

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA
RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN ORAL MUKOZİT TEDAVİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Yahyahan MEMİŞ

Trabzon - 2015

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA
RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN ORAL MUKOZİT TEDAVİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Yahyahan MEMİŞ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Zümrüt BAHAT

Trabzon - 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Baş boyun Kanserleri.....	3
2.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Klinik Bulgular, Tanı ve Evreleme.....	4
2.1.3. Tedavi ve Prognoz.....	10
2.2. Radyoterapi.....	10
2.3. Yan Etkiler.....	11
2.3.1. Mukozit.....	12
2.3.2. Oral Mukozitin Belirti ve Bulguları.....	12
2.3.3. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi.....	13
2.4. Glutamin.....	13
2.5. HMB (β -hidroksi β -metilbutirat).....	15
2.6. Arginin.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hasta özellikleri.....	16
3.2. Radyoterapi.....	16
3.3. Beslenme desteği.....	17
3.4. Hastaların değerlendirilmesi ve mukozit skorlaması.....	17
3.5. İstatistiksel Analiz.....	17

4. BULGULAR.....	18
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	18
4.2. Tedavi Toksisitesi.....	26
4.3. Tedaviye ara verme.....	50
4.4. Tedavi cevabı.....	52
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
7. TÜRKÇE ÖZET.....	65
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	66
9. KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CTV	Clinical Target Volume
EBV	Epstein-Barr Virus
GS	Genel Sağkalım
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMB	β -hidroksi β -metilbutirat
HPV	Human Papilloma Virus
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LBK	Lokal Bölgesel Kontrol
LK	Lokal Kontrol
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ONS	Oral Nutrisyonel Suplemanlar
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTV	Planning Target Volume
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	Simultane Integre Boost
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Nazofarenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması.....	4
Tablo 2.	Nazofarenks Kanserinde AJCC evre gruplaması.....	5
Tablo 3.	Orofarenks ve Hipofarenks Kanserlerinin AJCC TNM Sınıflandırması.....	6
Tablo 4.	Larenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması.....	7
Tablo 5.	Orofarenks, Hipofarenks ve Larenks kanserlerinde AJCC evre gruplaması..	9
Tablo 6.	RTOG mukozit derecelendirmesi.....	13
Tablo 7.	Hastaların demografik özellikleri.....	19
Tablo 8.	RT grubu ile RT + glutamin grubu hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 9.	RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 10.	RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 11.	Tüm hasta grubunda mukozit başlangıç zamanı.....	27
Tablo 12.	RT grubunda mukozit başlangıç zamanı.....	27
Tablo 13.	RT + glutamin grubunda mukozit başlangıç zamanı.....	28
Tablo 14.	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit başlangıç zamanı.....	28
Tablo 15.	Tüm hasta grubunda görülen mukozit dereceleri.....	29
Tablo 16.	RT grubunda görülen mukozit dereceleri.....	29
Tablo 17.	RT + glutamin grubunda görülen mukozit dereceleri.....	29
Tablo 18.	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda görülen mukozit dereceleri.....	30
Tablo 19.	RT grubu ile RT + glutamin grubunda mukozit başlangıç zamanı.....	31
Tablo 20.	RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit başlangıç zamanı.....	31
Tablo 21.	RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit	

	başlangıç zamanı.....	32
Tablo 22.	RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	32
Tablo 23.	RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	33
Tablo 24.	RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	34
Tablo 25.	RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	35
Tablo 26.	RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	35
Tablo 27.	RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	37
Tablo 28.	RT fraksiyon dozlarına göre mukozit başlangıç zamanı.....	37
Tablo 29.	RT fraksiyon dozlarına göre mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	38
Tablo 30.	RT fraksiyon dozlarına göre mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	38
Tablo 31.	SIB uygulama durumuna göre mukozit başlangıç zamanı.....	39
Tablo 32.	SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	39
Tablo 33.	SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	41
Tablo 34.	KT durumuna göre ortalama mukozit başlangıç zamanı.....	41
Tablo 35.	KT durumuna göre mukozit başlangıç zamanı.....	42
Tablo 36.	KT durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	42
Tablo 37.	KT durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	43
Tablo 38.	KT uygulanlarda RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit başlangıç zamanı.....	43
Tablo 39.	KT uygulanlarda RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit başlangıç zamanı.....	44
Tablo 40.	KT uygulanlarda RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit başlangıç zamanı.....	44
Tablo 41.	KT uygulanlarda RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit	

	derecelerinin dağılımı-1.....	44
Tablo 42.	KT uygulanlarda RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	45
Tablo 43.	KT uygulanlarda RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	45
Tablo 44.	KT uygulanlarda RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	45
Tablo 45.	KT uygulanlarda RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	46
Tablo 46.	KT uygulanlarda RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	46
Tablo 47.	RT uygulama şekline göre ortalama mukozit başlangıç zamanı.....	46
Tablo 48.	RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit başlangıç zamanı.....	49
Tablo 49.	RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit derecelerinin dağılımı-1.....	49
Tablo 50.	RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit derecelerinin dağılımı-2.....	50
Tablo 51.	Tedavi gruplarına göre tedaviye ara verme.....	50
Tablo 52.	Tedaviye ara verme günü ve toplam tedavi süresi.....	51
Tablo 53.	Tedavi gruplarına göre tedavi cevapları.....	52
Tablo 54.	RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullanan hastalarda tedavi cevabı karşılaştırılması.....	53
Tablo 55.	RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullanan hastalarda lokal bölgesel kontrol karşılaştırılması	53

ONAY

‘Baş boyun kanserli hastalarda Radyoterapi’ye bağlı gelişen oral mukozit tedavisinin retrospektif değerlendirmesi’ isimli çalışmamızın, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu’nun 23.06.2014 tarih ve 24237859-498 sayılı ve Karar no: 05 kararı ile Yrd. Doç. Dr. Zümrüt BAHAT denetiminde Arş. Gör. Dr. Yahyahan MEMİŞ tarafından tez olarak çalışılması uygun görölmüŐtür.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada yıllık olarak ortalama 600.000 kişi baş boyun kanseri tanısı alıp bu hastaların yaklaşık üçte ikisi lokal ileri evrede başvurmaktadır (1).

Radyoterapi (RT)'nin baş boyun kanserlerinin çoğunda tüm evrelerde tedavi yöntemi olarak önemli rolü vardır. Erken evrelerde tek başına uygulanabileceği gibi, ileri evrelerde cerrahi, kemoterapi (KT) gibi diğer tedavilerle kombine olarak kullanılmaktadır. Küratif tedavi şansının olmadığı vakalarda ise palyatif olarak kitleyi küçültmek, ağrıyı azaltmak gibi amaçlar için uygulanmaktadır. Uygulanan RT'nin önemli yan etkileri de olabilmektedir. Baş ve boyunda bulunan birçok organın radyasyondan etkilenmesi nedeniyle fonksiyonlarında ortaya çıkan bozukluklar radyasyonun yan etkilerini oluşturur (2). Baş boyun bölgesine uygulanan RT'nin mukozit, kserostomi (ağız kuruluğu), disfaji gibi akut ve osteoradyonekroz, geç kserostomi gibi kronik yan etkileri mevcuttur (3-5).

Oral mukozit, baş boyun kanserli hastalarda RT'nin, hastaların tedaviye devamını da etkileyen, önemli bir doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Oral mukozit, mukozadaki epitel hücrelerinin akut inflamasyonudur ve oral eritematöz lezyonlar, ödem, ülserasyon ve ağrı ile karakterize olmaktadır (6). RT alan tüm baş boyun kanserli hastaların yaklaşık %80'inde oral mukozit gelişebilmektedir (7).

RT alan baş boyun kanserli hastalarda oral mukozit ile beraber özefajitin yol açtığı disfaji oral alımda ve dolayısıyla beslenmede ciddi sorunlara neden olmaktadır. Özellikle katı gıdaları almakta sorun yaşayan bu hastaların yaşam kalitesi ve tedaviye devamları açısından beslenme solüsyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu solüsyonların bazıları içeriklerinde yer alan aminoasitler nedeni ile hastadaki kalori ihtiyacını karşılamakla birlikte mukozitin şiddetini de azaltabilmektedir (8, 9).

Oral mukozitin tedavisinde; glutamin, HMB (β -hidroksi β -metilbutirat)/Arjinin/ Glutamin veya semptomatik yaklaşım; RT merkezlerinin tercihine göre kullanılmakta olup kullanılan ajanların mukozal ve submukozal patolojik değişimleri anlamlı ölçüde geriletebileceği belirtilmektedir (10-13).

Çalışmamızda, baş-boyun kanseri tanısı ile bölümümüzde RT uygulanmış hastalarda, tedavi uyumu ve yapılan RT'ye bağlı gelişen oral mukozitin tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerinin; retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş-boyun Kanseri

Oral kavite, tükürük bezleri, nazal kavite, paranasal sinüsler, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve boyun lenf nodlarından kaynaklanan kanserler ile tiroid kanseri baş boyun kanserlerini oluşturmaktadır (14, 15).

2.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Baş boyun kanserleri birçok faktörün etkisiyle meydana gelmektedir ve tüm kanserlerin yaklaşık %10'unu oluştururlar (16).

Baş boyun kanserleri tüm dünyada 10. sıklıkta görülür (17). Erkeklerde kadınlardan daha çok görülen bu kanserlerin insidansı yaşla artar ve coğrafik dağılım farklılığı gösterir. Örneğin nazofarenks kanserleri Güney Çin'de, oral kavite ve larenks kanserleri ise Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da daha sık görülür (18).

Baş boyun kanserlerinin en sık görülme yaşı 50-70 yaşları arasındadır (19). Baş boyun kanserlerinin %85-95'i yassı epitel hücreli (epidermoid) kanserdir (20-22).

Etiyolojide rol oynayan en önemli risk faktörü tütün ve alkol kullanımıdır. Hastaların yaklaşık %75'inin öyküsünde tütün ve alkol kullanımı vardır ve etkileri ikisinin birlikte kullanımında artar (11).

Diğer önemli etiyolojik faktörler arasında virüsler (özellikle EBV ve HPV), genetik yatkınlık, radyasyona maruz kalma, güneş ışınları, beslenme bozuklukları ve vitamin yetmezlikleri sayılabilir.

Kötü beslenme, özellikle kadınlarda demir eksikliği anemisi de diğer bazı etkenlerdendir (23-26).

2.1.2. Klinik Bulgular, Tanı ve Evreleme

Klinik bulgular primer tümör bölgesine göre değişmektedir. En sık rastlanan semptomlar boyunda kitle, iyileşmeyen mukozal ülserler, ağrı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve kronik öksürüktür (27).

Baş boyun kanserlerinin en sık ortaya çıkış şekli boyunda ağrısız lenf nodudur (28). Bu nedenle fizik muayene baş boyun kanserlerinde çok önemlidir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri, özellikle lokal invazyonun derecesini, bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, uzak metastazların ve ikinci bir primer tümörün varlığını değerlendirmek için kullanılır. En sık metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer ve kemiktir (27).

Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi kesin tanı biyopsi ile konulur. Evreleme için genellikle Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin tümör, lenf bezi, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır (Tablo 1, 2, 3, 4, 5) (29).

Tablo 1. Nazofarenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması (29)

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör nazofarenkse sınırlı veya parafaringeal uzanım olmaksızın orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanmış
T2	Parafaringeal uzanımı olan tümör (parafaringeal uzanım tümörün posterolateral infiltrasyonunu göstermektedir)
T3	Tümör kafa tabanındaki kemik yapılara ve/veya paranasal sinüse uzanmış
T4	Tümör intrakranial uzanımı ve/veya kranial sinir, hipofarenks, orbita tutulumu veya infratemporal fossa/mastikatör alana uzanmış

Tablo 1. Nazofarenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması (29) (Devam)

Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Unilateral en geniş çapı ≤ 6 cm supraklaviküler fossa üzeri servikal lenf nodları ve/veya unilateral/bilateral en büyük çapı ≤ 6 cm retrofarengeal lenf nodları (orta hat lenf nodları ipsilateral kabul edilir)
N2	Bilateral en büyük çapı ≤ 6 cm supraklaviküler fossa üzeri servikal lenf nodları
N3	En büyük çapı >6 cm lenf nodları ve/veya supraklaviküler fossa tutulumu
N3a	En büyük çapı >6 cm lenf nodları
N3b	Supraklaviküler fossa tutulumu
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2. Nazofarenks Kanserinde AJCC evre gruplaması (29)

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
Evre III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-1-2	M0
Evre IVA	T4	N0-1-2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 3. Orofarenks ve Hipofarenks Kanserlerinin AJCC TNM Sınıflandırması (29)

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
Orofarenks	
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 4 cm'den büyük veya epiglotun lingual yüzeyine yayılmış tümör
T4a	Tümör larenkse, dilin ekstrensek kaslarına, medial pterigoide, sert damağa veya mandibulaya yayılmış
T4b	Tümör lateral pterigoid kasa, pterigoid düzleme, lateral nazofarenkse veya kafa tabanına invaze ya da karotis arter kılıfına yayılmış
Hipofarenks	
T1	Tümör hipofarenksin bir tarafına sınırlı ve/veya en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör
T2	Tümör hipofarenksin birden fazla alt bölgesine veya çevre dokuya invaze ya da hemilarenks fiksasyonu olmadan en büyük boyutu 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük,
T3	Tümör 4 cm'den büyük veya hemilarenkste fiksasyon veya özefagusa yayılmış
T4a	Tümör tiroid/krikoid kartilaja, hyoid kemiğe, tiroid bezine veya santral yumuşak dokulara yayılmış
T4b	Tümör prevertebral fasyaya, karotid arter kılıfına veya mediastinal yapılara yayılmış

Tablo 3. Orofarenks ve Hipofarenks Kanserlerinin AJCC TNM Sınıflandırması (29)
(Devam)

Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	En büyük çapı ≤ 3 cm tek ipsilateral lenf nodunda metastaz
N2a	Tek ipsilateral lenf nodunda 3 cm'den büyük ancak 6 cm'den büyük olmayan metastaz
N2b	Multiple ipsilateral 6 cm'den büyük olmayan lenf nodu metastazı
N2c	Bilateral ya da kontralateral lenf nodlarında 6 cm'den büyük olmayan metastaz
N3	En büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. Larenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması (29)

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
Supraglottik	
T1	Tümör supraglottik bölgenin bir tarafına sınırlı vokal kord hareketleri normal
T2	Larenkste fiksasyon olmadan supraglottis/glottisin bir tarafında mukozaya yayılmış veya supraglottis dışına (örn: dil kökü mukozası, vallekula, priform sinüsün medial duvarı) yayılmış tümör
T3	Larenkste sınırlı tümör ve vokal kord fikse ve/veya postkrikoid alan, preepiglottik alan, paraglottik alan ve/veya tiroid kartilajının iç korteksi tutulmuş

Tablo 4. Larenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması (29) (Devam-1)

Primer tümör (T)	
Supraglottik	
T4a	Tiroid kartilajına ve/veya larenks dışındaki dokulara (trakea, dilin derin ekstrinsik kaslarını da içeren boyun yumuşak dokuları, strap kaslar, tiroid veya özefagus) yayılmış tümör
T4b	Tümör prevertebral alana, karotid arter kılıfına veya mediastinal yapılara yayılmış
Glottik	
T1	Normal vokal kord hareketleri ile birlikte vokal kordlara sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör
T1a	Tümör bir vokal kordu tutmuş
T1b	Tümör her iki vokal kordu tutmuş
T2	Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmış ve/veya vokal kord hareketleri bozulmuş
T3	Larenkste sınırlı tümör ve vokal kord fikse ve/veya paraglottik alan ve/veya tiroid kartilajının iç korteksine invazyon
T4a	Tiroid kartilajına ve/veya larenks dışındaki dokulara (trakea, dilin derin ekstrinsik kaslarını da içeren boyun yumuşak dokuları, strap kaslar, tiroid veya özefagus) yayılmış tümör
T4b	Prevertebral alana, karotid arter kılıfına veya mediastinal yapılara yayılmış
Subglottik	
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Tümör vokal kordlara uzanmış ve normal veya bozulmuş vokal kord hareketi
T3	Larenkste sınırlı tümör ve vokal kord fikse
T4a	Tümör krikoid veya tiroid kartilajı ve/veya larenks dışındaki dokulara (trakea, dilin derin ekstrinsik kaslarını da içeren boyun yumuşak dokuları, strap kaslar, tiroid veya özefagus) yayılmış
T4b	Tümör prevertebral alana, karotid arter kılıfına veya mediastinal yapılara yayılmış

Tablo 4. Larenks Kanserinin AJCC TNM Sınıflandırması (29) (Devam-2)

Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	En büyük çapı ≤ 3 cm tek ipsilateral lenf nodunda metastaz
N2a	Tek ipsilateral lenf nodunda 3 cm'den büyük ancak ≤ 6 cm metastaz
N2b	Multiple ipsilateral ≤ 6 cm lenf nodu metastazı
N2c	Bilateral ya da kontralateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz
N3	En büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. Orofarenks, Hipofarenks ve Larenks kanserlerinde AJCC evre gruplaması (19)

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
Evre IVA	T1-2-3	N2	M0
	T4a	N0-1-2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.3. Tedavi ve Prognoz

Hastaların yaklaşık %30-40'ında erken evre hastalık (evre I veya II) mevcuttur. Bu hastalarda primer cerrahi veya küratif RT gibi tek bir tedavi modalitesi genellikle yeterli olmaktadır ve prognoz genellikle iyidir. Beş yıllık sağkalım %70-90 civarındadır.

