve arkadaşları²⁵ da benzer bulgular bildirmişlerdir.

Cheng³⁰ tarafından 2011 yılında gerçekleştirilen çalışmanın sonucunda, sağlıklı bireylerin parotis bezleri % 97 homojen ekotekstüre sahipken, YART ile tedavi edilen hastalarda % 62 homojen, % 38 heterojen; konvansiyonel radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda ise % 98 heterojen ekotekstür gözlenmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı bireylerin submandibular bezleri % 90 homojen ekotekstüre sahipken, radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda % 28 homojen, % 72 heterojen ekotekstür gözlenmiştir. Her iki tükürük bezinde de sağlıklı ve radyoterapi gören grupların ekotekstürü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Araştırmamızda, diğer yapılan çalışmalarda^{6,18,25,30,32,34,40,47,124,190} da olduğu gibi submandibular bezlerin parankim yapısı ekotekstür yönünden homojen ve heterojen olarak değerlendirildi. Üç farklı zaman periyodunda yapılan değerlendirmelerde; radyoterapi öncesi 46 adet submandibular bezin 42'si homojen, 4'ü heterojen parankim yapısında, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 16'sı homojen, 30'u heterojen ve altıncı ayda ise 30'u homojen, 16'sı heterojen olarak tespit edildi. Bu bulgulara göre, submandibular bezler radyoterapi öncesi % 91.3 oranında homojen ekotekstüre sahipken, bu oran radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda % 34.8'ye düşmüş ve

radoterapi başlangıcından sonraki altıncı ayda ise % 65.2'ye yükselmiştir. Gruplardaki bu ekotektür değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$). Bu veriler bize, radyoterapi uygulamasından sonra submandibular bez ekotektürünün homojenden heterojene doğru değiştiğini, fakat süre uzadıkça (altı ay) heterojen ekotektür değişimi gösteren bezlerin yaklaşık yarısının tekrar normal bez parankimine döndüğünü göstermektedir.

Genel olarak tükürük bezi marjini düzenli / düzensiz olarak sınıflandırılır ve radyoterapi sonrasında USG ile yapılan incelemelerde bez marjinlerinin düzenliden düzensize doğru değiştiği gözlenir.^{6,25,34,40,124,170}

Imanmoghammad ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan çalışmada, hem parotis hem submandibular bezlerin marjinleri, radyoterapi sonrası “düzensiz” olarak değişim göstermiş olup, farklı USG evrelerinde gözlenen bez marjinleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Johari ve arkadaşları¹⁹⁰ tarafından 2016 yılında USG kullanılarak yapılan çalışmada da, radyoterapiden 6-7 hafta sonra hem parotis hem de submandibular bezlerin marjinlerinin düzensiz olarak değiştiği gözlenmiştir ($p < 0.001$).

Cheng³⁰, baş-boyun kanseri tanılı ve radyoterapi uygulanan hastalar ile sağlıklı bireylerin submandibular bezleri üzerinde yaptığı çalışmada, kontrol grubunda

submandibular bezleri genellikle düzenli marjinlere, hasta grubunda ise düzensiz marjinlere sahip olarak gözlemlemiştir.

Araştırmamızda da submandibular bezlerin marjinleri düzenli ve düzensiz olarak değerlendirildi. Submandibular bezler üç farklı zamanda marjinlerine göre değerlendirildiğinde; radyoterapi öncesi 46 adet submandibular bez marjininin 41'i düzenli, 5'i düzensiz, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 7'si düzenli, 39'u düzensiz ve altıncı ayda ise 24'ü düzenli, 22'si düzensiz olarak saptandı. Verilerimize göre, düzenli marjinlere sahip submandibular bez oranı radyoterapi öncesi % 89.1 iken, bu oran radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda % 15.2'ye düşmüş ve radyoterapi başlangıcından sonraki altıncı ayda ise tekrar % 52.2'ye yükselmiştir. Gruplardaki bu marjin bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$). Bu bulgular, radyoterapi uygulamasından sonra submandibular bez marjinlerinin düzenliden düzensize doğru değiştiğini, fakat süre uzadıkça (altı ay) düzensiz marjin değişimi gösteren bezlerin yarısının tekrar normale döndüğünü göstermektedir.

Sonuç olarak radyoterapi uygulamasından önce submandibular bez parankiminin normal olarak kabul edilen hiperekoik ekojenite, homojen ekotekstür ve düzenli bir marjine sahipken, radyoterapi uygulamasından sonra izoekoik veya hipoekoik, heterojen ve düzensiz olarak görüldüğünü; fakat radyoterapi sonrası geçen süre

uzadıkça bezlerin yaklaşık yarısında parankim yapının normale döndüğünü söyleyebiliriz. Tükürük bezlerinin parankimal yapısı radyasyona karşı çok duyarlıdır ve hastalarımıza uygulanan total radyasyon dozları düşünüldüğünde bu değişim beklenen bir sonuçtur. Ekojenite^{6,25,30,190}, ekotekstür^{6,25,30,32,34,190} ve marjin^{6,30,190} görünümünde tespit edilen bu değişimler literatürdeki çoğu çalışmanın bulguları ile uyum içerisindedir.

Tükürük bezlerinin boyut ve hacmi USG yardımıyla kolayca ölçülebilir. Radyasyona maruz kalmış tükürük bezlerinde meydana gelen asiner atrofi ve fibröz değişiklikler sonucu bez boyutlarında ve hacminde azalmalar izlenebilmektedir.^{25,31,34,145}

Cheng³⁰ tarafından 2011 yılında USG ile gerçekleştirilen çalışmada, radyoterapi uygulanan hastalarda sağlıklı bireylere göre hem parotis hem de submandibular bezlerin boyutları anlamlı derecede küçük bulunmuştur ($p < 0.05$). Jindal ve arkadaşları³⁴, baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 20 hastanın tükürük bezlerinin boyutlarında (uzunluk, genişlik ve derinlik) radyoterapi sonrası ultrasonografik olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

Johari ve arkadaşları¹⁹⁰ tarafından yapılan diğer bir çalışmada, radyoterapiden 6-7 hafta sonra hem parotis hem de submandibular bezlerin uzunluğunda ve genişliğinde azalma tespit edilmiştir; fakat sadece parotis bezinin genişliğindeki azalma istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Imanimognaddam ve arkadaşları⁶ baş-boyun malignensi bulunan 20 hastada yaptıkları çalışmada, radyoterapi sonrası parotis ve submandibular bez boyutlarında önemli bir azalma gözlemlemişlerdir. Farklı USG evrelerinde, parotis ve submandibular bezlerde uzunluk ve genişlik ($p < 0.001$) ve parotis bezlerinde derinlik ($p < 0.05$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır. Burke ve arkadaşları²³ ile Ying ve arkadaşları¹²⁴ da bu çalışmaya benzer sonuçlar bildirmişlerdir.