Lokorejyonel ileri hastalıkta (evre III, evre IVa veya IVb) ise genellikle cerrahi, RT ve/veya KT'den oluşan kombine tedaviler uygulanır (27, 30). Eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) lokorejyonel ileri evre baş boyun kanserlerinde definitif tedavi olarak uygulanmaktadır (31). Kombinasyon tedavisine rağmen lokal veya uzak nüks ciddi bir sorun olarak durmaktadır. Beş yıllık sağkalım %30-60 civarındadır (27, 30). Nazofarenks kanserinde ise, tümörün anatomik yerleşimi ve lenf nodu bölgesi gibi cerrahi yapılmasını zorlaştıran faktörler nedeniyle RT primer tedavi yöntemidir (14).

Kurtarma cerrahisi ve/veya ikinci seri RT, lokal nüks gelişen hastalarda yarar sağlayabilir. Bu hastalarda genellikle sağkalım kötüdür. Metastatik hastaların çoğunda palyatif KT ve/veya destek tedavisi en uygun yaklaşımdır (30). Cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan baş boyun kanserli hastalara organ koruyucu olarak KRT verilmelidir (32).

Baş boyun kanserlerinde major ve minör olarak sınıflanabilecek kötü prognostik faktörler mevcuttur ve bunlar aynı zamanda cerrahi sonrası KRT endikasyonlarını oluşturmaktadır. Major risk faktörleri cerrahi sınır pozitifliği ve ekstrakapsüler nodal yayılım iken minör risk faktörleri ileri evre tümör (pT3, pT4), N2 ve N3 pozitifliği, IV. ve V. lenf nodu istasyonlarının tutulumu ve vasküler embolizm olarak sayılabilir (33).

2.2. Radyoterapi

RT, baş boyun kanserlerinin hemen hemen bütün evrelerinde önemli rolü olan bir tedavi yöntemidir. Kanserın erken evrelerinde tek başına bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği gibi daha ilerlemiş vakalarda cerrahi, KT gibi diğer tedavilerle birlikte uygulanmaktadır. Küratif tedavi şansını kaybeden çok ilerlemiş vakalarda ise palyatif amaçlı uygulanmaktadır (2). Anatomik yerleşimi, erken tutulan ve cerrahi olarak ulaşılması güç olan retrofaringeal lenf nodları tutulumu nedeniyle nazofarenks kanserinde öncelikli tedavi RT'dir (14, 34, 35).

RT'nin tek başına uygulandığı olgularda, hastalığın lokal veya bölgesel olarak nüks etmesi halinde, cerrahi yaklaşımlar ile kurtarma tedavilerinin uygulanması genellikle mümkün olmaktadır (36).

Postoperatif RT'de ise amaç lokal hastalık bölgesinde, bölgesel lenf nodlarında ve cerrahi sonrası rezidü kalan kitlede tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasıdır. Postoperatif RT lokal bölgesel hastalık riskini azaltmasına karşın uzak metastaz riskini azaltmaz (37).

Eş zamanlı KRT, cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında, inoperabl hastalıkta ve organ koruyucu tedavinin planlandığı baş boyun kanseri tedavisinde altın standarttır (38). KRT'de amaç radyasyonun sitotoksik etkisini güçlendirerek radyoduyarlılığı, mikrometastazların kontrolü ile lokal ve sistemik etkinliği artırmaktır (39). Lokal ileri baş boyun kanserinde KRT'nin tek başına RT'ye göre sağkalım ve lokal kontrol (LK) avantajı sağladığı gösterilmiştir. KRT'de en sık kullanılan ajanlar Cisplatin, 5-FU olmakla birlikte Cetuximab da kullanılmaktadır. Kombine tedaviler arasında en fazla yarar platin bazlı tedavilerde görülmektedir (30, 40).

Baş boyun kanseri gibi radyoduyarlı tümörlerde RT sırasında tedaviye verilen aranın ve tedaviye başlama zamanındaki gecikmenin genel sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir ve RT dozu, toplam RT süresi, RT tekniği gibi faktörler tümör kontrolü üzerinde etkisi olan tedaviyle ilişkili faktörlerdir (41, 42).

2.3. Yan Etkiler

Baş boyun kanserlerinde tümörün ve lenf nodlarının kritik yapılara anatomik yakınlığı nedeniyle RT hedef alanları içinde yüksek dozlara çıkıldığında radyasyona bağlı toksisite riski artmaktadır (43). Baş boyun RT'si esnasında en sık görülen akut yan etkiler oral mukozit, tat değişiklikleri, dermatit, ağız kuruluğu, disfaji ve halsizliktir. Bunların ağız kuruluğu dışındaki önemli bir kısmı geçicidir ve genellikle tedaviden haftalar veya aylar sonra düzelmektedir. Bu akut toksisiteler özellikle hiperfraksiyone RT uygulamalarında ve eş zamanlı KT ile artış göstermektedir (44).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)'nin ise tedavi ile ilişkili toksisiteler üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde ağız kuruluğu ve yutma gücünü azalttığına dair çok sayıda yayın bulunmasına rağmen oral mukoziti azalttığına dair çalışmalar az sayıdadır (45).

2.3.1. Mukozit

Mukozit, hastalarda KT ve RT uygulaması sonrası en sık görülen ve en ciddi yan etkilerden birisi olup tedaviye bağlı akut toksisiteler arasında çok önemli bir yer tutar. Mukozitte ağrı yanında birtakım başka sorunlar da önemlidir. Konuşma ve iletişimin güçleşmesi, depresyona eğilimin olması bunlardan sayılabilir. Mukozit hastanın rahatını, beslenmesini, iletişimini kısacası yaşam kalitesini bozan, tedavisinin zamanında devam etmesini engelleyen ve dolayısıyla sağ kalımı etkileyen önemli bir klinik sorundur (46).

KT'ye bağlı olarak gelişen oral mukozit çoğunlukla tedavinin başlangıcından itibaren 3-12. günlerde başlarken; RT'ye bağlı olarak gelişen oral mukozit 3-12. haftalarda başlar ve KT'ye bağlı gelişen oral mukozitten daha ciddi seyredir. RT ile eş zamanlı KT uygulanan hastalarda ise oral mukozit daha erken dönemde başlar, daha ciddi seyredir ve daha geç iyileşir. Son yıllarda baş boyun kanseri tedavisinde eş zamanlı KRT'nin etkinliğinin gösterildiği çalışmalarda oral mukozit çok önemli bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

KT'ye bağlı oral mukozit genellikle non-keratinize mukoza ile sınırlıdır ve en sık yumuşak damak, ağız tabanı ve yanak mukozasında görülürken, RT'ye bağlı mukozit RT sahası içindeki dokuları etkiler (47).

Oral mukozitin meydana gelmesinde direk olarak veya dolaylı yoldan etkili olan birçok faktör vardır. Direk olarak etkili faktörler arasında kemoterapötik ilaçlar, RT fraksiyon ve total dozu, tedavi volümü, yaş, cinsiyet, beslenme durumu, ağız hijyeni, tedavi süresince oral bakım ile tükürük salgısının miktarı ve kalitesi sayılabilir. Dolaylı yoldan etkili faktörler olarak ise kemik iliği ve immün sistemin baskılanması, azalmış sekretuar Ig A ve enfeksiyonlar belirtilebilir (48).

2.3.2. Oral Mukozitin Belirti ve Bulguları

Oral mukozit karakteristik olarak eritematöz, fokal ya da diffüz ülseratif lezyonlar şeklinde görülmektedir. Oral mukozitte görülen değişiklikler; eritem, kızarıklık, ödem, yer yer beyaz alanlar, renksiz lezyonlar ve ülserlerdir. Oral mukoza yüzeyinde kuru alanlar mevcuttur. Tedavi edilmemiş olgularda ağızda kötü koku ve dişlerde renk değişiklikleri olur (49).

Radyoterapi Onkoloji Çalışma Grubu (RTOG) mukozit şiddetini 0'dan 4'e kadar derecelendirmiştir (50, 51).

Tablo 6. RTOG mukozit derecelendirmesi (50, 51)

Grad 0	Mukozit yok
Grad 1	Analjezik gerektirmeyen hafif ağrı,
Grad 2	İnflamasyon oluşturan, analjezik gerektiren mukozit,
Grad 3	Yaygın fibrinöz mukozit, narkotik gerektiren yoğun ağrı,
Grad 4	Ülserasyon, kanama veya nekroz.

2.3.3. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi

Mukozitten korunmada ağız hijyeninin sağlanması, destek bakım, ağız sağlığının periyodik kontrolü ve hasta eğitimi en önemli unsurlardır. Düzenli ağız bakımı yapılması mukozitin önlenmesindeki en temel ve etkili prensiptir. Temel bakım dışında mukozitten korunmak için pek çok ilaç veya doğal madde kullanılmıştır (52, 53). Uygun tedavi ve bakımın mukozite bağlı sorunları ve morbiditeyi azalttığı görülmektedir (54).

Oral nütrisyonel süplemanlar (ONS), normal gıdalara ek olarak gereksinimi olan kişilerde bazı tıbbi amaçlar için kullanılan, belirli nütrientleri içeren destek ürünlerdir. Bu ürünler genel olarak sıvı olmakla birlikte toz, granül gibi başka formları da olabilir. Sağlıklı insanlar için vücut fonksiyonlarında gerekli olan protein, karbonhidrat, yağ ve elektrolitleri içeren standart ONS formülleri bulunduğu gibi hastalığa ve klinik duruma özel kullanılabilen immün sistemi düzenleyen (immünmodulator), düşük, yüksek ve normal enerjili formüller gibi pek çok ONS çeşidi bulunmaktadır.

Baş boyun bölgesine yönelik RT’de ve gastrointestinal RT uygulaması sırasında diyet danışmanlığı ve ONS desteği sağlanması, kilo kaybı ve tedaviye bağlı toksisiteyi azalttığı gibi RT’ye ara verilmesini de önlemekte ve endikasyonu bulunmaktadır (55).

2.4. Glutamin

Glutamin, vücuttaki en yaygın aminoasittir ve birçok metabolik fonksiyonda görev alır (56). Glutamin hızlı bölünen hücrelerde nükleotid sentezi için gerekli olan bir aminoasittir. Glutamin ayrıca mukozalarda ve deride yara iyileşmesinde önemli rolü olan fibroblast, lenfosit, enterositler için ve hızla büyüyen tümörler için gereklidir (57).

Vücuttaki bir çok doku glutamin sentezleyebildiği için metabolizmanın normal olduğu durumlarda esansiyel olmayan bir amino asit olarak kabul edilir. Katabolizma ve

negatif nitrojen dengesiyle karakterize akut hasar durumlarında ise şarta bağlı esansiyel hale geçer ve dışardan alınması gerekebilir, çünkü bu durumlarda kullanım hızı sentez hızından daha fazladır (58).

Kanser gibi hiperkatabolik durumlarda iskelet kası önemli miktarda glutamini amino asit havuzundaki eksilmeyi tamamlamak için yıkım yoluyla sağlar ama bu eksiklik sentez yoluyla hiçbir zaman tam olarak giderilemez. Stres durumlarındaki bu azalma asit-baz dengesinde, immun fonksiyonda, epitel bütünlüğünde bozulmaya ve bağırsaklardan bakteriyel translokasyonun kolaylaşmasına neden olur (59).

Glutaminin normal dokulardaki oksidatif hasara karşı koruma fonksiyonu da vardır. Glutamin deplesyonu gibi durumlar radyasyon toleransında azalmaya neden olabilir. Glutamin deplesyonu oluşunca, glutamin metabolizmasında üretilen bir ürün olan glutatyon da deplese olur ve RT ve/veya KT ile oluşan doku hasarının büyüklüğü artabilir (10, 60, 61).

Aminoasitlerin ve vitaminlerin nütrisyonel desteği immun sistemde olumlu değişikliklere neden olur. Glutamin immun sistem desteği için iyi bir alternatif olarak görünmektedir (62). Beslenmeye glutamin eklenmesinin bazı gastrointestinal rahatsızlıklarda, yara iyileşmesinde, yeni doğan hastalarında, HIV/AIDS hastalarında, sporcuların bağışıklık sistemini geliştirmede yarar sağlayabileceği ve kemik iliği nakli, KT ve radyasyon ile ilişkili komplikasyonları engelleyebileceği düşünülmektedir (63).

Destek amaçlı glutamin enteral veya parenteral yolla verilmelidir (61, 64, 65). Toz olarak kullanılabilen glutamin iyi bir destek ürünüdür, iyi emilir ve iyi tolere edilir. Toz glutamin herhangi bir içecek ya da yumuşak/nemli gıda içine karıştırılmış ya da su içinde çözülmüş bir şekilde kullanılabilir. Günlük oral glutamin dozları enterosit temasını arttırmak için gün içerisinde bölünerek verilir ve sulu bir ortam içinde glutaminin düşük stabilitesini önlemek için, diğer aminoasitler (alanin veya glisin) ile bağlanarak besin karışımının bir bileşeni haline getirilmiştir (66).

Ratlarla yapılan çalışmalarda, glutaminin radyasyona bağlı bağırsak mukoza hasarının şiddetini azalttığı gösterilmiştir (67). Huang ve ark. (12) baş boyun kanseri nedeni ile RT uygulanan hastalarla yaptığı çalışmada günlük 16 mg glutaminin oral mukozitin şiddetini ve süresini azalttığı saptanmıştır.

2.5. HMB (β -hidroksi β -metilbutirat)

HMB esansiyel dallı zincirli bir aminoasit olan lösin metabolitidir (68). İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda HMB'nin protein sentezini arttırdığı, protein yıkımını ise azalttığı gösterilmiştir (69).

HMB'nin tek başına ya da diğer aminoasitlerle birlikte kullanımının, yaşlı bireylerde, AIDS hastalarında ve ileri evre kanser hastalarında meydana gelen yağsız vücut kitlesi kaybını önemli ölçüde azalttığı ve birey sağlığı üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (70-75).

HMB'nin arginin ve glutamin ile kombine şekilde kullanılması sonucunda, deneysel yara iyileşmesi modellerinde kollajen depolanmasında artış olduğu bulunmuştur (76).