Araştırmamızda 46 adet submandibular bezin radyoterapi öncesi antero-posterior uzunluğu ortalama 32.39 ± 4.55 mm, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 30.38 ± 4.80 mm ve altıncı ayda 31.50 ± 3.68 mm olarak ölçüldü. İkinci ayda yaşanan boyutsal küçülme, altıncı ayda bir miktar geri dönmesine rağmen, bu üç zaman periyodunda ölçülen antero-posterior uzunluklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.01$). Benzer şekilde bezlerin supero-inferior uzunluğu radyoterapi öncesi ortalama 9.96 ± 1.54 mm, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 8.76 ± 1.26 mm ve altıncı ayda 9.08 ± 1.01 mm olarak; medio-lateral uzunluğu ise radyoterapi öncesi ortalama 24.66 ± 3.77 mm, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 22.03 ± 3.73 mm ve altıncı ayda 21.76 ± 4.01 mm olarak ölçüldü. Bu veriler analiz edildiğinde, hem supero-inferior hem de medio-lateral yönde, radyoterapi öncesi ve sonrası yapılan boyutsal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu

($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için yaptığımız Post-Hoc testlerinde (çoklu karşılaştırma testleri), radyoterapi sonrası ikinci ve altıncı aylarda ölçülen supero-inferior ve medio-lateral uzunluklar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, bu istatistiksel farklılığın radyoterapi öncesi yapılan ölçümler ile radyoterapi sonrası yapılan ölçümler arasındaki farklılıktan kaynaklandığı tespit edildi. Johari ve arkadaşları¹⁹⁰ tarafından yapılan çalışmanın aksine, literatürdeki çoğu çalışmada^{6,23,30,34} submandibular bez boyutlarındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bağlamda bizim çalışmamız da daha önce yapılan çalışmalar^{6,23,30,34} ile paralellik göstermektedir.

Tükürük bezlerinin hacimleri de birçok çalışmada^{21,52,74,81,88,108,127,129,145,153,163,186,197-200} çeşitli görüntüleme yöntemleri ile ölçülmeye çalışılmıştır.

Barker ve arkadaşlarının⁷⁴ baş-boyun kanseri teşhisi konmuş olan 14 hastada BT ile yaptıkları çalışmada, radyoterapi sonrası parotis bezlerinde % 28.1 oranında hacim kaybı bildirilmiştir. Parotis bezi hacminin günde ortalama 0.19 cm^3 azaldığı, bezin tedavi sırasında ortalama 3.1 mm mediale yer değiştirdiği gözlenmiştir. Bezdeki bu hacim ve yer değişikliklerinin tedavinin dördüncü haftasından itibaren önemli ölçüde arttığı bulunmuştur.

Wu ve arkadaşları⁸¹, nazofaringeal karsinoma teşhisi konmuş olan 18 hastanın parotis bezlerini BT ile incelemişler, radyoterapiden 2-3 yıl sonra radyoterapi öncesine

kıyasla bezlerin ortalama % 35'lik bir hacim kaybına uğradığını tespit etmişlerdir ($p < 0.001$). Bhide ve arkadaşlarının¹⁸⁶ baş-boyun kanseri tanılı 20 hastada BT kullanarak yaptıkları çalışmada, parotis bezinde radyoterapinin ikinci haftasında % 15, dördüncü haftasında ise % 35 oranında hacim azalması saptanmıştır ($p < 0.001$). Benzer şekilde baş-boyun kanseri teşhisi konmuş hastalar üzerinde çalışan Ahn ve arkadaşları¹⁹⁷, radyoterapinin ikinci ve üçüncü haftalarında parotis bezlerinin % 24 oranında redüksiyona uğradığını belirtmişlerdir.

Wang ve arkadaşları¹²⁷ 2007-2008 yıllarında 82 baş-boyun kanseri hastasının parotis bezlerinde BT kullanarak yaptıkları çalışmada, radyoterapinin üçüncü haftasında % 20.0, radyoterapinin sonunda % 26.9 ve radyoterapiden sonra ikinci ayda % 27.2 oranında hacim kaybı gözlemlemişlerdir.

Tomitaka ve arkadaşları¹⁹⁹ tarafından radyoterapi uygulanmış hastalarda 2011 yılında BT ile yapılan çalışmada, ipsilateral parotis hacmi ikinci haftada ortalama % 27.5, altıncı ayda % 36.3 oranında, kontralateral parotis hacmi ise ikinci haftada ortalama % 30.2, altıncı ayda % 35.4 oranında azalmış olarak tespit edilmiştir. Konik ışınli BT ile çalışan Yip ve arkadaşları²⁰⁰ ise radyoterapi uygulanması planlanan hastaların haftalık, ipsilateral parotis hacminde ortalama % 10.4 ve kontralateral parotis hacminde ortalama % 12.1 oranında azalma gözlemlemişler, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır.

Juan ve arkadaşları²¹ tarafından 2015 yılında MRG ile yapılan bir çalışmada ise, diğer araştırmalarla paralel olarak parotis bez hacminin radyoterapiyle birlikte azaldığı gösterilmesine rağmen, tedavi sonrası erken dönemlerde azalmanın daha fazla olduğu ve bu kaybın giderek azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada parotis bezi, radyoterapi sonrası birinci ve ikinci ölçümlerde radyoterapi öncesi ölçümlere göre anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur ($p < 0.005$). Ancak radyoterapi sonrası üçüncü ölçümlerde de, parotis bezi hacmi radyoterapi öncesine göre daha küçük saptanmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0.05$). Radyoterapi sonrası birinci (radyoterapiden 100 gün sonra), ikinci (radyoterapi sonrası 101 gün ile 1 yıl arasında) ve üçüncü (radyoterapiden sonra 1 yıldan daha uzun bir süre sonra) ölçümlerdeki hacim azalma oranları ise sırasıyla % 31.2 ± 13.0 , % 26.1 ± 13.5 ve % 17.1 ± 16.6 bulunmuştur.

Dost ve Kaiser¹⁶³, 16 kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada, tükürük bezlerinin USG ile ölçülen boyut ve hacimlerini, gerçek ölçümlerle karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre Dost ve Kaiser¹⁶³, tükürük bezlerinin gerçek hacimlerini ultrasonografik olarak tespit etmeye çalışmanın hatalı olabileceğini, fakat USG'nin iki farklı hasta grubunu karşılaştırmada kullanılmasının yanlış olmayacağını belirtmişlerdir. Bu da USG ile yapılan ölçümlerin gerçek boyutları birebir yansıtmasa da aynı hastalarda farklı zamanlarda yapılan

ölçümleri karşılaştırmada USG kullanımının bir kusur oluşturmayacağı anlamını taşır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da submandibular bezlerin hacim ölçümleri üç farklı zaman periyodunda USG ile gerçekleştirildi. Radyoterapi öncesi ortalama 4.21 ± 1.01 cm^3 , radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda 3.08 ± 0.77 cm^3 ve altıncı ayda 3.32 ± 0.63 cm^3 olarak bulundu. Görüldüğü gibi, submandibular bezlerin ortalama hacmi radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ayda, radyoterapi öncesi ölçümlere göre daha küçük bulundu. Radyoterapi başlangıcından sonraki altıncı ayda yapılan ölçümlerde ise ikinci aya göre artış saptandı. Fakat yine de bu 3 farklı zaman periyodunda yapılan hacim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Çalışmamızda ölçülen submandibular bezlerin hacmine ilişkin bulgular, her ne kadar seçilen görüntüleme yöntemi ve incelenen tükürük bezleri farklı olsa da daha önce yapılmış çoğu çalışmanın^{21,52,74,81,88,108,127,145,153,186,197-200} bulguları ile paralellik göstermektedir. Bu durum radyasyon alanında kalan submandibular bezler için olası bir sonuçtur.