2.6. Arginin

Arginin kanser ve travma gibi stres durumlarında ihtiyacı artan, vücutta birçok metabolik yolda rolü olan durumsal esansiyel bir aminoasittir (77). Arginin özellikle posttravmatik durumlarda esansiyel hale gelir (78).

Argininin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Arginin başta lenfositler olmak üzere birçok hücrenin gelişmesinde esansiyeldir (79). Yine arginin metabolizmasından elde edilen poliaminler hücre proliferasyonunda görev almaktadır (8).

Yanığı olan ratlarda yapılan bir çalışmada argininin, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azalttığı ve antiinflamatuvar etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (80).

Argininin RT alan dokular üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. RT'ye maruz kalan dokuda inflamasyon gelişmekte ve radyasyonun doku üzerindeki hasarından da bu inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (81-86). Terapötik dozlarda kullanılan argininin ile akut inflamatuvar yanıtı azalttığı ve onarımı başlattığı gösterilmiştir (87-89).

Başka bir çalışmada ise baş boyun kanserli hastalarda cerrahi sonrasında enteral arginin desteğiyle kilo kaybının durdurulduğu ve komplikasyon oranlarının azaltıldığı bildirilmiştir. 3 ay süren arginin ve glutamin desteğiyle cerrahi sonrası RT alan baş boyun kanserli hastaların serum protein düzeyinin artırıldığı ve oral mukozit oranlarının düştüğü belirtilmiştir (90).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri

Bu çalışmada Kasım 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif tedavi gören 30 baş boyun kanseri tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Bu hastaların tümör yerleşimleri incelendiğinde; 10'u nazofarenks kanseri, 7'si larenks kanseri, 6'sı dil kanseri, 3'ü hipofarenks kanseri, 1'i parotis kanseri, 1'i tonsil kanseri, 1'i ağız tabanı kanseri ve 1'i maksiller sinüs kanseri olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 1 nazofarenks ve 1 larenks hastasının nüks hastalık olduğu belirlenmiştir. Çalışma, fakültemiz bünyesinde bulunan Etik Kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Radyoterapi

Tüm hastaların RT'si CT simülatör ile 3 boyutlu bilgisayarlı planlama sistemi kullanılarak planlanmıştır. Hastaların tamamına günlük 2 Gray (Gy) veya 2,12 Gy fraksiyon dozları ile toplamda ortalama 66,27 Gy (60-72) RT, IMRT tekniği ile yapılmıştır. 13 hastada (%43,3) simültane integre boost (SIB) tekniği ile RT tedavisi uygulanmıştır. RT dozları alt gruplara ayrıldığında; 7 hastada 60 Gy, 11 hastada 66 Gy, 11 hastada 70 Gy ve 1 hastada 72 Gy olarak uygulanmıştır. Tümör yerleşimine göre RT dozlarına bakıldığında; nazofarenks kanserli 1 hastada 72 Gy, 8 hastada 70 Gy ve 1 hastada 66 Gy RT uygulanmıştır. Tüm nazofarenks hastalarına eş zamanlı KT uygulanmıştır. Larenks kanseri tanılı hastaların tamamına 66 Gy RT uygulanmıştır. 1 hasta dışında hepsine eş zamanlı KT verilmiştir. Dil kanseri tanılı 3 hastaya 60 Gy, 2 hastaya 66 Gy ve 1 hastaya 70 Gy RT uygulanmıştır. Sadece 1 hastaya eş zamanlı KT uygulanmıştır. RT, 17 hastaya postoperatif ve 13 hastaya radikal tedavi olarak uygulanmıştır. Palyatif RT uygulanan hasta olmamıştır.

RT sahası olarak tüm hastalarda primer tümör bölgesi ve boyun lenfatikleri tedavi alanına dahil edilmiştir. Gros Tümör Volümü (GTV); klinik ve/veya radyolojik gros

hastalık, Klinik Hedef Volüm (CTV) 1; GTV + 0.5-1 cm, CTV2; yüksek riskli bölge (tutulu boyun), CTV3; elektif boyun olarak belirlenmiştir. Planlanan Hedef Volüm (PTV) 66-70, 60, 54 belirlenirken CTV1, CTV2 ve CTV3'e 0.5 cm marj verilmiştir.

KT; haftalık 40 mg/m²'den Cisplatin olarak verilmiştir. KT tedavisi, performans statüsü düşük olan veya böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise 30 mg/m²'den verilmiştir. Eş zamanlı KT 21 hastaya uygulanmış olup 9 hasta eş zamanlı KT almamıştır.

3.3. Beslenme desteği

RT grubu dışında destek ürünü kullanan tüm hastalar RT'nin 1. gününden başlayarak son günü dahil olmak üzere destek ürünü kullanmışlardır. Glutamin alan 10 hasta RT'nin başlangıcından bitimine kadar günlük 30 gr. toz oral glutamin kullanmışlardır. Glutamin/Arginin/HMB kombinasyonu alan 10 hasta da oral yolla günlük 14,8 gr. glutamin, 14,8 gr. arginin, 2,6 gr. HMB içeren toz ürün kullanmışlardır.

3.4. Hastaların değerlendirilmesi ve mukozit skorlaması

Tüm hastaların tedavi esnasında yapılan haftalık kontrolleri ve semptom sorgulamasıyla birlikte toksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Tüm hastaların tedavi başlangıcında ağız hijyeni kontrolleri yapılmış olup çalışmaya dahil edilen hastalardan ağız hijyeni bozuk olan hiçbir hasta görülmemiştir. Oral mukozit değerlendirmesi RTOG akut mukozit derecelendirme sistemi kullanılarak yapılmıştır (50, 51).

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, frekans) kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Değişkenlerin dağılımı incelendikten sonra parametrik-interval veriler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi student-t testi veya Paired t testi, non-parametrik-interval veriler Mann Whitney U testi veya Wilcoxon testi, ordinal/nominal veriler ki-kare (veya daha küçük numuneler için Fisher's exact testi) veya McNemar testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 13 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmadaki hastaların 20'si erkek, 10'u kadındır. Ortalama yaş 54,5 (19-76) olarak tespit edilmiştir.

Hastaların 10'u (%33,3) nazofarenks CA, 6'sı (%20) dil CA, 7'si (%23,3) larenks CA, 3'ü (%10) hipofarenks CA ve 4'ü (%13,3) de diğer baş boyun kanseri tanısı almıştır. Evrelere göre bakıldığında; 8 hasta (%26,7) evre II, 8 hasta (%26,7) evre III, 12 hasta (%40) evre IV ve 2 hasta (%6,7) nüks olarak tespit edilmiştir.

9 hastaya (%30) yalnız RT uygulanmışken 21 hastaya (%70) RT ile eşzamanlı KT tedavisi uygulanmıştır. Ortalama RT dozu 66,27 (60-72) Gy'dir.

RT tedavisi 19 hastaya (%63,3) 2 Gy fraksiyonlar ile uygulanırken 11 hastaya (%36,7) ise 2,12 Gy fraksiyonlar ile uygulanmıştır. RT tedavisi 13 hastaya (%43,3) SIB tekniği ile uygulanmıştır.

Hastaların 10'u (%33,3) RT grubu olarak değerlendirilirken 10 hasta (%33,3) RT + glutamin ve 10 hasta (%33,3) RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu olarak değerlendirilmiştir.

Tedavinin herhangi bir aşamasında mukozit gelişen hastalara opioid, non-opioid analjezikler ve buna ilave olarak mikostatin, lidokain, antihistaminik, deksametazon ve magnezyum sülfat içeren solüsyonlar kullanılmıştır.

RT grubunda mukozit gelişen hastaların bir kısmında da bahsedilen tedavilere ek olarak glutamin, arginin ve HMB içeren destek ürünleri de kullanılmıştır.

RT tedavisi tamamlandıktan 1 ay sonra yapılan hasta kontrollerinde mukozitin tüm hasta gruplarında uygulanan tedavilere tam cevap verdiği gözlenmiştir.

Hasta özellikleri tablo 7. de özetlenmiştir.

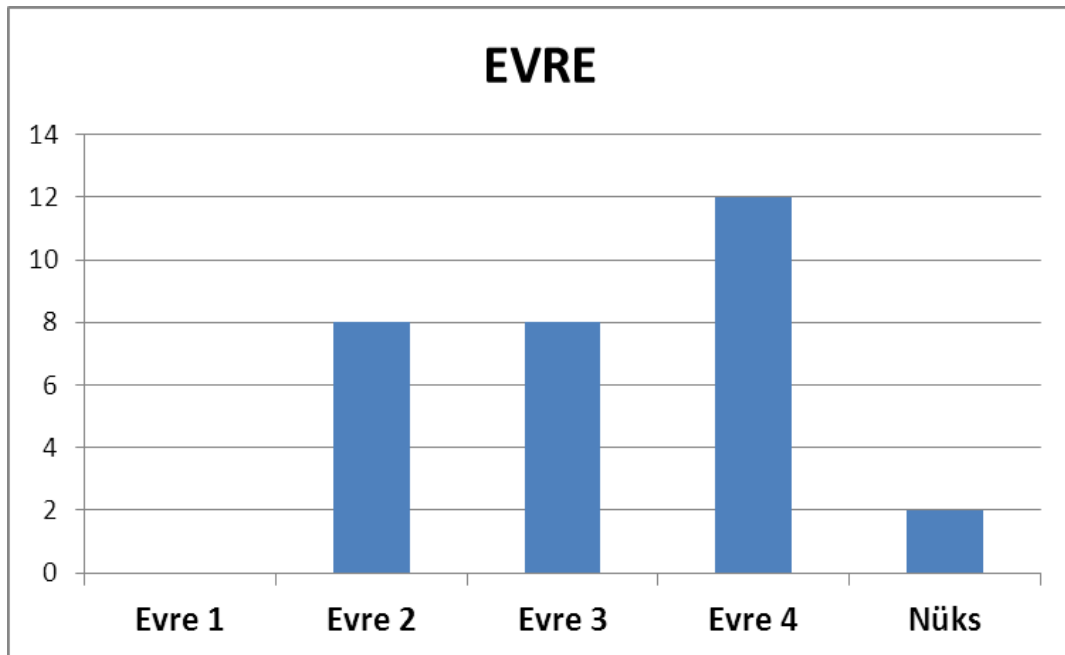
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

Karakteristikler	n (%)
Yaş (yıl)	
Mean (aralık)	54,5 (19-76)
<60	18 (%60)
60≤	12 (%40)
Cinsiyet	
Erkek	20 (%66,7)
Kadın	10 (%33,3)
Patolojik Tanı	
Nazofarenks CA	10 (%33,3)
Dil CA	6 (%20)
Larenks CA	7 (%23,3)
Hipofarenks CA	3 (%10)
Diğer	4 (%13,3)
Evre	
Evre II	8 (%26,7)
Evre III	8 (%26,7)
Evre IV	12 (%40)
Nüks	2 (%6,7)
Eşzamanlı KT durumu	
Yok	9 (%30)
Var	21 (%70)
RT doz (Gy)	
Mean (aralık)	66,27 (60-72)
60 Gy	7 (%23,3)
66 Gy	11 (%36,6)
70 Gy	11 (%36,6)
72 Gy	1 (%3,3)
RT fraksiyon dozu	
2 Gy	19 (%63,3)
2,12 Gy	11 (%36,7)

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri (Devam)

Karakteristikler	n (%)
SIB tekniği	
Yok	17 (%56,7)
Var	13 (%43,3)
Beslenme Destek Ürünü	
RT grubu	10 (%33,3)
RT + glutamin	10 (%33,3)
RT + Glutamin/Arginin/HMB	10 (%33,3)
RT	
Postoperatif	17 (%56,6)
Radikal	13 (%43,3)
Palyatif	0 (%0)

Hastaların evrelere göre dağılımı şekil 1.'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Evrelere göre dağılım

RT grubu hastalar ile RT + glutamin grubu hastaların özellikleri karşılıklı olarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, patolojik tanı, evre, eşzamanlı KT kullanımı, RT dozu, RT fraksiyon dozu, SIB durumu ve RT uygulanma şekli açısından her iki hasta grubu arasında istatistiksel fark görülmemiştir.

RT grubu ile RT + glutamin grubu hastaların özellikleri tablo 8. de karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. RT grubu ile RT + glutamin grubu hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Karakteristikler	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
Hasta sayısı	10 (%50)	10 (%50)	
Yaş (yıl)			0,370
<60	4 (%40)	7 (%70)	
60≤	6 (%60)	3 (%30)	
Cinsiyet			0,650
Erkek	7 (%70)	5 (%50)	
Kadın	3 (%30)	5 (%50)	
Patolojik Tanı			0,303
Nazofarenks CA	2 (%20)	4 (%40)	
Dil CA	2 (%20)	2 (%20)	
Larenks CA	3 (%30)	1 (%10)	
Hipofarenks CA	1 (%10)	2 (%20)	
Diğer	2 (%20)	1 (%10)	
Evre			0,094
Evre II	1 (%10)	3 (%30)	
Evre III	3 (%30)	4 (%40)	
Evre IV	4 (%40)	3 (%30)	
Nüks	2 (%20)	-	
Eşzamanlı KT durumu			0,141
Yok	5 (%50)	1 (%10)	
Var	5 (%50)	9 (%90)	

Tablo 8. RT grubu ile RT + glutamin grubu hastaların özelliklerinin karşılaştırılması (Devam)

Karakteristikler	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
RT doz (Gy)			0,650
60 Gy	3 (%30)	2 (%20)	
66 Gy	4 (%40)	3 (%30)	
70 Gy	3 (%30)	5 (%50)	
72 Gy	0 (%0)	0 (%0)	
RT fraksiyon dozu			0,650
2 Gy	7 (%70)	5 (%50)	
2,12 Gy	3 (%30)	5 (%50)	
SIB			1,0
Yok	6 (%60)	5 (%50)	
Var	4 (%40)	5 (%50)	
RT			0,6
Postoperatif	7 (%70)	4 (%40)	
Radikal	3 (%30)	6 (%60)	
Palyatif	0 (%0)	0 (%0)	

RT grubu hastalar ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların özellikleri karşılıklı olarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, patolojik tanı, evre, eşzamanlı KT kullanımı, RT dozu, RT fraksiyon dozu, SIB durumu ve RT uygulanma şekli açısından her iki hasta grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir.

RT grubu hastalar ile RT + Glutamin/Arginin/HMB kullanan hastaların özellikleri tablo 9. da karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların hasta özelliklerinin karşılaştırılması

Karakteristikler	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
Hasta sayısı	10 (%50)	10 (%50)	
Yaş (yıl)			0,370
<60	4 (%40)	7 (%70)	
60≤	6 (%60)	3 (%30)	
Cinsiyet			1,0
Erkek	7 (%70)	8 (%80)	
Kadın	3 (%30)	2 (%20)	
Patolojik Tanı			0,459
Nazofarenks CA	2 (%20)	4 (%40)	
Dil CA	2 (%20)	2 (%20)	
Larenks CA	3 (%30)	3 (%30)	
Hipofarenks CA	1 (%10)	-	
Diğer	2 (%20)	1 (%10)	
Evre			0,184
Evre II	1 (%10)	4 (%40)	
Evre III	3 (%30)	1 (%10)	
Evre IV	4 (%40)	5 (%50)	
Nüks	2 (%20)	-	
Eşzamanlı KT durumu			0,650
Yok	5 (%50)	3 (%30)	
Var	5 (%50)	7 (%70)	
RT doz (Gy)			1,0
60	3 (%30)	2 (%20)	
66	4 (%40)	4 (%40)	
70	3 (%30)	3 (%30)	
72	0 (%0)	1 (%10)	

Tablo 9. RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların hasta özelliklerinin karşılaştırılması (Devam)

Karakteristikler	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
RT fraksiyon dozu			1,0
2 Gy	7 (%70)	7 (%70)	
2,12 Gy	3 (%30)	3 (%30)	
SIB			1,0
Yok	6 (%60)	6 (%60)	
Var	4 (%40)	4 (%40)	
RT			0,8
Postoperatif	7 (%70)	6 (%60)	
Radikal	3 (%30)	4 (%40)	
Palyatif	0 (%0)	0 (%0)	

RT + glutamin grubu hastalar ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların özellikleri karşılıklı olarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, patolojik tanı, evre, eşzamanlı KT kullanımı, RT dozu, RT fraksiyon dozu, SIB durumu ve RT uygulanma şekli açısından her iki hasta grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir.

RT + glutamin grubu hastalar ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların özellikleri tablo 10. da karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların hasta özelliklerinin karşılaştırılması

Karakteristikler	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/ Arginin/ HMB grubu	p değeri
Hasta sayısı	10 (%50)	10 (%50)	
Yaş (yıl)			1,0
<60	7 (%70)	7 (%70)	
60≤	3 (%30)	3 (%30)	
Cinsiyet			0,350
Erkek	5 (%50)	8 (%80)	
Kadın	5 (%50)	2 (%20)	
Patolojik Tanı			0,770
Nazofarenks CA	4 (%40)	4 (%40)	
Dil CA	2 (%20)	2 (%20)	
Larenks CA	1 (%10)	3 (%30)	
Hipofarenks CA	2 (%20)	-	
Diğer	1 (%10)	1 (%10)	
Evre			0,809
Evre II	3 (%30)	4 (%40)	
Evre III	4 (%40)	1 (%10)	
Evre IV	3 (%30)	5 (%50)	
Nüks	-	-	
Eşzamanlı KT durumu			0,582
Yok	1 (%10)	3 (%30)	
Var	9 (%90)	7 (%70)	
RT doz (Gy)			1,0
60	2 (%20)	2 (%20)	
66	3 (%30)	4 (%40)	
70	5 (%50)	3 (%30)	
72	0 (%0)	1 (%10)	

Tablo 10. RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların hasta özelliklerinin karşılaştırılması (Devam)

Karakteristikler	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/ Arginin/ HMB grubu	p değeri
RT fraksiyon dozu			0,650
2 Gy	5 (%50)	7 (%70)	
2,12 Gy	5 (%50)	3 (%30)	
SIB			1,0
Yok	5 (%50)	6 (%60)	
Var	5 (%50)	4 (%40)	
RT			0,8
Postoperatif	4 (%40)	6 (%60)	
Radikal	6 (%60)	4 (40)	
Palyatif	-	-	

4.2. Tedavi toksisitesi

RT boyunca görülen tedavi toksisitesi incelendiğinde mukozit, 8 hastada (%26,7) 2. haftada, 9 hastada (%30) 3. haftada, 8 hastada (%26,7) 4. haftada ve 5 hastada (%16,7) 5. haftada ortaya çıkmıştır.

Hastalarda ortaya çıkan mukozit tedavi süresince devam etmiştir. Tüm hasta grubunda mukozit başlangıç zamanı tablo 11. de özetlenmiştir.

Tablo 11. Tüm hasta grubunda mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (Hafta)	n (%)
2. hafta	8 (%26,7)
3. hafta	9 (%30)
4. hafta	8 (%26,7)
5. hafta	5 (%16,7)
6. hafta	0 (%0)
7. hafta	0 (%0)

RT grubunda görülen tedavi toksisitesi incelendiğinde mukozit, 3 hastada (%30) 2. haftada, 4 hastada (%40) 3. haftada ve 3 hastada (%30) 4. haftada ortaya çıkmıştır.

RT grubunda mukozit başlangıç zamanı tablo 12. de özetlenmiştir.

Tablo 12. RT grubunda mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (Hafta)	n (%)
2. hafta	3 (%30)
3. hafta	4 (%40)
4. hafta	3 (%30)
5. hafta	0 (%0)
6. hafta	0 (%0)
7. hafta	0 (%0)

RT + glutamin grubunda görülen tedavi toksisitesi incelendiğinde mukozit, 2 hastada (%20) 2. haftada, 3 hastada (%30) 3. haftada, 2 hastada (%20) 4. haftada ve 3 hastada (%30) 5. haftada ortaya çıkmıştır.

RT + glutamin grubunda mukozit başlangıç zamanı tablo 13. de özetlenmiştir.

Tablo 13. RT + glutamin grubunda mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (Hafta)	n (%)
2. hafta	2 (%20)
3. hafta	3 (%30)
4. hafta	2 (%20)
5. hafta	3 (%30)
6. hafta	0 (%0)
7. hafta	0 (%0)

RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda görülen tedavi toksisitesi incelendiğinde mukozit, 3 hastada (%30) 2. haftada, 2 hastada (%20) 3. haftada, 3 hastada (%30) 4. haftada ve 2 hastada (%20) 5. haftada ortaya çıkmıştır.

RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu mukozit başlangıç zamanı tablo 14. de özetlenmiştir.

Tablo 14. RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (Hafta)	n (%)
2. hafta	3 (%30)
3. hafta	2 (%20)
4. hafta	3 (%30)
5. hafta	2 (%20)
6. hafta	0 (%0)
7. hafta	0 (%0)

Hastaların 14'ünde (%46,7) grade 1, 9'unda (%30) grade 2 ve 7'sinde (%23,3) grade 3 mukozit görülmüştür. Hiçbir hastada grade 4 mukozit görülmemiştir.

Tüm hasta grubunda görülen mukozit dereceleri tablo 15. de özetlenmiştir.

Tablo 15. Tüm hasta grubunda görülen mukozit dereceleri

Grade	n (%)
Grade 1	14 (%46,7)
Grade 2	9 (%30)
Grade 3	7 (%23,3)

RT grubundaki hastaların 4'ünde (%40) grade 1, 5'inde (%50) grade 2 ve 1'inde (%10) grade 3 mukozit görülmüştür. Hiçbir hastada grade 4 mukozit görülmemiştir.

RT grubunda görülen mukozit dereceleri tablo 16. de özetlenmiştir

Tablo 16. RT grubunda görülen mukozit dereceleri

Grade	n (%)
Grade 1	4 (%40)
Grade 2	5 (%50)
Grade 3	1 (%10)

RT + glutamin grubundaki hastaların 6'sında (%60) grade 1, 2'sinde (%20) grade 2 ve 2'sinde (%20) grade 3 mukozit görülmüştür. Hiçbir hastada grade 4 mukozit görülmemiştir. RT + glutamin grubunda görülen mukozit dereceleri tablo 17. de özetlenmiştir.

Tablo 17. RT + glutamin grubunda görülen mukozit dereceleri

Grade	n (%)
Grade 1	6 (%60)
Grade 2	2 (%20)
Grade 3	2 (%20)

RT + Glutamin/Arginin/HMB grubundaki hastaların 4'ünde (%40) grade 1, 2'sinde (%20) grade 2 ve 4'ünde (%40) grade 3 mukozit görülmüştür. Hiçbir hastada grade 4 mukozit görülmemiştir.

RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda görülen mukozit dereceleri tablo 18. de özetlenmiştir

Tablo 18. RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda görülen mukozit dereceleri

Grade	n (%)
Grade 1	4 (%40)
Grade 2	2 (%20)
Grade 3	4 (%40)

RT tedavisi boyunca RT grubundaki 7 hastada (%70) mukozit 4. haftadan önce görülürken RT + glutamin grubunda 5 hastada (%50) 4. haftadan önce görülmüştür.

RT grubunda 3 hastada (%30) mukozit 4. hafta ve daha sonrasında görülürken RT + glutamin grubunda 5 hastada (%50) 4. hafta ve daha sonrasında görülmüştür.

Mukozit başlangıç zamanı açısından RT grubu ile RT + glutamin grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,650$).

RT + glutamin grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

RT grubu ile RT + glutamin grubunda mukozit başlangıç zamanları tablo 19. de özetlenmiştir.

Tablo 19. RT grubu ile RT + glutamin grubunda mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
<4. Hafta	7 (%70)	5 (%50)	0,650
4. hafta ≤	3 (%30)	5 (%50)	

RT tedavisi boyunca RT grubundaki 7 hastada (%70) mukozit 4. haftadan önce görülürken RT + Glutamin/Arginin/HMB grubundaki 5 hastada (%50) 4. haftadan önce görülmüştür. RT grubunda 3 hastada (%30) mukozit 4. hafta ve daha sonrasında görülürken RT + glutamin grubunda 5 hastada (%50) 4. hafta ve daha sonrasında görülmüştür. Mukozit başlangıç zamanı yönünden RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiksel fark görülmemiştir (p=0,650). RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit başlangıç zamanları tablo 20. de özetlenmiştir.

Tablo 20. RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
< 4. hafta	7 (%70)	5 (%50)	0,650
4. hafta ≤	3 (%30)	5 (%50)	

RT tedavisi boyunca RT + glutamin grubunda 5 hastada (%50) mukozit 4. haftadan önce görülürken RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda da 5 hastada (%50) 4. haftadan önce görülmüştür. RT + glutamin grubunda 5 hastada (%50) mukozit 4. hafta ve daha sonrasında görülürken RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda da 5

hastada (%50) 4. hafta ve daha sonrasında görülmüştür. Mukozit başlangıç zamanı açısından RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistikî fark görülmemiştir ($p=1,0$).

RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit başlangıç zamanları tablo 21. de özetlenmiştir.

Tablo 21. RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
< 4. hafta	5 (%50)	5 (%50)	1,0
4. hafta ≤	5 (%50)	5 (%50)	

RT tedavisi boyunca RT grubundaki 4 hastada (%40) grade 1, 6 hastada (%60) grade 2 ve 3 mukozit görülürken RT + glutamin grubunda ise 6 hastada (%60) grade 1, 4 hastada (%40) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür.

Mukozit grade'i yönünden RT grubu ile RT + glutamin grubu arasında istatistikî fark görülmemiştir ($p=0,655$). RT + glutamin grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistikî anlamlılığa ulaşmamıştır.

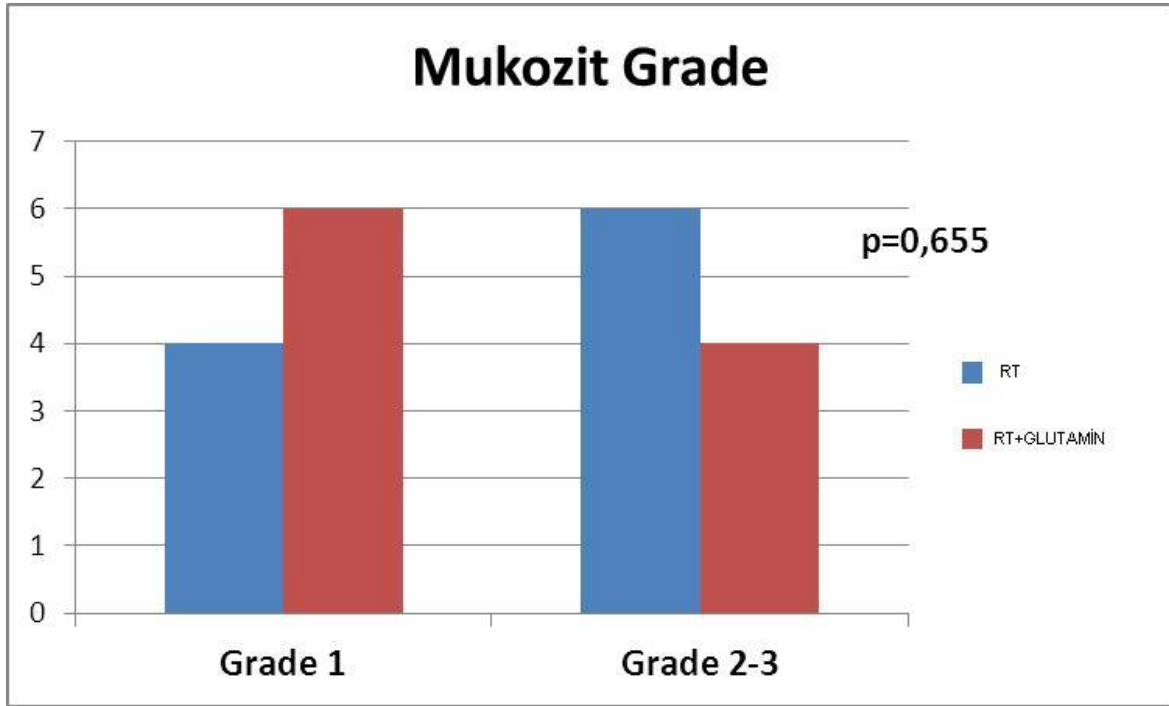
RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığı dağılımı tablo 22. de özetlenmiştir.

Tablo 22. RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
Grade 1	4 (%40)	6 (%60)	0,655
Grade 2-3	6 (%60)	4 (%40)	

RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı şekil 2. de gösterilmiştir.

Şekil 2. RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı



RT grubu ile RT + glutamin gruplarını, mukozit derecelerini grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak sınıflandırarak karşılaştırdığımızda da iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=1,0).

RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandığındaki dağılımı tablo 23. de özetlenmiştir.

Tablo 23. RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
Grade 1-2	9 (%90)	8 (%80)	1,0
Grade 3	1 (%10)	2 (%20)	

RT tedavisi boyunca RT grubundaki 4 hastada (%40) grade 1, 6 hastada (%60) grade 2 ve 3 mukozit görülürken RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda da 4 hastada (%40) grade 1, 6 hastada (%60) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür. Mukozit grade'i yönünden RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=1,0).

RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 24. de özetlenmiştir.

Tablo 24. RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/ HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
Grade 1	4 (%40)	4 (%40)	1,0
Grade 2-3	6 (%60)	6 (%60)	

RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarını grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak sınıflandırarak karşılaştırdığımızda RT grubunda 1 hastada (%10) grade 3 mukozit görülürken RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 4 hastada (%40) grade 3 mukozit görülmüştür. İki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=0,303).

RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubunda grade 3 mukozit daha fazla görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 25. de özetlenmiştir.