Sonuç olarak çalışmamızda baş-boyun radyoterapisinin, submandibular bezlerin ekojenite, ekotekstür, marjin ve boyutsal ölçümleri (antero-posterior uzunluk, supero-inferior uzunluk, medio-lateral uzunluk ve hacim) üzerinde değişikliklere neden olduğunu ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bulguları, literatürdeki pek çok çalışmanın^{6,21,23,25,30,32,34,52,74,81,88,108,127,145,153,186,190,197-200} bulguları ile uyum içerisindedir.

Çalışmamızın limitasyonları; Çalışmamız, süre kısıtlılığı sebebi ile hastaların uzun dönem takiplerini (6 aydan sonrası) içermemektedir. Hastaların uzun dönem takipleri yapılarak radyoterapi sonrası uzun dönemde oluşabilecek değişiklikler ve komplikasyonlar belirlenebilir. Ayrıca yine süre kısıtlılığı sebebiyle çalışmaya dahil edilen hasta sayısı sınırlı kalmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması, baş-boyun radyoterapisi uygulanan hastalarda, radyoterapi sonrası submandibular bezlerde meydana gelen değişikliklerin USG ile incelenmesi amacıyla yapıldı. Radyoterapi öncesi, radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ve altıncı ayda submandibular bezlerde meydana gelen ekojenite, ekotekstür, marjin ve boyutsal değişikliklerin incelendiği bu tez çalışmasının bulgularının değerlendirilmesi sonucunda;

1. Araştırmamızda baş-boyun kanseri teşhisi konmuş 23 hastanın büyük çoğunluğu (% 91.3) erkeklerden oluşmaktadır.
2. Araştırmamıza dahil edilen hastalarda en sık görülen kanser türü, % 60.9 oranla larinks kanseridir.
3. Radyoterapi uygulamasından sonra submandibular bezlerin ekojenite, ekotekstür ve marjinlerinde sırasıyla; hiperkoikten izo-hipoekoikçe, homojenden heterojene, düzensizden düzensize doğru değişiklikler saptandı.
4. Radyoterapi sonrası süre uzadıkça (altı ay) ekojenite, ekotekstür ve marjinlerdeki değişikliklerin tekrardan normale dönme eğiliminde olduğu tespit edildi.
5. Submandibular bezlerin ortalama antero-posterior, supero-inferior, medio-lateral uzunlukları ve hacimleri radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci ve altıncı ayda, radyoterapi öncesi ölçümlere göre daha küçük tespit edildi.

6. Submandibular bezlerin ortalama antero-posterior, supero-inferior uzunlukları ve hacimlerinde radyoterapi başlangıcından sonraki altıncı ayda, ikinci ayda yapılan ölçümlere göre artış saptanırken, ortalama medio-lateral uzunlukta radyoterapi öncesi ve radyoterapi başlangıcından sonraki ikinci aya göre azalmanın devam ettiği tespit edildi.
7. Literatürde parotis bezleri ile daha fazla çalışma olmasına rağmen, submandibular bezlerin de radyasyona oldukça duyarlı olduğunu ve radyoterapi uygulama sahasında bulunmaları durumunda radyasyondan fazlasıyla etkilendiklerini söyleyebiliriz. Bu bağlamda baş-boyun radyoterapisi tedavi planlamalarında hem parotis hem de submandibular bez koruyuculuğuna daha fazla önem verilmelidir.
8. Baş-boyun radyoterapisinin tükürük bezleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde USG'nin kullanılabilir olması, iyonize radyasyon içermemesi ve kolay ulaşılabilir olması gibi birçok avantajı düşünüldüğünde diğer ileri görüntüleme yöntemleri yerine USG tercih edilebilir.
9. Tükürük bezlerindeki radyoterapiye bağlı değişiklikleri tanımlamak, radyoterapiye bağlı yaygın oral komplikasyonların mekanizmasının daha iyi anlaşılmasında ve diğer tükürük bezi hastalıklarının ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kırzioğlu Z, Tasa T. Kanser tanısı konulan çocuk hastalarda oral sağlığın sağlanması. *Cumhuriyet Dental Journal*, 2015, 18: 300-310.
2. Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Ghaffari Targhi M, Kheirollahi K. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18: 721-725.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9-29.
4. Khalil Arjmandi M, Moslemi D, Sadati Zarrini A, Ebrahimnezhad Gorji M, Mosapour A, Haghghighi A, Halalkhor S, Bijani A, Parsian H. Pre and post radiotherapy serum oxidant/antioxidant status in breast cancer patients: impact of age, BMI and clinical stage of the disease. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2016, 21: 141-148.
5. Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in oral mucositis. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11: 5-11.
6. Imanimoghaddam M, Rahrooh M, Tafakhori Z, Zahedanaraki S, Homaeieshandiz F. Changes of parotid and submandibular glands caused by radiotherapy--an ultrasound evaluation. *Dentomaxillofac Radiol*, 2012, 41: 379-384.
7. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer*, 2006, 107: 2525-2534.

8. Serel S. Baş Boyun Kanserli Hastalarda Radyoterapinin Yutma Fonksiyonuna Etkisinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı. Yüksek Lisans tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2011.
9. Türkkan G. Radyoterapi Uygulanan Baş Boyun Kanserli Hastalarda Yutma Fonksiyonunun Klinik Ve Dozimetrik Parametrelerle Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2016.
10. Shariff AK, Patil SR, Shukla PS, Sontakke AV, Hendre AS, Gudur AK. Effect of oral antioxidant supplementation on lipid peroxidation during radiotherapy in head and neck malignancies. *Indian J Clin Biochem*, 2009, 24: 307-311.
11. Aktan M. Baş Boyun Radyoterapisine Bağlı Tükürük Bezi Hasarının Önlenmesinde Çinko Sülfat Ve Amifostin'in Karşılaştırılması: Randomize Prospektif Bir Çalışma. Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2010.
12. Doyuran M. Baş Boyun Radyoterapisinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) Ve Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (IMAT) Tekniklerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: Acıbadem Üniversitesi, 2012.