Tablo 25. RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/ HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
Grade 1-2	9 (%90)	6 (%60)	0,303
Grade 3	1 (%10)	4 (%40)	

RT tedavisi boyunca RT + glutamin grubunda 6 hastada (%60) grade 1, 4 hastada (%40) grade 2 ve 3 mukozit görülürken RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda ise 4 hastada (%40) grade 1, 6 hastada (%60) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür. Mukozit grade'i yönünden RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=0,655). RT + glutamin grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

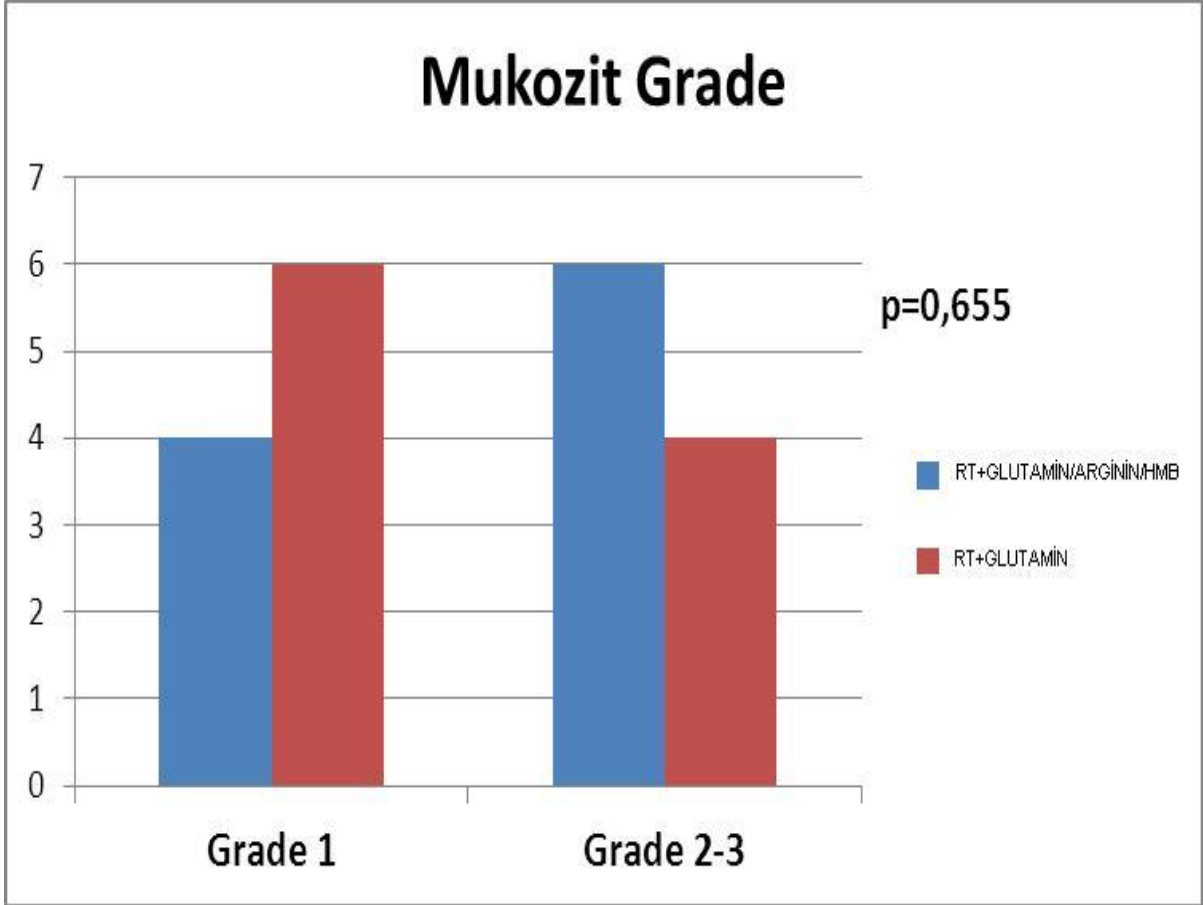
RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 26. da özetlenmiştir.

Tablo 26. RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
Grade 1	6 (%60)	4 (%40)	0,655
Grade 2-3	4 (%40)	6 (%60)	

RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı şekil 3. de gösterilmiştir.

Şekil 3. RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı



RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarını grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak sınıflandırarak karşılaştırdığımızda da iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=0,628).

RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda grade 3 mukozit daha fazla görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandığındaki dağılımı tablo 27. de özetlenmiştir.

Tablo 27. RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
Grade 1-2	8 (%80)	6 (%60)	0,628
Grade 3	2 (%20)	4 (%40)	

Fraksiyon dozlarına göre tedavi toksisitesi değerlendirildiğinde; RT tedavisi 2 Gy fraksiyonlarla uygulanan 19 hastanın 11'inde (%57,9) mukozit 4. haftadan önce ortaya çıkarken RT tedavisi 2,12 Gy fraksiyonlarla uygulanan 11 hastanın 6'sında (%54,5) 4. haftadan önce ortaya çıkmıştır. RT tedavisi 2 Gy fraksiyonlarla uygulananlar ile 2,12 Gy fraksiyonlarla uygulananlar arasında mukozit başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir (p=1,0).

RT fraksiyon dozlarına göre mukozit başlangıç zamanları tablo 28. de özetlenmiştir.

Tablo 28. RT fraksiyon dozlarına göre mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	2 Gy	2,12 Gy	p değeri
<4. hafta	11 (%57,9)	6 (%54,5)	1,0
4. hafta ≤	8 (%42,1)	5 (%45,5)	

RT tedavisi 2 Gy fraksiyonlarla uygulanan 19 hastanın 11'inde (%57,9) grade 1, 8'inde (%42,1) grade 2 ve 3 mukozit görülürken RT tedavisi 2,12 Gy fraksiyonlarla uygulanan 11 hastanın 3'ünde (%27,3) grade 1, 8'inde (%72,7) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür. RT tedavisi 2 Gy fraksiyonlarla uygulananlar ile 2,12 Gy fraksiyonlarla uygulananlar arasında mukozit grade'i açısından istatistiki fark görülmemiştir (p=0,215). 2,12 Gy fraksiyonlarla RT tedavisi uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

RT fraksiyon dozlarına göre mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 29. da özetlenmiştir.

Tablo 29. RT fraksiyon dozlarına göre mukozit derecelerinin dağılımı-1

Mukozit grade'i	2 Gy	2,12 Gy	p değeri
Grade 1	11 (%57,9)	3 (%27,3)	0,215
Grade 2-3	8 (%42,1)	8 (%72,7)	

Mukozit derecelerini grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak sınıflandırarak karşılaştırdığımızda ise RT tedavisi 2 Gy fraksiyonlarla uygulanan 16 hastada (%84,2) grade 1 ve 2, 3 hastada (%15,8) grade 3 mukozit görülürken 2,12 Gy fraksiyonlarla uygulanan 7 hastada (%63,6) grade 1 ve 2, 4 hastada (%36,4) grade 3 mukozit görülmüştür. Mukozit dereceleri açısından iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,372$). 2,12 Gy fraksiyonlarla RT tedavisi uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

RT fraksiyon dozlarına göre mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 30. da özetlenmiştir.

Tablo 30. RT fraksiyon dozlarına göre mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	2 Gy	2,12 Gy	p değeri
Grade 1-2	16 (%84,2)	7 (%63,6)	0,372
Grade 3	3 (%15,8)	4 (%36,4)	

RT tekniğine göre tedavi toksisitesi değerlendirildiğinde; RT tedavisi SIB tekniği ile uygulanmayan 17 hastanın 9'unda (%52,9) mukozit 4. haftadan önce ortaya çıkarken SIB uygulanan 13 hastanın 8'inde (%61,5) 4. haftadan önce ortaya çıkmıştır. RT tedavisi SIB tekniği ile uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit

başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,921$). SIB uygulanan hastalarda mukozit daha erken haftalarda ortaya çıkmasına karşın aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

SIB uygulama durumuna göre mukozit başlangıç zamanları tablo 31. de özetlenmiştir.

Tablo 31. SIB uygulama durumuna göre mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	SIB uygulanmayanlar	SIB uygulananlar	p değeri
<4. hafta	9 (%52,9)	8 (%61,5)	0,921
4. hafta ≤	8 (%47,1)	5 (%38,5)	

RT tedavisi SIB tekniği ile uygulanan 13 hastanın 3'ünde (%23,1) grade 1, 10'unda (%76,9) grade 2 ve 3 mukozit görülürken SIB yapılmayan 17 hastanın 11'inde (%64,7) grade 1, 6'sında (%35,3) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür.

SIB uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit grade'i açısından istatistiki anlamlılığa yakın fark görülmüştür ($p=0,058$). SIB uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesi nedeniyle aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmasada anlamlılığa yakın bir fark ortaya çıkmıştır.

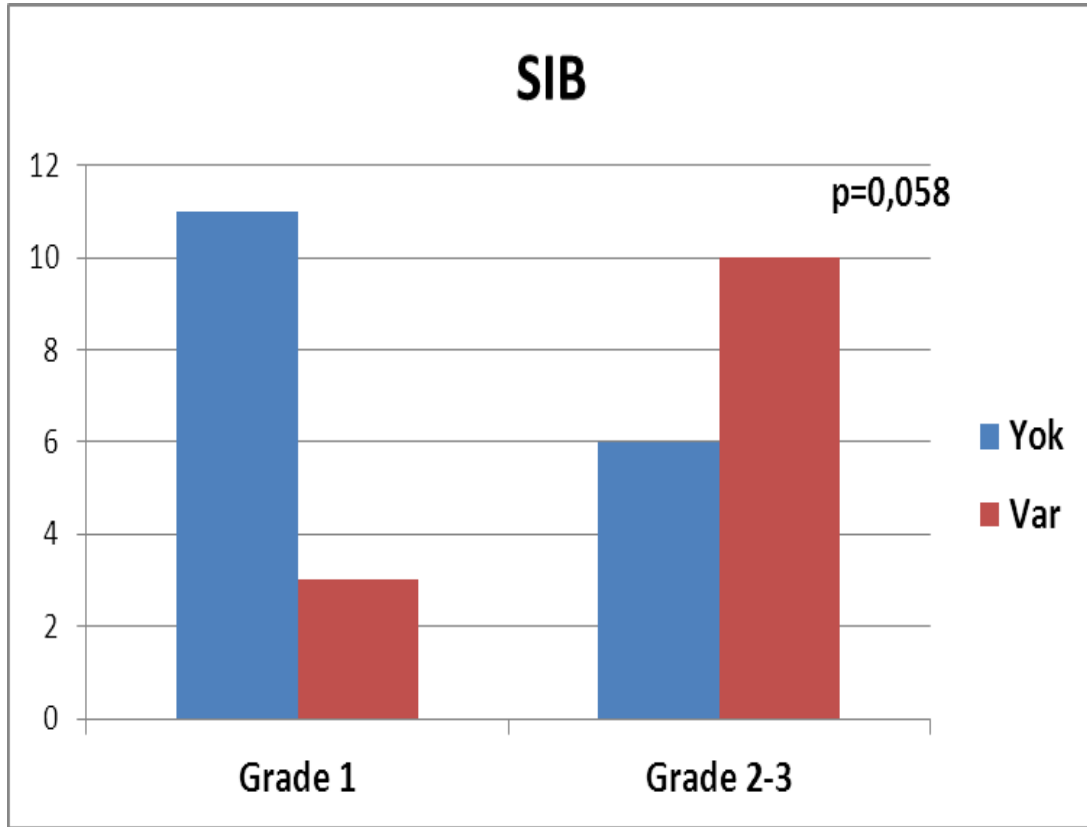
SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 32. de özetlenmiştir.

Tablo 32. SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	SIB uygulanmayanlar	SIB uygulananlar	p değeri
Grade 1	11 (%64,7)	3 (%23,1)	0,058
Grade 2-3	6 (%35,3)	10 (%76,9)	

SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı şekil 4.'de gösterilmiştir.

Şekil 4. SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı



Mukozit derecelerini grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak sınıflandırarak karşılaştırdığımızda ise SIB uygulanan 8 hastada (%61,5) grade 1 ve 2, 5 hastada (%38,5) grade 3 mukozit görülürken SIB uygulanmayan 15 hastada (%88,2) grade 1 ve 2, 2 hastada (%11,8) grade 3 mukozit görülmüştür.

Mukozit dereceleri açısından iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,190$). SIB uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 33. de özetlenmiştir.

Tablo 33. SIB uygulama durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	SIB uygulanmayanlar	SIB uygulananlar	p değeri
Grade 1-2	15 (%88,2)	8 (%61,5)	0,190
Grade 3	2 (%11,8)	5 (%38,5)	

KT uygulanan hastalarla KT almayan hastalar tedavi toksisitesi yönünden karşılaştırıldığında; mukozit başlangıç zamanı yönünden KT almayan hastalarda ortalama mukozit başlangıç zamanı 2,89 hafta ve KT alan hastalarda 3,57 hafta olup istatistiki olarak anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,131$).

KT durumuna göre ortalama mukozit başlangıç zamanı tablo 34. de özetlenmiştir.

Tablo 34. KT durumuna göre ortalama mukozit başlangıç zamanı

	KT uygulanmayanlar	KT uygulananlar	p değeri
Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	2,89	3,57	0,131

RT ile eşzamanlı KT uygulanmayan 9 hastanın 6'sında (%66,7) mukozit 4. haftadan önce ortaya çıkarken KT uygulanan 21 hastanın 11'inde (%52,4) 4. haftadan önce ortaya çıkmıştır. KT uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,691$).

KT durumuna göre mukozit başlangıç zamanları tablo 35. de özetlenmiştir.

Tablo 35. KT durumuna göre mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	KT uygulanmayanlar	KT uygulananlar	p değeri
<4. hafta	6 (%66,7)	11 (%52,4)	0,691
4. hafta ≤	3 (%33,3)	10 (%47,6)	

KT uygulanan hastalarla KT almayan hastalar tedavi toksisitesi yönünden karşılaştırıldığında; mukozit grade yönünden her iki alt grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,440).

KT uygulanan 21 hastanın 11'inde (%52,4) grade 1, 10'unda (%47,6) grade 2 ve 3 mukozit görülürken KT uygulanmayan 9 hastanın 3'ünde (%33,3) grade 1, 6'sında (%66,7) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür. KT uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit grade'i açısından istatistiki fark görülmemiştir (p=0,440).

KT durumuna göre mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığı dağılımı tablo 36. da özetlenmiştir.

Tablo 36. KT durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	KT uygulanmayanlar	KT uygulananlar	p değeri
Grade 1	3 (%33,3)	11 (%52,4)	0,440
Grade 2-3	6 (%66,7)	10 (%47,6)	

Mukozit derecelerini grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak sınıflandırarak karşılaştırdığımızda ise KT uygulanan 16 hastada (%76,2) grade 1 ve 2, 5 hastada (%23,8) grade 3 mukozit görülürken KT uygulanmayan 7 hastada (%77,8) grade 1 ve 2, 2 hastada (%22,2) grade 3 mukozit görülmüştür. Mukozit dereceleri açısından iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=1,0).

KT durumuna göre mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 37. de özetlenmiştir.

Tablo 37. KT durumuna göre mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	KT uygulanmayanlar	KT uygulananlar	p değeri
Grade 1-2	7 (%77,8)	16 (%76,2)	1,0
Grade 3	2 (%22,2)	5 (%23,8)	

KT uygulanan 21 hastanın 9'u RT + glutamin, 7'si RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu iken 5'i RT grubuydu. KT uygulananlar arasında 3 grup mukozit zamanı ve mukozit grade'i açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=1,0).

KT uygulananlar arasında RT grubu, RT + glutamin veya RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu hastaların mukozit başlangıç zamanı ve mukozit grade'i açısından karşılaştırmaları tablo 38-46. da özetlenmiştir.

Tablo 38. KT uygulanlarda RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
<4. Hafta	3 (%60)	5 (%55,6)	1,0
4. hafta ≤	2 (%40)	4 (%44,4)	

Tablo 39. KT uygulanlarda RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
<4. hafta	3 (%60)	3 (%42,9)	1,0
4. hafta ≤	2 (%40)	4 (%57,1)	

Tablo 40. KT uygulanlarda RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
<4. hafta	5 (%55,6)	3 (%42,9)	1,0
4. hafta ≤	4 (%44,4)	4 (%57,1)	

Tablo 41. KT uygulanlarda RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
Grade 1	3 (%60)	5 (%55,6)	1,0
Grade 2-3	2 (%40)	4 (%44,4)	

Tablo 42. KT uygulanlarda RT grubu ile RT + glutamin gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT grubu	RT + glutamin grubu	p değeri
Grade 1-2	4 (%80)	7 (%77,8)	1,0
Grade 3	1 (%20)	2 (%22,2)	

Tablo 43. KT uygulanlarda RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
Grade 1	3 (%60)	3 (%42,9)	1,0
Grade 2-3	2 (%40)	4 (%57,1)	

Tablo 44. KT uygulanlarda RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT grubu	RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubu	p değeri
Grade 1-2	4 (%80)	5 (%71,4)	1,0
Grade 3	1 (%20)	2 (%28,6)	

Tablo 45. KT uygulanlarda RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
Grade 1	5 (%55,6)	3 (%42,9)	1,0
Grade 2-3	4 (%44,4)	4 (%57,1)	

Tablo 46. KT uygulanlarda RT + glutamin ile RT + Glutamin/Arginin/HMB gruplarında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT + glutamin grubu	RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu	p değeri
Grade 1-2	7 (%77,8)	5 (%71,4)	1,0
Grade 3	2 (%22,2)	2 (%28,6)	

RT uygulama şekline göre tedavi toksisitesi değerlendirilğinde; mukozit başlangıç zamanı yönünden postoperatif RT alanlarla radikal RT alanlar arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,476$).