13. Ünal D. Baş-Boyun Kanseri Nedeniyle Radyoterapi Alan Hastalarda Psikiyatrik Bozukluk İle Beslenme Durumu, İnflamasyon Ve Radyoterapi'ye Bağlı Toksikite Arasındaki İlişki. Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2011.
14. Çakur B, Miloğlu Ö, Harırlı A. Radyoterapi ve kemoterapi gören hastalarda oral bakım *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 2006, 16: 50-55.
15. Özenci S. Baş Ve Boyun Bölgesine Radyoterapi Alan Hastaların Çekim Yapılan Dişlerinden Almış Olduğu Radyasyon Dozunun Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2011.
16. Fiorentino A, Cozzolino M, Caivano R, Pedicini P, Oliviero C, Chiumento C, Clemente S, Fusco V. Head and neck intensity modulated radiotherapy parotid glands: time of re-planning. *Radiol Med*, 2014, 119: 201-207.
17. Lin CY, Ju SS, Chia JS, Chang CH, Chang CW, Chen MH. Effects of radiotherapy on salivary gland function in patients with head and neck cancers. *Journal of Dental Sciences*, 2015, 10: 253-262.
18. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, Yu DS, Yoshida EJ, Curran WJ, Liu T. Ultrasound histogram assessment of parotid gland injury following head-and-neck radiotherapy: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38: 1514-1521.

19. Delilbaşı AE. Onkolojik tedavi gören çocuklarda ağız ve diş sağlığı. *Acta Odontologica Turcica*, 2013, 30: 39-43.
20. Napenas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 2009, 97: 76-83.
21. Juan CJ, Cheng CC, Chiu SC, Jen YM, Liu YJ, Chiu HC, Kao HW, Wang CW, Chung HW, Huang GS, Hsu HH. Temporal evolution of parotid volume and parotid apparent diffusion coefficient in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy investigated by magnetic resonance imaging: a pilot study. *PLoS One*, 2015, 10: e0137073.
22. Karadayı B, Akmansu M, Dirier A, Akdemir Ö. Amifostinin sitoprotektif etkinliğinin kantitatif tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005, 32: 183-189.
23. Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 49: 261-269.
24. Yıldırım D, Bozdemir E. Tükürük bezlerindeki inflamatuvar değişikliklerin teşhisinde ultrasonografik muayene. *Türkiye Klinikleri Journal of Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics*, 2016, 2: 53-58.

25. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics*, 2006, 26: 745-763.
26. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. *Radiology*, 2000, 216: 19-29.
27. Apaydın BK, İçöz D, Özbey H. Tükürük bezlerinin ultrasonografik anatomisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics*, 2016, 2: 65-70.
28. Ashwini, Shankar VN, Praveena V, Amingad BB. Ultrasonography of salivary gland: a pictorial review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 2014, 26: 61-67.
29. Bayrakdar İŞ. Çenelerde Görülen İntraosseöz Lezyonların Dental Volumetrik Tomografi, Ultrasonografi Ve Histopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
30. Cheng CH. Ultrasound Evaluation Of Salivary And Thyroid Glands In Patients Treated With External Beam Radiotherapy For Nasopharyngeal Carcinoma. Department of Health Technology and Informatics. Master thesis, Hung Hom, Hong Kong: The Hong Kong Polytechnic University, 2011.

31. Gandage SG, Kachewar SG. An imaging panorama of salivary gland lesions as seen on high resolution ultrasound. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8: 1-3.
32. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol*, 2003, 13: 964-975.
33. Ishikawa H, Ishii Y, Ono T, Makimoto K, Yamamoto K, Torizuka K. Evaluation of gray-scale ultrasonography in the investigation of oral and neck mass lesions. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983, 41: 775-781.
34. Jindal R, Ahmed J, Shenoy N, Rai S, Ongole R, Gupta A. Ultrasonographic changes in salivary glands following radiotherapy. *International Journal of Research Studies in Biosciences*, 2015, 3: 112-115.
35. Katz P, Hartl DM, Guerre A. Clinical ultrasound of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am*, 2009, 42: 973-1000, Table of Contents.
36. Kotecha S, Bhatia P, Rout PG. Diagnostic ultrasound in the head and neck region. *Dent Update*, 2008, 35: 529-530, 533-534.
37. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ, Olivera GH, Meeks SL, Kupelian PA, Shellenberger TD, Manon RR. Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration. *Radiother Oncol*, 2008, 89: 81-88.

38. Topak M, Şahin-Yılmaz A, Saatçi Ö, Teke M, Külekçi M. Diabetik hastalarda parotis boyutlarının ultrasonografik olarak değerlendirilmesi. *Turk Arch Otolaryngol*, 2009, 47: 129-132.
39. Törenek Ağırman K. Ortodontik Tedavi İhtiyacı Olan Hastaların Kemik Yaşının Ve Pubertal Büyüme Atılımının Belirlenmesinde Ultrasonografik Görüntülerin El-Bilek Grafileri İle Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2017.
40. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, Yu DS, Yoshida EJ, Curran WJ, Liu T. Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: an in vivo study of late toxicity. *Med Phys*, 2012, 39: 5732-5739.
41. Zengel P, Schrotzlmaier F, Reichel C, Paprottka P, Clevert DA. Sonography: the leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MR*, 2013, 34: 196-203.
42. Yavas Ö, Hakkı SS. Onkoloji hastalarında oral komplikasyonlar ve dental yaklaşım. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 2005, 29: 58-67.
43. Barker GJ, Epstein JB, Williams KB, Gorsky M, Raber-Durlacher JE. Current practice and knowledge of oral care for cancer patients: a survey of supportive health care providers. *Support Care Cancer*, 2005, 13: 32-41.

44. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 87-108.
45. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424.
46. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, Pater J, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck*, 2005, 27: 421-428.
47. Cheng SC, Wu VW, Kwong DL, Ying MT. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*, 2011, 84: 393-402.
48. Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Baran Deniz E, Boztaş G, Dündar S, Kavak Ergün A, Sevinç A, Tütüncü S, Seymen E. *Türkiye Kanser İstatistikleri 2015*. Baskı. Ankara, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, 2018.
49. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 271-289.

50. Bostanoğlu K. Radyoterapi Alan Baş Boyun Kanserli Hastaların Yaşadıkları Semptomların Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı. Yüksek Lisans tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2014.
51. Yıldırım Ö. Radyoterapi Yapılan Larenks Kanserli Hastaarda Prognostik Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2015.
52. Demir řG. Baş Boyun Kanserlerinde Kilo Kaybına Bağlı Tümör Hacminin Ve Riskli Organların Doz Dağılımlarının Adaptif Radyoterapi Tekniği İle İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2015.
53. Özyar E. Tükruk bezi tümörlerinin tedavisinde radyoterapinin rolü. *KBB ve BBC Dergisi*, 2004, 12: 43-48.
54. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
55. Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, Bahador M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med*, 2012, 15: 214-218.

56. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*, 2017, 32: 827-832.
57. Dursun Çelik P. Radyoterapinin Farklı Dozlarının Keser Dişlerin Kural Fraktür Ve Restorasyon Direnci Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
58. Özer K, Belge A, Bakır B. Radyoterapi. *Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg*, 1991, 2: 165-175.
59. Levent A. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlarının Portal Dozimetre ile Kalite Kontrolünde Kullanılan PDIP ve GLAaS Algoritmalarının Karşılaştırılması Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: Acıbadem Üniversitesi, 2012.
60. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. *Br J Radiol*, 2003, 76: 678-689.
61. Sis Çelik A. Radyoterapi sonucu gelişen yan etkiler ve hemşirelik yaklaşımı. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences*, 2014, 3: 933-947.

62. Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of chemoradiation-induced mucositis in head and neck cancers with oral glutamine. *J Glob Oncol*, 2016, 2: 200-206.
63. Hanna S. Role Of The Linear Accelerator (LINAC) In Cancer Radiation Therapy. <http://www.altairusa.com/role-of-the-linear-accelerator-linac-in-cancer-radiation-therapy/>. 2017.
64. Dural S, Büyükköprü D. Baş ve boyun radyoterapisinin tükürük eser elementlerine etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 2008, 32: 82-90.
65. Chethana, Rao PS, Madathil LP, Rao S, Shetty P, Patidar M. Quantitative analysis of acute phase proteins in post chemo-radiation mucositis. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9: 28-31.
66. Deboni AL, Giordani AJ, Lopes NN, Dias RS, Segreto RA, Jensen SB, Segreto HR. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*, 2012, 20: 2903-2911.
67. Mossman KL. Frequent short-term oral complications of head and neck radiotherapy. *Ear Nose Throat J*, 1994, 73: 316-320.
68. Özşaran Z, Yalman D, Yıldırım G, Parvızı M, Esassolak M, Haydaroğlu A. Baş-boyun kanseri tanısı ile radyoterapi gören olgularda geç yan etkilerin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2003, 23: 195-199.

69. Şahin A. Baş-Boyun Kanseri Radyoterapisinde PET-BT Füzyon Tekniklerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2014.
70. Taylor A, Powell M. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? *Cancer Imaging*, 2004, 4: 68-73.
71. Akmansu M. Nazofarenks kanserlerinde radyoterapinin yeri. *KBB ve BBC Dergisi*, 2003, 11: 42-49.
72. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103 Suppl: 66.e61-19.
73. Sakallı B, Büyükarıslan E, Küçükala H, Benek M. LINAC (Lineer Akseleratör). <https://www.lifeofmedical.com/linac-nedir/>. 18 Aralık 2017.
74. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Morrison WH, Rosenthal DI, Chao KSC, Tucker SL, Mohan R. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59: 960-970.
75. Cancer Research UK. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in->

general/treatment/radiotherapy/external/types/intensity-modulated-

radiotherapy-imrt. 29 February 2016.

76. Ege Özel Onkoloji Radyoterapi Merkezi. Yogunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT).

<http://www.egeonkoloji.com.tr/hizmetler/tedavi-planlama/yogunluk-ayarli->

[radyoterapi-imrt.html](http://www.egeonkoloji.com.tr/hizmetler/tedavi-planlama/yogunluk-ayarli-radyoterapi-imrt.html). 12 Haziran 2018.

77. Medicana Sağlık Grubu. IMRT.

<http://www.kanserdeerkenteshis.com/index.php/tani-ve-tedavi->

[yontemleri/radyasyon-onkolojisi/imrt](http://www.kanserdeerkenteshis.com/index.php/tani-ve-tedavi-yontemleri/radyasyon-onkolojisi/imrt). 2016.

78. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher

JE. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr Oral Health Rep*, 2015, 2:

202-211.

79. Varian Medical Systems. IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy).

<https://www.varian.com/oncology/treatment-techniques/external-beam->

[radiation/imrt](https://www.varian.com/oncology/treatment-techniques/external-beam-radiation/imrt). 2010.

80. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to

radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*, 2009, 88: 894-903.

81. Wu VW, Ying MT, Kwong DL. Evaluation of radiation-induced changes to

parotid glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharyngeal

carcinoma. *Br J Radiol*, 2011, 84: 843-849.

82. Hsiung CY, Ting HM, Huang HY, Lee CH, Huang EY, Hsu HC. Parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma: preserved parotid function after IMRT on quantitative salivary scintigraphy, and comparison with historical data after conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 454-461.
83. Braam P, Terhaard C, Roesink J, Raaijmakers C. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 975-980.
84. Houweling AC, van den Berg CAT, Roesink JM, Terhaard CHJ, Raaijmakers CPJ. Magnetic resonance imaging at 3.0 T for submandibular gland sparing radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 2010, 97: 239-243.
85. Reali A, Anglesio SM, Mortellaro G, Allis S, Bartoncini S, Redda MGR, Arcadipane F. Volumetric and positional changes of planning target volumes and organs at risk using computed tomography imaging during intensity-modulated radiation therapy for head–neck cancer: an “old” adaptive radiation therapy approach. *La radiologia medica*, 2014, 119: 714-720.
86. Radiological Society of North America. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=imrt>. 25 January 2017.

87. O'Daniel JC, Garden AS, Schwartz DL, Wang H, Ang KK, Ahamad A, Rosenthal DI, Morrison WH, Asper JA, Zhang L, Tung SM, Mohan R, Dong L. Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 1290-1296.
88. Raad A, Ayache M, Abboud A, Permezal A, Merzouki R, Lartigau E. Deformable image tracking of the parotid gland for adaptive radiotherapy application. *Eng Med Biol Soc*, 2014, 2014: 3446-3451.
89. Doğan F, Oktay İ, Saydam G. Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ağız-diş sağlığının korunması. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 1991, 25: 42-46.
90. Yücel E, Delilbaşı E. Radyoterapi ve kemoterapi uygulanan kanser hastalarında gözlenen oral komplikasyonlar. *Acta Odontologica Turcica*, 1984, 1: 250-257.
91. Evlioğlu G, Ayşen A. Radyoterapi ve ağız sağlığı. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 2005, 39: 1-8.
92. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1341-1346.

93. Açıkgöz G, Egehan İ, Açıkgöz A, Aydan AS, Akgünlü A. Radyoterapi alan hastalarda periodontal sağlığın korunması (olgu bildirim). *Acta Odontologica Turcica*, 1996, 13: 45-47.
94. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Aust Dent J*, 2001, 46: 174-182.
95. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc*, 2003, 69: 585-590.
96. Nguyen NP, Vos P, Karlsson U, Nguyen P, Dutta S, Lemanski C, Ludin A, Rose S, Nguyen LM, Ward H, Huang S, Sallah S. Quality of life following chemoradiation and postoperative radiation for locally advanced head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007, 69: 271-276.
97. Redman RS. 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: 103-130.
98. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003, 14: 199-212.

99. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence Int*, 2013, 44: 267-279.
100. Kurnatowski P, Moqbil S, Kaczmarczyk D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Ann Parasitol*, 2014, 60: 207-213.
101. Büyükköprü D, Dural S. Baş ve boyun radyoterapisinin tükürük akış hızı ve pH'ına olan etkisinin incelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 2008, 32: 71-78.
102. Kılınç G. Çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi ilişkili oral komplikasyonlar. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012, 26: 75-83.
103. Zheng C, Cotrim AP, Rowzee A, Swaim W, Sowers A, Mitchell JB, Baum BJ. Prevention of radiation-induced salivary hypofunction following hKGF gene delivery to murine submandibular glands. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 2842-2851.
104. Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Redding SW. Oral complications in radiation therapy. *Gen Dent*, 2003, 51: 552-560; quiz 561.
105. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*, 2003, 39: 91-100.

106. Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol*, 1987, 26: 307-312.
107. Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, Juillard GF. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37: 571-575.
108. Marmiroli L, Salvi G, Caiazza A, Di Rienzo L, Massaccesi M, Murino P, Macchia G. Dose and volume impact on radiation-induced xerostomia. *Rays*, 2005, 30: 145-148.
109. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc*, 1998, 129: 201-205.
110. Gregoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist*, 2007, 12: 555-564.
111. Leek H, Albertsson M. Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients. *Micron*, 2002, 33: 153-155.
112. Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA, Kim HM, Bradford CR, Terrell JE, Chepeha DB, Teknos TN, Hogikyan ND, Anzai Y, Marsh LH, Ten Haken RK, Wolf GT. Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World J Surg*, 2003, 27: 832-837.

113. Ord RA, Blanchaert RH, Jr. Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. *J Am Dent Assoc*, 2001, 132 Suppl: 19-23.
114. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*, 2003, 11: 207-225.
115. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1996, 32B: 281-292.
116. Tiwana MS, Mahajan MK, Uppal B, Koshy G, Sachdeva J, Lee HN, Talole SD. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian J Cancer*, 2011, 48: 289-295.
117. Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. *Oral Oncol*, 1999, 35: 273-277.
118. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 1110-1120.
119. Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *J Am Dent Assoc*, 1993, 124: 119-123.
120. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the

prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis.

Cancer, 2004, 100: 2026-2046.

121. Frank RM, Herdly J, Philippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc*, 1965, 70: 868-883.

122. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncol*, 2004, 40: 971-978.

123. Keçeci AD, Özdemir F. Ağız kuruluşunun etiyojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 2005, 12: 58-67.

124. Ying M, Wu VW, Kwong DL. Comparison of sonographic appearance of normal and postradiotherapy parotid glands: a preliminary study. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33: 1244-1250.

125. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 58-63.

126. Nagler RM. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. *Oral Dis*, 2002, 8: 141-146.

127. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with

head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study.

Laryngoscope, 2009, 119: 1966-1974.

128. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, Toya R, Hiraki A, Nakayama H, Hirai T, Shinohara M, Oya N, Yamashita Y. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40: 42-46.

129. Onkar D, Onkar P. Submandibular gland biometry by high frequency ultrasound. *Journal of the Anatomical Society of India*, 2016, 65: 156-158.

130. Juan CJ, Chen CY, Jen YM, Liu HS, Liu YJ, Hsueh CJ, Wang CY, Chou YC, Chai YT, Huang GS, Chung HW. Perfusion characteristics of late radiation injury of parotid glands: quantitative evaluation with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*, 2009, 19: 94-102.

131. Tuomikoski L, Kapanen M, Collan J, Keyrilainen J, Saarilahti K, Loimu V, Seppala T, Tenhunen M. Toward a more patient-specific model of post-radiotherapy saliva secretion for head and neck cancer patients. *Acta Oncol*, 2015, 54: 1310-1316.

132. Astreinidou E, Raaymakers CP, Roesink JM, Terhaard CH, Lagendijk JJ, Bartels LW. 3D MR sialography protocol for postradiotherapy follow-up of the salivary duct system. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24: 556-562.

133. Dirix P, De Keyzer F, Vandecaveye V, Stroobants S, Hermans R, Nuyts S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate major salivary gland function before and after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71: 1365-1371.
134. Buus S, Grau C, Munk OL, Bender D, Jensen K, Keiding S. 11C-methionine PET, a novel method for measuring regional salivary gland function after radiotherapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 2004, 73: 289-296.
135. Aktaş A, Giray B, Aktaş G. Tükürük (salya); özellikleri ve görevleri tanı açısından değeri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 2009, 3: 361-367.
136. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 61-70.
137. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, 2001, 85: 162-169.
138. Wilson KF, Meier JD, Ward PD. Salivary gland disorders. *Am Fam Physician*, 2014, 89: 882-888.
139. Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: a literature review. *J Prosthet Dent*, 2002, 88: 337-343.

140. Abdullah A, Rivas FF, Srinivasan A. Imaging of the salivary glands. *Semin Roentgenol*, 2013, 48: 65-74.
141. Cho CM, Tong SL, Bhatia KS, Wong KT, Yuen HY, Lee YP, Ahuja AT. Unusual parotid gland lesions: a pictorial review. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41: 501-508.
142. Faquin WC, Powers CN. Salivary gland FNA: anatomic, clinical, and technical considerations. İçinde: *Salivary Gland Cytopathology*, Springer, 2008: 17-28.
143. Gritzmann N, Fruhwald F. Sonographic anatomy of tongue and floor of the mouth. *Dysphagia*, 1988, 2: 196-202.
144. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol*, 2008, 66: 419-436.
145. Nomayr A, Lell M, Sweeney R, Bautz W, Lukas P. MRI appearance of radiation-induced changes of normal cervical tissues. *Eur Radiol*, 2001, 11: 1807-1817.
146. Larsson SG, Lufkin RB, Hoover LA. Computed tomography of the submandibular salivary glands. *Acta Radiol*, 1987, 28: 693-696.
147. Bryan RN, Miller RH, Ferreyro RI, Sessions RB. Computed tomography of the major salivary glands. *AJR Am J Roentgenol*, 1982, 139: 547-554.
148. Becker M, Schroth G, Zbaren P, Delavelle J, Greiner R, Vock P, Allal A, Rufenacht DA, Terrier F. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *Radiographics*, 1997, 17: 5-26.

149. Shah GV. MR imaging of salivary glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2002, 10: 631-662.
150. Luyk NH, Doyle T, Ferguson MM. Recent trends in imaging the salivary glands. *Dentomaxillofac Radiol*, 1991, 20: 3-10.
151. Kalinowski M, Heverhagen JT, Rehberg E, Klose KJ, Wagner HJ. Comparative study of MR sialography and digital subtraction sialography for benign salivary gland disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23: 1485-1492.
152. Astreinidou E, Roesink J, Raaijmakers C, Bartels L, Witkamp T, Lagendijk J, Terhaard C. 3D MR sialography as a tool to investigate radiation-induced xerostomia: feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 1310-1319.
153. Wada A, Uchida N, Yokokawa M, Yoshizako T, Kitagaki H. Radiation-induced xerostomia: objective evaluation of salivary gland injury using MR sialography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30: 53-58.
154. Liem IH, Olmos RA, Balm AJ, Keus RB, van Tinteren H, Takes RP, Muller SH, Bruce AM, Hoefnagel CA, Hilgers FJ. Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumours. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 1485-1490.
155. Tenhunen M, Collan J, Kouri M, Kangasmaki A, Heikkonen J, Kairemo K, Makitie A, Joensuu H, Saarilahti K. Scintigraphy in prediction of the salivary gland

function after gland-sparing intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 2008, 87: 260-267.