RT uygulama şekline göre ortalama mukozit başlangıç zamanı tablo 47. de gösterilmiştir.

Tablo 47. RT uygulama şekline göre ortalama mukozit başlangıç zamanı

	Postoperatif RT	Radikal RT	p değeri
Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	3,24	3,54	0,476

Postoperatif RT alanlarla radikal RT alanlar mukozit grade yönünden karşılaştırıldığında her iki alt grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,0$).

Radikal RT uygulanan 3 hasta RT grubu, 6 hasta RT + glutamin grubu ve 4 hasta RT + Glutamin/Arginin/HMB grubuydu. RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3 hafta, RT + glutamin grubunda 3,83 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 3,5 hafta olarak bulunmuştur. Radikal RT uygulananlar arasında 3 grup mukozit başlangıç zamanı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,686$). Mukozit grade açısından değerlendirildiğinde 3 grup arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,558$).

Postoperatif RT uygulanan 7 hasta RT grubu, 4 hasta RT + glutamin grubu ve 6 hasta RT + Glutamin/Arginin/HMB grubuydu. RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3 hafta, RT + glutamin grubunda 3,5 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 3,33 hafta olarak bulunmuştur. Postoperatif RT uygulananlar arasında 3 grup mukozit başlangıç zamanı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,738$). Mukozit grade açısından değerlendirildiğinde 3 grup arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,727$).

Uygulanan RT dozu açısından tedavi toksisiteleri değerlendirildiğinde; 60 Gy alan hastalarda RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3 hafta, RT + glutamin grubunda 3,5 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 3 hafta olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,858$).

66 Gy alan hastalarda RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 2,75 hafta, RT + glutamin grubunda 4 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 3,5 hafta olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,292$).

70 Gy alan hastalarda RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3,33 hafta, RT + glutamin grubunda 3,6 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 3 hafta olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,861$).

60 Gy, 66 Gy ve 70 Gy doz alan hasta alt gruplarında mukozit grade açısından istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,155$). 70 Gy alan hastalarda en sık grade 3 (%45,5) mukozit, 66 Gy alan hastalarda en sık grade 1 (%54,5) ve 60 Gy alan

hastalarda en sık grade 1 (%57,1) mukozit görülmüştür. 60 Gy grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3,14 hafta, 66 Gy grubunda 3,36 hafta ve 70 Gy grubunda 3,36 hafta olarak bulunmuş olup her üç alt grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,906$).

Tümörün yerleşim yerine göre tedavi toksisitesi değerlendirildiğinde; Nazofarenks hastalarında RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3 hafta, RT + glutamin grubunda 4,25 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 3,5 hafta olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,615$).

Nazofarenks hastalarında mukozit grade açısından değerlendirildiğinde her üç alt grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,755$). Larenks hastalarında RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 3 hafta, RT + glutamin grubunda 3 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 4 hafta olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,301$).

Larenks hastalarında mukozit grade açısından değerlendirildiğinde her üç alt grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,249$). Dil kanseri hastalarında RT grubunda ortalama mukozit başlangıç zamanı 2 hafta, RT + glutamin grubunda 3 hafta ve RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda 2 hafta olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,368$).

Dil kanseri hastalarında mukozit grade açısından değerlendirildiğinde her üç alt grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,311$).

RT grubu 10 hastanın 7'sinde 4 haftadan önce mukozit görülürken herhangi bir destek ürünü kullanan 20 hastanın 10'unda mukozit 4 haftadan önce ortaya çıkmıştır. Destek ürünü kullananlar ile RT grubu arasında mukozit başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,440$).

RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit başlangıç zamanı tablo 48. de özetlenmiştir.

Tablo 48. RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit başlangıç zamanı

Mukozit başlangıç zamanı (hafta)	RT grubu	Herhangi bir destek ürünü kullananlar	p değeri
< 4. Hafta	7 (%70)	10 (%50)	0,440
4. hafta ≤	3 (%30)	10 (%50)	

RT grubu 10 hastanın 4'ünde grade 1 mukozit görülürken, herhangi bir destek ürünü alan 20 hastanın 10'unda grade 1 mukozit görülmüştür. RT grubu 6 hastada grade 2 ve 3 (%60) mukozit görülürken herhangi bir destek ürünü alan 10 hastada (%50) grade 2 ve 3 mukozit görülmüştür. Her iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=0,709).

RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit derecelerinin grade 1 ve 2-3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 49. da özetlenmiştir.

Tablo 49. RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit derecelerinin dağılımı-1

Grade	RT grubu	Herhangi bir destek ürünü kullananlar	p değeri
Grade 1	4 (%40)	10 (%50)	0,709
Grade 2-3	6 (%60)	10 (%50)	

Mukozit derecelendirilmesi grade 1 ve 2 ile grade 3 olarak yapıldığında ise RT grubundaki 1 hastada (%10) grade 3 toksisite görülürken herhangi bir destek ürünü kullanan 6 hastada (%30) grade 3 mukozit görülmüştür. Her iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir (p=0,372).

RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit derecelerinin grade 1-2 ve 3 olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 50. de özetlenmiştir.

Tablo 50. RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında mukozit derecelerinin dağılımı-2

Grade	RT grubu	Herhangi bir destek ürünü kullananlar	p değeri
Grade 1-2	9 (%90)	14 (%70)	0,372
Grade 3	1 (%10)	6 (%30)	

4.3. Tedaviye ara verme: 22 hastada RT tedavisine, tedavi toksisitesi nedeniyle ortalama 6,2 gün (1-18 gün) ara verilmiştir. 1. haftada; 1 hastada 1 gün ve 1 hastada 6 gün ara verilmiştir. 2. haftada; 2 hastada 1 gün ve 1 hastada 2 gün ara verilmiştir. 3. haftada; 1 hastada 1 gün, 2 hastada 2 gün, 1 hastada 4 gün, 2 hastada 5 gün ve 1 hastada 7 gün ara verilmiştir. 4. haftada; 3 hastada 1 gün, 1 hastada 4 gün, 1 hastada 5 gün ve 1 hastada 9 gün ara verilmiştir. 5. haftada; 2 hastada 1 gün, 1 hastada 5 gün, 1 hastada 7 gün ve 1 hastada 11 gün ara verilmiştir. 6. hafta; 3 hastada 1 gün, 3 hastada 2 gün, 4 hastada 5 gün ve 1 hastada 16 gün ara verilmiştir. 7. haftada; 1 hastada 1 gün, 1 hastada 2 gün ve 1 hastada 7 gün ara verilmiştir. Toplam 6 hafta tedavi planlanan hastalardan 1'inde tedavi 8 haftada ve 1'inde 10 haftada tedavi tamamlanmıştır. 7 hafta tedavi planlanan hastalardan 4'ünde tedavi 8 haftada, 1'inde 9 haftada, 3'ünde 10 haftada ve 2'sinde 11 haftada tedavi tamamlanmıştır.

Tablo 51. Tedavi gruplarına göre tedaviye ara verme

Tedaviye ara verme	Tedavi Grupları (Hasta Sayısı)					
	RT Grubu		RT+Glutamin		RT+Glutamin/Arg/Hmb	
	RT (5)	KRT (5)	RT (1)	KRT (9)	RT (3)	KRT (7)
1.hafta		2				
2.hafta				2	1	
3.hafta	2	1		2	1	1
4.hafta	1			2	1	2
5.hafta	1	1		1	1	1
6.hafta	4	2		3		2
7.hafta		1				2

RT grubunda sadece RT verilenlerde ortalama ara verme süresi 6.6 (1-18) gündür, KRT verilenlerde ortalama 7.4 (6-18) gündür. RT+Glutamin grubunda sadece RT verilenlerde ara verilmemiş olup, KRT verilenlerde ortalama 2.8 (1-9) gündür. RT+Glutamin+arjinin/HMB grubunda sadece RT verilenlerde ortalama 4.3 (3-10) gündür, KRT verilenlerde ortalama 4.1 (1-16) gündür.

Tablo 52. Tedaviye ara verme günü ve toplam tedavi süresi

Tedavi	Hasta Tanıları	Tedavi Ara(gün)	Toplam Tedavi Süresi (gün)		Tedavi Cevabı	
			Planlanan	Uygulanan		
RT	RT	Hipofarenks Ca	1	40	41	Parsiyel
		Parotis Ca	2	40	42	Tam
		Dil Ca	2	45	47	Progrese
		Dil Ca	18	40	58	Tam
		Larenks Ca	10	45	55	Tam
	KRT	Nüks Larenks Ca	13	45	58	Stabil
		Nüks Nazofarenks Ca	0	45	45	Stabil
		Nazofarenks Ca	0	45	45	Parsiyel
		Larenks Ca	18	45	63	Progrese
		Ağıztabanı Ca	6	47	53	Progrese
RT+Glutamin	RT	Dil Ca	0	40	40	Tam
	KRT	Nazofarenks Ca	1	41	42	Tam
		Hipofarenks Ca	1	45	46	Tam
		Nazofarenks Ca	1	45	46	Tam
		Hipofarenks Ca	9	40	49	Progrese
		Larenks Ca	4	45	49	Tam
		Dil Ca	4	47	51	Parsiyel
		Nazofarenks Ca	0	45	45	Tam
		Tonsil Ca	0	45	45	Progrese
		Nazofarenks Ca	6	45	51	Tam
RT+Glutamin +Arg/Hmb	RT	Maxiller Sinüs ca	3	40	43	Tam
		Dil Ca	10	45	55	Tam
		Dil Ca	0	40	40	Tam
	KRT	Larenks Ca	1	45	46	Tam
		Nazofarenks Ca	16	45	61	Stabil
		Nazofarenks Ca	8	45	53	Parsiyel
		Nazofarenks Ca	2	45	47	Tam
		Nazofarenks Ca	2	50	52	Progrese
		Larenks Ca	0	45	45	Tam
		Larenks Ca	0	45	45	Tam

4.4. Tedavi cevabı: Tüm tedavi grubunda, 6 hastada progresyon görülürken 3 hasta stabil hastalık, 4 hastada parsiyel cevap ve 17 hastada tam cevap elde edilmiştir. Tedaviye ara verilen hastalarda ise, 5 hastada progresyon görülürken 2 hasta stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye ara verilen 3 hastada parsiyel cevap görülürken 12 hastada ise tam yanıt görülmüştür. Tedaviye verilen ara RT grubunda ortalama 7 gün ve herhangi bir destek ürünü alan grupta ortalama 3,4 gün olarak görülmüştür. Her iki grup arasında tedaviye verilen aralar açısından istatistiksel fark görülmemiştir ($p=0,173$).

RT grubunda olan 3 (%30) hastada tam cevap, 2 (%20) hastada parsiyel cevap, 3 (%30) hastada progresyon ve 2 (%20) hastada stabil hastalık görülmüştür. Herhangi bir destek ürünü kullanan 14 (%70) hastada tam cevap, 2 (%10) hastada parsiyel cevap ve 3 (%15) hastada progresyon ve 1 (%5) hastada stabil hastalık görülmüştür.

Radikal RT yapılan hastalarda tedavi cevabı değerlendirildiğinde; RT grubunda 2 (%66,7) hastada cevap görülürken 1 (%33,3) hastada cevap görülmemiştir. Herhangi bir destek ürünü kullananlarda ise 7 (%70) hastada cevap görülürken 3 (%30) hastada cevap görülmemiştir.

Tablo 53. Tedavi gruplarına göre tedavi cevapları

Tedavi Cevabı	Tedavi Grupları					
	RT Grubu		RT+Glutamin		RT+Glutamin/Arg/Hmb	
	RT	KRT	RT	KRT	RT	KRT
Tam cevap	3	0	1	6	3	4
Parsiyel cevap	1	1	0	1	0	1
Stabil hastalık	0	2	0	0	0	1
Progrese hastalık	1	2	0	2	0	1

RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullanan hastalarda tedavi cevabı karşılaştırılması tablo 54. de özetlenmiştir.

Tablo 54. RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullanan hastalarda tedavi cevabı karşılaştırılması

Tedavi Cevabı	RT grubu	Herhangi bir destek ürünü kullananlar	p değeri
Var	2 (%66,7)	7 (%70)	1,0
Yok	1 (%33,3)	3 (%30)	

RT grubunda olan 2 hastada lokal nüks görülürken, herhangi bir destek ürünü alan hastalarda ise lokal nüks görülmemiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,130).

RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullanan hastalarda lokal kontrol karşılaştırılması tablo 55. de özetlenmiştir.

Tablo 55. RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullanan hastalarda lokal bölgesel kontrol (LBK) karşılaştırılması

LBK	RT grubu	Herhangi bir destek ürünü kullananlar	p değeri
Var	7 (%77,8)	15 (%100)	0,130
Yok	2 (%22,2)	0 (%0)	

5. TARTIŞMA

Baş boyun kanserlerinin yaşa göre görülme sıklığı, 5-7. dekatlar arasında artmaktadır (91). Baş boyun kanserlerinin tedavisinde cerrahinin yanı sıra RT ve KT'nin de önemli yeri vardır. Evre, lenf nodu metastazı, tümör çapı, perinöral invazyon, vasküler invazyon varlığı, yerleşim yeri, histolojik tip, grade gibi tümörle ilişkili faktörler lokal ileri baş boyun kanserli olgularda prognoz üzerine etkili faktörlerdir (92). RT dozu, toplam RT süresi, RT tekniği gibi faktörler de tümör kontrolünde önemli olan faktörlerdir (42).

Cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında, inoperabl hastalıkta ve organ koruyucu tedavinin planlandığı durumlarda eş zamanlı KRT altın standarttır (38, 93).

Chan ve ark. (94) çalışmasında lenf nodu pozitif olan 350 nazofarenks hastası sadece RT ve RT ile eşzamanlı haftalık 40 mg/m² sisplatin KT'si olarak iki kola randomize edilmiştir. Sadece RT kolunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %59 ve %52 iken KRT kolunda bu oranlar %70 ve %60 olarak bulunmuştur ve KRT' nin etkinliği gösterilmiştir (94).

Al-Sarraf ve ark. (95) tarafından yapılan INT 0099 çalışmasında evre III-IV 147 nazofarenks kanserli hasta RT (2 Gy/gün'den 70 Gy) ve KRT (2 Gy/gün'den 70 Gy RT ve eşzamanlı sisplatin KT'si), adjuvan olarak da 3 kür sisplatin-5-fluorourasil kollarına randomize edilmiştir. RT kolunda 3 yıllık genel sağkalım %47, KRT kolunda ise %78, progresyonsuz sağkalım RT kolunda %24, KRT kolunda %69 olarak bulunmuş, KRT kolunda genel sağkalım faydası görüldüğünden çalışma erken sonlandırılmıştır (95).

Eş zamanlı KRT'nin tek başına RT'ye göre LK ve Genel Sağkalım (GS)'da daha etkili olduğu bilinmektedir (96). Günümüzde uygulanan tedavilerle baş boyun kanserli hastalarda ortalama sağ kalım oranı %65 civarında olmaktadır (30). 5 yıllık GS oranlarının larenks kanserinde %50-56 iken, nazofarenks kanserinde %35-57, hipofarenks kanserinde

%24-%36, tükürük bezi kanserlerinde %27-47, paranasal sinüs kanserlerinde %27-40 arasında olduğu bildirilmiştir (96).

RT, günümüzde baş boyun bölgesi tümörleri için yaygın şekilde uygulanan bir tedavi modalitesidir. RT'nin tümör hücreleri üzerindeki etkileri yanında hedef sahada kalan normal dokuları da olumsuz etkilemesi nedeniyle RT sırasında ve sonrasında sıklıkla bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Oral mukozit, disfaji, tat alma işlevlerinin bozulması RT'nin sık karşılaşılan yan etkileridir (97, 98).

Radyasyonun normal dokulara verdiği hasar, erken ve geç yan etkiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken yan etkiler RT'nin başlangıcından itibaren ilk üç ay içinde, geç yan etkiler ise üç ay sonrasında ortaya çıkmaktadır. RT'ye bağlı komplikasyonların şiddeti; verilen toplam doza, RT verilme süresine, hedef bölge genişliğine ve ek KT ajanı uygulanıp uygulanmamasına göre farklılık göstermektedir (99-101).

Mukozit RT ile tedavi edilen baş boyun kanserli hastaların tamamına yakınında, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık olarak %75'inde ve KT alan tüm hastaların yaklaşık olarak %40'ında meydana gelir (102-105). Oral mukozitin iyileşme süreci yara oluşumundan itibaren günler, aylar hatta yıllar sürebilen bir süreç olabilmektedir. Mukozal hasardan sonra mukoza hücrelerinin turnover zamanı 3-5 gün arasında olmaktadır (106).

Glutamin güçlü radyokoruyucu özellikleri olan bir ajandır (10). Glutamin ile ilgili yapılan klinik çalışmalardan bir tanesi Huang ve ark. (12) baş boyun kanserli hastalarda glutaminin oral mukozit üzerine etkilerini inceledikleri çalışmadır. Baş boyun kanseri tanısı ile primer veya adjuvan RT alan 17 hasta glutamin ve plasebo kollarına ayrılmıştır. Glutamin uygulanan kolda objektif oral mukozitin süresinde kısalma ve grade 1 ($p=0,0097$), grade 2 ($p=0,0232$) ve grade 3 ($p=0,0168$) toksisite insidansında azalma görülmüştür. Objektif oral mukozitin ortalama maksimum grade'i de glutamin kolunda daha az bulunmuştur (1,6'ya karşı 2,6, $p=0,0058$). Sonuç olarak araştırmacılar tedavi boyunca günlük 16 mg, 3 dakika boyunca ağızda su ile çalkalanarak uygulanan glutaminin oral mukozitin şiddetini ve süresini azalttığını belirtmişlerdir (12).

Tsujimoto ve ark. (107) yapmış oldukları çalışmada lokal ileri baş boyun kanserli hastalarda glutamin kullanımının KRT'nin indüklediği mukozit üzerine etkisi incelenmiştir. Nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenks skuamoz hücreli kanseri tanımlı hastalara sisplatin ve dosetaksel ile birlikte 66-70 Gy RT uygulanmıştır. Hastalar

glutamin ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak mukozit şiddeti değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda mukozit gelişmesine karşın grade 4 mukozit, glutamin kullanan grupta %0 oranında iken plasebo kolunda %25 oranında görülmüştür. Glutamin kullanımının önemli derecede maksimum mukozit grade'ini ($3,3\pm 0,4$ 'e karşı $2,9\pm 0,3$, $p=0,005$) ve ağrı skorunu azalttığı bildirilmiştir (107).

Chattopadhyay ve ark. (108) yapmış oldukları çalışmada da baş boyun kanserli hastalarda radyasyonun indüklediği oral mukozitin önlenmesi veya hafifletilmesindeki oral glutamin kullanımının rolü incelenmiştir. 70 hasta glutamin desteği alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Glutamin kullanan hastalarda grade 3 (%14,29) ve grade 4 (%2,86) mukozit anlamlı şekilde daha az görülmüştür (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,04$). Ayrıca grade 3 ve 4 mukozitin ortalama süresi glutamin uygulananlarda anlamlı şekilde daha az bulunmuştur (9,2 güne karşın 6,6 gün, $p<0,001$). Mukozit başlama zamanı değerlendirildiğinde ise anlamlı şekilde glutamin kullananlarda mukozit başlangıç zamanının geçiktiği belirlenmiştir ($p<0,001$). Çalışma sonucunda glutaminin baş boyun kanserli hastalarda oral mukozit gelişimini geçiktirdiği ve ayrıca grade 3 ve grade 4 mukozitin sıklığını ve süresini azalttığı belirtilmiştir (108).

Algara ve ark. (109) yapmış oldukları çalışmada ardışık (%34,7) veya eşzamanlı (%65,3) KRT uygulanan 75 akciğer kanseri hastasında profilaktik glutamin kullanımının akut özefajit üzerine etkisini incelemişlerdir. Hastalara RT tedavisi 45-50 Gy sonrası boost ile 65-70 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak grade 2 veya üzeri akut özefajit insidansı alınmıştır. Glutamin ile ilişkili toksisite hiçbir hastada görülmemiştir. Ardışık KRT alan hastaların %73'ünde ve eşzamanlı KRT uygulananların %49'unda özefajit görülmemiştir. Sonuç olarak KRT'nin sebep olduğu, radyasyonun indüklediği akut özefajitin önlenmesinde glutaminin etkin olduğunu bildirmişlerdir (109).

Topkan ve ark. (11) yaptığı 41 hasta içeren retrospektif çalışmada, küratif RT ile tedavi gören lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda profilaktik glutaminin rolünü değerlendirilmiştir. Hastalara RT tedavisi 60 Gy olarak uygulanmış olup hastaların 22'sinin (%53,6) glutamin kullandığı görülmüştür. Tedavi süresince 41 hastanın 20'sinde (%48,8) grade 2 ve 3 akut özefajit ortaya çıkmıştır. Grade 2 ve 3 akut özefajit, glutamin alan hastaların 7'sinde görülürken glutamin almayan hastaların 13'ünde görülmüştür. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Grade 3 özefajit görülen 7 hastanın hepsinin glutamin almayan grupta yer aldıkları bulunmuştur

(%36,8'e karşı %0). Glutamin verilmesinin akut özeafajit başlangıcını 6 gün geciktirdiği bildirilmiştir (22 güne karşı 16 gün, $p=0,002$). Ayrıca glutamin alan hastalarda RT süresince kilo kaybının daha az olduğu bildirilmiştir ($p=0,004$). Sonuç olarak oral glutamin kullanımının, akut özeafajit insidansının ve şiddetinin önlenmesinde ve/veya ertelenmesinde yararlı bir rolü olduğu gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda RT grubuna göre RT +glutamin grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark istatistikî anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,650$). RT + glutamin grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistikî anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,655$).

Kozelsky ve ark. (110) yapmış oldukları faz 3 randomize klinik çalışmada, pelvik bölgeye RT uygulanan 129 hasta değerlendirilmiştir. 1 gruba günde 2 kez 4 mg'den toplam 8 mg glutamin uygulanırken diğer gruba plasebo uygulanmıştır. Toksisiteler açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. Yaşam kalitesi anketleri ve bağırsak fonksiyonu anketleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Grade 3 veya daha yüksek diare insidansı glutamin kullanan grupta %20 iken plasebo kolunda %19 olduğu görülmüştür ($p=0,99$). Günlük diare sıklığı açısından da her iki grup arasında fark görülmemiştir ($p=0,99$). Çalışmanın sonucunda akut radyasyon enteritini önlemede 8 mg glutamin desteğinin yardımcı olmadığı bildirilmiştir (110).

Van Zaanen ve ark. (111) yapmış oldukları çalışmada glutamin desteğinin güvenli şekilde uygulanabilir olduğu ancak KT'ye bağlı oluşan toksisiteleri önlemede belirgin klinik faydasının görülmediği belirtilmiştir.

Jebb ve ark. (112) yapmış oldukları çalışmada da KT'ye bağlı oluşan mukozitin önlenmesinde glutaminin rolünü araştırmışlardır. Gastrointestinal kanserli 28 hasta 16 gr/gün glutamin ve plasebo kollarına ayrılmıştır. Oral mukozitin önlenmesinde glutamin desteğinin önemli bir faydası olmadığı belirtilmiştir (112).

Okuno ve ark. (113) yapmış oldukları çalışmada KT uygulanan 66 hastaya glutamin uygulanırken 68 hastaya plasebo verilmiştir. Mukozit skorları açısından her iki kol arasında önemli bir fark görülmemiştir (113).

Çalışmamızda glutamin, yararının gösterildiği literatürle uyumlu olan ve önerilen şekilde 3x2 pozoloji ile günlük 30 gr. olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda RT grubuna göre RT + glutamin grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark istatistikî anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,650$). RT + glutamin

grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,655$). Çalışmamızda hasta sayısının yetersiz olması sebebiyle mukozit zamanı ve grade'i açısından aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda profilaktik olarak RT öncesi ve sonrası glutamin kullanımı mevcut iken bizim çalışmamızda RT ile birlikte glutamin kullanılmaya başlanması istatistiki anlamlı farkın oluşmasına engel olmuş olabilir. Bir başka faktör olarak, dental değerlendirmeyi de içeren ağız hijyeni ve bakımının mukoziti etkileyen önemli unsurlardan biri olduğu unutulmamalıdır.

HMB kullanımının deneysel olarak araştırıldığı bir çalışmada yara iyileşmesinde kollajen sentezini artırarak olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (76).

Gürbüz ve ark. (114) yapmış oldukları bir çalışmada abdominal RT uygulamasından sonra bağırsaktaki villusların sayısı ve mukozal hücrelerin durumu değerlendirilmiştir. Enterit gelişen farelere arjinin verildikten sonra intestinal mukozanın yenilediği ve mezenterik lenf nodlarındaki bakterilerin kaybolduğu bildirilmiştir (114).

Argininin faydasını gösteren çalışmaların yanında radyasyonla ilişkili doku hasarına olumsuz katkısı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Hwang ve ark. (115) yapmış oldukları çalışmada histolojik değerlendirmede RT'den önce L-arjininle beslenen farelerin barsaklarında kontrol grubuna göre RT sonrası bağırsağın çeşitli bölgelerinde belirgin olarak daha şiddetli hasar geliştiğini göstermişlerdir.

Ratlarla yapılan bir başka çalışmada HMB/Arginin/Glutamin'in oral mukozit üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Baş boyun bölgesine 17 Gy RT uygulanan ratlarda oral mukozadaki atrofi ve akut inflamasyon histolojik olarak değerlendirilmiştir. Epitelyal kalınlık, subepitelyal ödem, inflamasyon ve konjesyon açısından tüm gruplar arasında önemli farklılıkların olduğu görülmüştür. Sadece HMB/Arginin/Glutamin uygulanan grupta epitelde hipertrofik değişimlerin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte HMB/Arginin/Glutamin'in radyasyona bağlı oluşan epitel atrofisini anlamlı şekilde geri çevirdiği ($p=0,006$) ve radyasyona bağlı oluşan inflamasyonu istatistiki olarak anlamlı şekilde azalttığı ($p=0,007$) görülmüştür. Sonuç olarak RT ile birlikte HMB/Arginin/Glutamin kullanımının RT'ye bağlı gelişen, akut oral mukozitin erken faz belirtileri olan akut inflamasyon ve mukozal atrofisinin mukozal ve submukozal patolojik değişimlerini anlamlı ölçüde geriletmediği belirtilmiştir (13).

Çalışmamızda RT grubuna göre RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,650$). RT + Glutamin/Arginin/ HMB grubunda grade 3 mukozit daha fazla görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,303$).

Çalışmamızda RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ise mukozit grade'i yönünden gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,655$). RT + glutamin grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır. Mukozit başlangıç zamanı açısından RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=1,0$).

Ayrıca çalışmamızda diğer tedavi ile ilişkili faktörler de değerlendirilmiştir. Spiotto ve ark. (116) yaptığı çalışmada SIB tekniği ile konformal RT'nin yan etkileri karşılaştırıldığında, tek değişkenli analizde SIB uygulanan hastalarda mukozit grade'inin daha düşük olduğu görülürken, çok değişkenli analizde grade 3 ve üzeri mukozitin SIB uygulananlarda daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda, RT tekniğine göre mukozit zamanı incelendiğinde SIB uygulanan hastalarda mukozit daha erken haftalarda ortaya çıkmasına karşın aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,921$). RT tedavisi 2 Gy fraksiyonlarla uygulananlar ile 2,12 Gy fraksiyonlarla uygulananlar karşılaştırıldığında ise mukozit başlangıç zamanı açısından arada istatistiki fark görülmemiştir ($p=1,0$).

RT tekniğine göre mukozit grade'i değerlendirildiğinde SIB uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesi nedeniyle aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmasa da anlamlılığa yakın bir fark ortaya çıkmıştır ($p=0,058$). RT fraksiyonuna göre değerlendirildiğinde ise 2,12 Gy fraksiyonlarla RT tedavisi uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesine karşın fark yine istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,215$).

Çalışmamızda KT uygulanan hastalar incelendiğinde ise 3 grup arasında mukozit zamanı ve mukozit grade'i açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=1,0$). KT kullanan hastalarda oral mukozitin daha fazla olabileceği düşünülmele birlikte fark görülmemesinin sebebi hasta sayımızın yetersizliği ve hasta gruplarının heterojenitesi olabilir. Aynı tümör grubundan, aynı evrede ve aynı dozlarla tedavi edilen hastaların olduğu bir çalışma dizayn edilmesi istatistiki olarak anlamlı sonuçlara ulaşmayı sağlayabilir.

Çalışmamızda herhangi bir destek ürünü kullananlar ile RT grubu arasında mukozit başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,440$). Mukozit grade'i açısından değerlendirildiğinde herhangi bir destek ürünü kullananlarda daha az grade 2-3 toksisite görülmesine karşın her iki grup arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,709$). Her iki grup arasında tedaviye verilen aralar karşılaştırıldığında istatistiki açıdan fark görülmemiştir ($p=0,173$).



SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda küratif RT alan 30 baş boyun kanseri tanılı hasta dosyası retrospektif olarak incelenmiştir.

2. Kadın/Erkek oranı; 1/2' dir.

3. Ortalama yaş 54,5 olup hastaların %60' ı 60 yaşından büyüktür.

4. En sık tanı olarak nazofarinks ca (%33.3) ve larinks ca (%23.3) görülmüştür.

5. Hastaların %40' ı evre 4, %26.7'si evre 2, %26.7'si evre 3 olup %6.7'si nüks hastalıktır.

6. 9 hastaya (%30) yalnız RT uygulanırken, 21 hastaya (%70) RT ile eş zamanlı KT uygulanmıştır.

7. Ortalama RT dozu 66.27 Gy'dir.

8. RT, 13 hastaya SIB tekniği ile uygulanmıştır.

9. RT boyunca görülen tedavi toksisitesi incelendiğinde mukozit, 8 hastada (%26,7) 2. haftada, 9 hastada (%30) 3. haftada, 8 hastada (%26,7) 4. haftada ve 5 hastada (%16,7) 5. haftada ortaya çıkmıştır.

10. Hastaların 14'ünde (%46,7) grade 1, 9'unda (%30) grade 2 ve 7'sinde (%23,3) grade 3 mukozit görülmüştür.

11. Mukozit başlangıç zamanı açısından RT grubu ile RT + glutamin grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,650$).

12. Mukozit başlangıç zamanı yönünden RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,650$).

13. Mukozit başlangıç zamanı açısından RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=1,0$).

14. Mukozit grade'i yönünden RT grubu ile RT + glutamin grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,655$).

15. Mukozit grade'i yönünden RT grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=1,0$).

16. RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda grade 3 mukozit daha fazla görülmesine karşın fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

17. Mukozit grade'i yönünden RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,655$).

18. SIB uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,921$).

19. KT uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit başlangıç zamanı açısından istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,691$).

20. SIB uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit grade'i açısından istatistiki anlamlılığa yakın fark görülmüştür ($p=0,058$).

21. KT uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mukozit grade'i yönünden istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,440$).

22. Postoperatif RT alanlarla radikal RT alanlar arasında mukozit başlangıç zamanı yönünden istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,476$).

23. Postoperatif RT alanlarla radikal RT alanlar mukozit grade yönünden karşılaştırıldığında her iki alt grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,0$).