156. Roesink JM, Moerland MA, Hoekstra A, Van Rijk PP, Terhaard CH. Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: a prospective study of dose-volume response relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 1451-1460.

157. Orsal E, Seven B, Keles M, Ayan AK, Cankaya E, Ozkan O. Assessment of salivary gland function in patients after successful kidney transplantation using (99m)Tc-pertechnetate salivary gland scintigraphy. *Hell J Nucl Med*, 2013, 16: 107-110.

158. Shimizu M, Ussmuller J, Hartwein J, Donath K. A comparative study of sonographic and histopathologic findings of tumorous lesions in the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 88: 723-737.

159. Zbaren P, Ducommun J. Diagnosis of salivary gland disease using ultrasound and sialography: a comparison. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1989, 14: 189-197.

160. Martinoli C, Giovagnorio F, Pretolesi F, Derchi LE. Identification of feeding arteries to establish the intra- or extraparotid location of jugulodigastric nodules: value of color doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175: 1357-1360.

161. Chandak R, Degwekar S, Bhowte RR, Motwani M, Banode P, Chandak M, Rawlani S. An evaluation of efficacy of ultrasonography in the diagnosis of head and neck swellings. *Dentomaxillofac Radiol*, 2011, 40: 213-221.
162. Dewes W, Gritzmann N, Hirschner A, Koischwitz D. High resolution small parts sonography (7.5 MHz) of the head and neck region. *Radiologe*, 1996, 36: 12-21.
163. Dost P, Kaiser S. Ultrasonographic biometry in salivary glands. *Ultrasound Med Biol*, 1997, 23: 1299-1303.
164. Brozzi F, Rago T, Bencivelli W, Bianchi F, Santini P, Vitti P, Pinchera A, Ceccarelli C. Salivary glands ultrasound examination after radioiodine-131 treatment for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36: 153-156.
165. Howlett DC. High resolution ultrasound assessment of the parotid gland. *Br J Radiol*, 2003, 76: 271-277.
166. Dost P. Ultrasonographic biometry in normal salivary glands. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1997, 254: 18-19.
167. Alyas F, Lewis K, Williams M, Moody AB, Wong KT, Ahuja AT, Howlett DC. Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound. *Br J Radiol*, 2005, 78: 362-369.

168. Bhatia KS, Rasalkar DD, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen HY, Ahuja AT. Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations. *Eur Radiol*, 2010, 20: 1958-1964.
169. Teymoortash A, Simolka N, Schrader C, Tiemann M, Werner JA. Lymphocyte subsets in irradiation-induced sialadenitis of the submandibular gland. *Histopathology*, 2005, 47: 493-500.
170. Grehn AL, Gustafsson H, Franzen L, Thornell LE, Henriksson R. Ultrastructural morphometry of parotid acinar cells following fractionated irradiation. *Oral Oncol*, 1997, 33: 23-28.
171. Li J, Shan Z, Ou G, Liu X, Zhang C, Baum BJ, Wang S. Structural and functional characteristics of irradiation damage to parotid glands in the miniature pig. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62: 1510-1516.
172. Konings AW, Faber H, Cotteleer F, Vissink A, Coppes RP. Secondary radiation damage as the main cause for unexpected volume effects: a histopathologic study of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 98-105.
173. Vissink A, s-Gravenmade EJ, Ligeon EE, Konings WT. A functional and chemical study of radiation effects on rat parotid and submandibular/sublingual glands. *Radiat Res*, 1990, 124: 259-265.

174. Stephens LC, King GK, Peters LJ, Ang KK, Schultheiss TE, Jardine JH. Acute and late radiation injury in rhesus monkey parotid glands. Evidence of interphase cell death. *Am J Pathol*, 1986, 124: 469-478.
175. Gupta PC, Nandakumar A. Oral cancer scene in India. *Oral Dis*, 1999, 5: 1-2.
176. Şengül E, Bağlam T, Çevik C, Şengül CA, Kara F, Karataş ZA, Kanlıkama M. Larenks kanserlerinde, servikal metastaz sıklığı ile tümöre ait faktörlerin ilişkisi ve bu olguların cerrahi tedavi sonuçları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2012, 3: 214-222.
177. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol*, 1999, 119: 847-851.
178. Heo MS, Lee SC, Lee SS, Choi HM, Choi SC, Park TW. Quantitative analysis of normal major salivary glands using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001, 92: 240-244.
179. Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 660-669.

180. Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, Deasy JO. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62: 1055-1069.
181. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49: 907-916.
182. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S58-63.
183. Bronstein AD, Nyberg DA, Schwartz AN, Shuman WP, Griffin BR. Increased salivary gland density on contrast-enhanced CT after head and neck radiation. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149: 1259-1263.
184. Nagler RM, Baum BJ, Fox PC. Effects of X irradiation on the function of rat salivary glands at 3 and 40 days. *Radiat Res*, 1993, 136: 392-396.
185. Valdes Olmos RA, Keus RB, Takes RP, van Tinteren H, Baris G, Hilgers FJ, Hoefnagel CA, Balm AJ. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. *Cancer*, 1994, 73: 2886-2893.

186. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y, El-Hariry IA, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 1360-1368.
187. McDonald S, Meyerowitz C, Smudzin T, Rubin P. Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29: 747-754.
188. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, Nill S, Wannemacher M, Debus J. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 175-184.
189. Ricchetti F, Wu B, McNutt T, Wong J, Forastiere A, Marur S, Starmer H, Sanguineti G. Volumetric change of selected organs at risk during IMRT for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 161-168.
190. Johari M, Rashid RJ, Jangjoo AG, Esmaeili F, Razavi HR, Reyhani Z, Khani AM, Moghadam MA. Sonographic Assessment of Parotid and Submandibular Glands in Patients Undergoing 3D Conformal Radiotherapy. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2016, 5: 127-135.

191. Cheng SC, Ying MT, Kwong DL, Wu VW. Sonographic appearance of parotid glands in patients treated with intensity-modulated radiotherapy or conventional radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37: 220-230.
192. Breeze J, Andi A, Williams MD, Howlett DC. The use of fine needle core biopsy under ultrasound guidance in the diagnosis of a parotid mass. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 47: 78-79.
193. Wan YL, Chan SC, Chen YL, Cheung YC, Lui KW, Wong HF, Hsueh C, See LC. Ultrasonography-guided core-needle biopsy of parotid gland masses. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25: 1608-1612.
194. Johari M, Rashid J, Ghasemi Jangjoo A, Esmaeili F, Razavi Dizaji H, Reyhani Z, Khani M, Moghadam M. Sonographic Assessment of Parotid and Submandibular Glands in Patients Undergoing 3D Conformal Radiotherapy. *Health Sciences*, 2016, 5: 127-135.
195. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BK, Chiu SK, Choi PH, Teo PM, Kwan WH, Chan AT. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4873-4879.
196. Howlett DC, Alyas F, Wong KT, Lewis K, Williams M, Moody AB, Ahuja AT. Sonographic assessment of the submandibular space. *Clin Radiol*, 2004, 59: 1070-1078.

197. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Hong L, Sripes PG, Shen J, Lee CC, Miller E, Kalnicki S, Garg MK. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 677-685.
198. Loo H, Fairfoul J, Chakrabarti A, Dean J, Benson R, Jefferies S, Burnet N. Tumour shrinkage and contour change during radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the TomoTherapy HiArt™ system. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23: 40-47.
199. Tomitaka E, Murakami R, Teshima K, Nomura T, Nakaguchi Y, Nakayama H, Kitajima M, Hirai T, Araki Y, Shinohara M, Yamashita Y. Longitudinal changes over 2 years in parotid glands of patients treated with preoperative 30-Gy irradiation for oral cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41: 503-507.
200. Yip C, Thomas C, Michaelidou A, James D, Lynn R, Lei M, Guerrero Urbano T. Co-registration of cone beam CT and planning CT in head and neck IMRT dose estimation: a feasible adaptive radiotherapy strategy. *Br J Radiol*, 2014, 87: 20130532.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU




T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

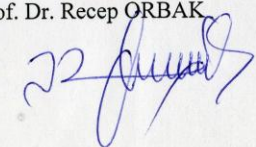
Oturum Tarihi: 21/09/ 2017
Oturum Sayısı: 11/ 2017

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. H. Murat AKGÜL Arş. Gör. Dt. Gözde DERİNDAĞ
Araştırmanın Açık Adı	<i>Baş Boyun Radyoterapisi Alan Hastalarda Submandibular Bezlerde Meydana Gelen Volumetrik Değişikliklerin İncelenmesi</i>
Karar No	65.
Alınan Karar	Prof. Dr. H. Murat AKGÜL yöneticiliğinde yürütülmekte olan ve Arş. Gör. Dt. Gözde DERİNDAĞ tarafından hazırlanan " <i>Baş Boyun Radyoterapisi Alan Hastalarda Submandibular Bezlerde Meydana Gelen Volumetrik Değişikliklerin İncelenmesi</i> " konulu Uzmanlık Tezinin Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla; kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oybirliği ile karar verildi.


Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ
Etik Kurul Başkanı


Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ


Prof. Dr. Recep ORBAK


Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

17.03.2017

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU
(GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ VE RIZASININ ALINMASI PROTOKOLÜ)



GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞI GÖSTEREN ANA ESASLAR

RADYOTERAPİ ALAN HASTALARDA SUBMANDİBULAR BEZLERDE MEYDANA GELEN VOLUMETRIK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Radyoterapi alımı öncesi ve sonrasında oral mukozadaki ve tükürük bezlerindeki değişikliklerin incelenmesiyle radyoterapi alımı öncesi ve sonrası farkların ortaya konması

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz veya onun görevlendireceği bir hekim/araştırmacı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. İnceleme sonucunda uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Klinik muayene ve ultrasonografik muayene

Radyoterapi alımı öncesi ve sonrasında 2. ay ve 6. ay - Klinik ve ultrasonografik muayenede karşılaşılabilecek herhangi bir risk yoktur.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep göstermeden aratmadan çekilebilirsiniz (ancak aratma zor durumda brakmamak için aratmadan çekileceimi önceden bildirmemin uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi kouluyla aratmacı tarafından aratma d tutulabilirsiniz.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük talep edilmeyecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Velisi

17.03.2017

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU

Ad - Soyad
Adres
Telefon
İmza

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Ad - Soyad
Adres
Telefon
İmza

Görüşme Tanığı:

Ad - Soyad
Adres
Telefon
İmza

Görev

ETİK KURUL ÜYESİ OLARAK İMZA

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Görev

EK-3. ANAMNEZ FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI HASTA ANAMNEZ FORMU

TARİH:

AD SOYAD:

TC / PROTOKOL NO:

YAŞ:

DOĞUM YERİ:

TELEFON:

SİSTEMİK HASTALIKLAR:

KULLANILAN İLAÇLAR:

ALERJİ / BULAŞICI HASTALIK:

RADYOTERAPİ ALIM TARİHİ:

RADYOTERAPİ ALIM SÜRESİ:

ALINAN RADYOTERAPİ DOZU:

EKSTRAORAL MUAYENE

Baş:

Yüz:

Deri:

Göz, Kulak, Burun:

Dudaklar:

İNTRAORAL MUAYENE

Halitosis:

Dudak Mukozası:

Yanak Mukozası:

Frenilum:

TME:

Paranasal Sinüsler:

Çiğneme Kasları:

Boyun Muayenesi:

Lenf Bezleri:

Sert ve Yumuşak Damak:

Ağız Tabanı:

Dil:

Gingiva:

TÜKÜRÜK BEZLERİ (Submandibular Tükürük Bezi)

Sağ

Boyutlar:

-Anterio-posterior uzunluk (D1):

-Superio-inferior uzunluk (D2):

-Lateral-medial uzunluk (D3):

Hacim (V):

Sertlik:

Ekojenite (Hiper-İzo-Hipoekoik):

Ekotekstür (Homo-Heterojenöz):

Kanlanma:

Marjin:

Sol

Boyutlar:

-Anterio-posterior uzunluk (D1):

-Superio-inferior uzunluk (D2):

-Lateral-medial uzunluk (D3):

Hacim (V):

Sertlik:

Ekojenite (Hiper-İzo-Hipoekoik):

Ekotekstür (Homo-Heterojenöz):

Kanlanma:

Marjin:

DİŞLER

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

X Noksan Diş

Ç Çürük Diş

AD Amalgam Dolgu

ED Estetik Dolgu

KT Kanal Tedavisi

G Gömülü Diş

K Kron

F Kırık Diş

TP Total Protez

PP Parsiyel Protez

DMF İNDEKSİ

Decay (Çürük):

Missing (Kayıp):

Filling (Dolgulu):

DMFS İNDEKSİ

Decay (Çürük Yüzey):

Missing (Kayıp Yüzey):

Filling (Dolgulu Yüzey):

EK-4. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Gözde DERİNDAG
Doğum Tarihi	13.10.1992
Doğum Yeri	Şanlıurfa
Medeni Hali	Bekar
Uyruğu	T.C.
Adres	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, 25240, Yakutiye/Erzurum
Tel	0 539 816 94 93
E-posta	gozderindag@gmail.com
Eğitim	
Lise	Aydın Süleyman Demirel Anadolu Lisesi (2010)
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2010-2015)
Uzmanlık	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı (2016-2019)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta (TIPDİL, 2014, 72.5) (YÖKDİL, 2018, 61.25)