24. Radikal RT uygulananlar arasında 3 grup mukozit başlangıç zamanı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,686$).

25. Radikal RT uygulananlar mukozit grade açısından değerlendirildiğinde 3 grup arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,558$).

26. Postoperatif RT uygulananlar arasında 3 grup mukozit başlangıç zamanı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir ($p=0,738$).

27. Postoperatif RT uygulananlar mukozit grade açısından değerlendirildiğinde 3 grup arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,727$).

28. Hastalar RT dozu ve tümör yerleşim bölgelerine göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde de 3 grup arasında mukozit başlangıç zamanı ve grade yönünden anlamlı fark görülmemiştir.

29. RT grubu ile herhangi bir destek ürünü kullananlar arasında LBK ve tedavi cevabı açısından istatistiki anlamlı fark görülmemiştir.

RT'ye bağlı oluşabilecek oral mukozitin önlenmesinde çeşitli destek ürünlerinin faydası literatürde çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bazı çalışma sonuçlarında fayda gösterilmekle birlikte bazılarında fark ortaya çıkmamıştır. Çalışmamızda destek ürünlerinin koruyucu etkisinin varlığına yönelik istatistiki anlamlılığa ulaşmayan fark özellikle RT + glutamin grubunda görülmüştür. Ancak RT'ye bağlı oluşabilecek oral

mukozitin önlenmesinde destek ürünlerinin kullanımı ve koruyucu etkisinin daha net değerlendirilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu aynı özelliklere sahip hastaların bulunduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



7.ÖZET

BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA RADYOTERAPİ'YE BAĞLI GELİŞEN ORAL MUKOZİT TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Amaç: Bu çalışmada baş boyun kanseri tanısı ile bölümümüzde RT uygulanmış olan hastalarda, RT'ye bağlı gelişen oral mukozitin tedavisinde kullanılan destek ürünlerinin etkilerinin; dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Kasım 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında küratif tedavi gören 30 baş boyun kanseri tanılı hasta dosyası retrospektif olarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Küratif RT tedavisi alan hastaların 10'u (%33,3) RT grubu olarak değerlendirilirken 10 hasta (%33,3) RT + glutamin ve 10 hasta (%33,3) RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu olarak değerlendirilmiştir. RT tedavisi 19 hastaya (%63,3) 2 Gy fraksiyonlar ile uygulanırken 11 hastaya (%36,7) ise 2,12 Gy fraksiyonlar ile uygulanmıştır. RT tedavisi 13 hastaya (%43,3) SIB tekniği ile uygulanmıştır. 21 hastaya (%70) RT ile eşzamanlı KT tedavisi uygulanmıştır.

Bulgular: Medyan yaş 54,5 (19-76)'dur. Hastaların 20'si erkek, 10'u kadındır. Çalışmamızda RT grubuna göre RT + glutamin grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark istatistik anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,650$). RT + glutamin grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,655$). RT grubuna göre RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda mukozit daha geç ortaya çıkmasına karşın fark anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,650$). RT + Glutamin/Arginin/HMB grubunda grade 3 mukozit daha fazla görülmesine karşın fark istatistik anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,303$). RT + glutamin grubu ile RT + Glutamin/Arginin/HMB grubu karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ise mukozit grade'i yönünden gruplar arasında fark görülmemiştir ($p=0,655$). RT + glutamin grubunda daha düşük mukozit grade'i görülmesine karşın fark anlamlılığa ulaşmamıştır. SIB uygulananlarda daha yüksek mukozit grade'i görülmesi nedeniyle anlamlılığa yakın bir fark ortaya çıkmıştır ($p=0,058$). KT uygulananlarda 3 grup arasında mukozit zamanı ve mukozit grade'i açısından fark görülmemiştir ($p=1,0$). Herhangi bir destek ürünü kullananlar ile RT grubu arasında mukozit grade'i açısından herhangi bir destek ürünü kullananlarda daha az grade 2-3 toksisite görülmesine karşın her iki grup arasında fark görülmemiştir ($p=0,709$).

Sonuç: Çalışmamızda destek ürünlerinin koruyucu etkisinin varlığına yönelik istatistik anlamlılığa ulaşmayan fark özellikle RT + glutamin grubunda görülmüştür. Ancak RT'ye bağlı oluşabilecek oral mukozitin önlenmesinde destek ürünlerinin kullanımı ve koruyucu etkisinin daha net değerlendirilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu aynı özelliklere sahip hastaların bulunduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Arginin, baş-boyun kanseri, glutamin, oral mukozit, radyoterapi toksisitesi

8.SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE TREATMENT OF RADIOTHERAPY-INDUCED MUCOSITIS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Purpose: Aim of this study is to research supportive products used for treatment of RT induced oral mucositis in head and neck cancer patients treated with RT at KTU Radiation Oncology Department

Materials and methods: Data of 30 head and neck cancer patient treated curative RT at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Radiation Oncology Department was investigated and evaluated retrospectively. RT group was composed with 10 (%33) patients treated with curative RT , as experimental groups were composed with 10 (%33) patients treated RT + glutamine and 10 (%33) patients teated RT + Glutamine/Arginine/HMB. 19 patients (%63,3) were treated with 2 Gy/fraction and 11 patients (%36,7) were treated 2,12. 13 patients were treated with SIB method . 21 patient treated with concurrent KRT .

Results: Median age is 54,5 (19-76).20 patients are male and 10 patients are female. There is no statistically significant difference between RT group and RT + glutamine group although mucositis occurred lately in RT + glutamine group . Although occurring lower grade of mucositis in RT + glutamine group, there is no significant difference ($p=0,655$). There is no statistically significant difference between RT group and RT + Glutamine/Arginine/HMB group although mucositis occurred lately in RT + Glutamine/Arginine/HMB group ($p=0,650$). Although grade 3 mucositis occurred more in RT + Glutamine/Arginine/HMB group compared with RT group, there is no significant difference between groups ($p=0,303$). Comparing RT + glutamine group and RT + Glutamine/Arginine/HMB group in terms of mucositis grade , there is no statistically difference between two groups ($p=0,655$). Although occurring lower grade of mucositis in RT + glutamine group, there is no significant difference .There is nearly significant difference patient treated with SIB method because of occurring higher grade of mucositis ($p=0,058$).There is no significant difference between 3 groups received KT in terms of occrring mucositis time and mucositis grade. ($p=1,0$). There is no significant difference between patients used any supportive products and RT group in terms of mucosit grade, although occurring less grade 2-3 toxicity in patients receiving supportive products ($p=0,709$).

Conclusion: Statistically insignificant difference was reached especially in RT + glutamine group at this study aiming to show preventing effects of supportive products. In addition new studies must be researched with more number of patients with same futures to evaluate effects of preventive products for RT induced mucositis.

Key words: Arginine, head and neck cancer, glutamine, oral mucositis, toxicity of radiotherapy

9. KAYNAKLAR

1. Brizel DM: The Role of Combined Radiotherapy and Chemotherapy in the Management of Locally Advanced Squamous Carcinoma of the Head and Neck, in Principles and practice of radiation oncology. Perez CA, Halperin EC, Brady LW, (Eds): Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 807-819, 2008.
2. Myers EN, Suen JY: Cancer of Head and Neck. Churchill Livingstone Inc. Broadway, Newyork, Edinburg, London, Melbourne, 2. Edition, pp. 159-178, 1989.
3. Baker DG: The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic X-irradiation. A review. Arch Otolaryngol, 108(1):21-24, 1982.
4. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, et al: Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys, 37:1005-1010, 1997.
5. Rieger J, Seikaly H, Jha N, Harris J, et al: Submandibular gland transfer for prevention of xerostomia after radiation therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 131:140-145, 2005.
6. Rosenthal DI, Trotti A: Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol, 19:29-34, 2009.
7. Wischmeyer PE: Clinical applications of L-glutamine: past, present, and future. Nutr Clin Pract, 18(5):377-385, 2003.
8. Witte MB, Barbul A: Arginine physiology and its implication for wound healing. Wound Repair Regen, 11(6):419-423, 2003.

9. Barbul A, Fishel RS, Shimazu S, et al: Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and immune function. *J Surg Res*, 38(4):328-334, 1985.
10. Bartlett DL, Charland S, Torosian MH: Effect of glutamine on tumor and host growth. *Ann Surg Oncol*, 2:71-76, 1995.
11. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, et al: Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: Evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung cancer*, 63(3):393-399, 2009.
12. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, et al: Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 46(3):535-539, 2000.
13. Yavas C, Yavas G, Acar H, et al: Amelioration of radiation-induced acute inflammation and mucosal atrophy by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, L-glutamine, and L-arginine: results of an experimental study. *Support Care Cancer*, 21(3):883-888, 2013.
14. Engin K, Erişen L: Baş Boyun Kanseri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2003, s. 920-934.
15. MacComb WS, Fletcher GH: Cancer of the head and neck. Baltimore, Williams and Wilkins, 1967, pp. 179-212.
16. Brockstein B, Masters G (Eds): Head and Neck Cancer. Springer, 2003, pp. 1-3.
17. Xu G, Li J, Zuo X, et al: Comparison of Whole Body Positron Emission Tomography (PET)/PET-Computed Tomography and Conventional Anatomic Imaging for Detecting Distant Malignancies in Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *The Laryngoscope*, 122:1974-1978, 2012.
18. Mehanna H, Paleri V, West CM, et al: Head and Neck Cancer-Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ*, 34:663-666, 2010.

19. Wannemacher M, Debus J, Wenz F: Strahlentherapie. Springer Berlin, Heidelberg, 2006, pp. 344-345.
20. Cachin Y: Perspectives on Cancer of the Head and Neck. In Myers EM, Suen JY (Eds): Cancer of the Head and Neck, second edition, Churchill Livingstone. Inc. New York, 1989, pp. 1-16.
21. Hussey DH, Latourette HB, Panje WR: Head and neck cancers: an analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the university of Iowa. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 152:2-16, 1991.
22. Jones AS, Roland NJ, Caslin AW, et al: A comparison of cellular proliferation markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Laryngol Otol*, 108:859-864, 1994.
23. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*, 50:7-33, 2000.
24. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, et al: Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, 74:1933-1938, 1994.
25. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al: Alpha tocopherol and beta carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effect of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst*, 88(21):1560-1570, 1996.
26. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, et al: Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer*, 89:300-304, 2000.
27. Stenson KM, Brockstein BE: Overview of head and neck cancer. Uptodate version 19.1. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes in head and neck cancers-the manual. 2004. <http://guidance.nice.org.uk/csghn/guidance/pdf/English>.

29. Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17:1471-1474, 2010.
30. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al: MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92:4-14, 2009.
31. Schöder H, Fury M, Lee N, et al: PET Monitoring of Therapy Response in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med*, 50:74S-88S, 2009.
32. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 349:2091-2098, 2003.
33. Beyzadeoğlu M, Ebruli C: Temel Radyasyon Onkolojisi. Gülhane Tıp Akademisi Basımevi, 2008, s. 235-269.
34. Karadeniz AN: Baş boyun ve Tiroid Kanserleri. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN (Ed): Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları Tunç Matbaası, 2000, s. 161-200.
35. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al: Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37:985-996, 1997.
36. Barrett A, Dobbs J, Morris S, et al: Practical Radioterapy Planning. Fourth ed. Chapter: Head and neck general considerations. 2009, pp. 88-110.
37. Ridge JA, Glisson BS, Lango MN, et al: Cancer Management A Multidisciplinary Approach. Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, et al (Eds): Chapter: Head and Neck Tumors. 12th Edition, 2009, pp. 872.
38. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27:843-850, 2005.

39. Brizel DM, Esclamado R: Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. *J Clin Oncol*, 10:2612-2617, 2006.
40. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J: Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69:S112-114, 2007.
41. Baumann M, Liertz C, Baisch H, et al: Impact of overall treatment time of fractionated irradiation on local control of human FaDu squamous cell carcinoma in nude mice. *Radiother Oncol*, 32(2):137-143, 1994.
42. Lee AWM, Chan DKK, Fowler JF, et al: Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 36:24-31, 1995.
43. Lee AWM, Perez CA, Law SCK, et al: Nasopharynx, in Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Halperin EC, Brady LW (Eds): Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp. 820-857.
44. Shah HK, Khuntia D, Hoffman HT, et al: Hypopharynx Cancer, in Principles and practice of radiation oncology. Perez CA, Halperin EC, Brady LW, (Eds): Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp. 958-974.
45. Wang ZH, Zhang SZ, Zhang ZY, et al: Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. *Laryngoscope*, 122(2):291-298, 2012.
46. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD, et al: Alimentary tract mucositis in cancer patients: Impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer*, 14:499-504, 2006.
47. Scully C, Epstein J, Sonis S: Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*, 26(1):77-84, 2004.
48. Berger AM, Kilroy TJ: Oral Complications. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS (Eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6. Ed, Lippincott Williams and Wilkins, 2001, pp. 2881-2993.

49. Koroğlu G: Hemşirelerin kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozite ilişkin bilgilerin saptanması. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Yüksek Lisans Tezi, 2007.
50. Denham JW, Walker QJ, Lamb DS, et al: Mucosal regeneration during radiotherapy. Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG). *Radiother Oncol*, 41:109-118, 1996.
51. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, et al: Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52(4):911-917, 2002.
52. Barasch A, Elad S, Altman A, et al: Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*, 14:528-532, 2006.
53. De Koning BA, Philipsen-Geerling B, Hoiyer M, et al: Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF-beta (2) in childhood cancer patients: Results from a randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer*, 48:532-539, 2007.
54. Miller M, Kearney N: Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs*, 24(4):241-254, 2001.
55. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*, 25(2):245-259, 2006.
56. Miller AL: Therapeutic Considerations of L-Glutamine: A Review of the Literature. *Altern Med Rev*, 4:239-248, 1999.
57. Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, et al: Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg*, 227(5):772-778, 1998.
58. Lacey JM, Wilmore DW: Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev*, 48:297-309, 1990.
59. Kapadia CR, Muhlbacher F, Smith R: Alterations in glutamine metabolism in response to operative stress and food deprivation. *Surg Forum*, 33:19-21, 1982.

60. Souba WW: Glutamine and cancer. *Ann Surg*, 218:715-728, 1993.
61. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al: Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev*, 29:501-513, 2003.
62. Ohtani M, Kawada S, Seki T, et al: Amino acid and vitamin supplementation improved health conditions in elderly participants. *J Clin Biochem Nutr*, 50(2):162-168, 2012.
63. L-Glutamine. *Altern Med Rev*, 6(4):406-410, 2001.
64. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, et al: Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 14:137S-146S, 1990.
65. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM: Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer*, 83:1433-1439, 1998.
66. Kim H: Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J*, 52(6):892-897, 2011.
67. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al: Prophylactic Glutamine Protects the Intestinal Mucosa From Radiation Injury. *Cancer*, 66:62-68, 1990.
68. Zhang Z, Rathmacher J, Coates C, et al: Occurrence of beta-hydroxy beta-methylbutyrate in foods and feeds. *FASEB J*, 8:A464, Abstract 2685, 1994.
69. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH: Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: a review. *Nutr Metab*, 5:1, 2008.
70. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM: Body composition in 70-year old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr*, 131:2049-2052, 2001.

71. Flakoll P, Sharp R, Baier S, et al: Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*, 20:445-451, 2004.
72. Clark RH, Feleke G, Din M, et al: Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 24:133-139, 2000.
73. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al: Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg*, 183:471-479, 2002.
74. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al: Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma*, 62:125-132, 2007.
75. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, et al: Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr*, 15:544-550, 2006.
76. Williams JZ, Abumrad N, Barbul A: Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann Surg*, 236:369-375, 2002.
77. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 329(27):2002-2012, 1993.
78. Seifter E, Rettura G, Barbul A, et al: Arginine: an essential amino acid for injured rats. *Surgery*, 84(2):224-230, 1978.
79. Wu G, Flynn NE, Flynn SP, et al: Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. *J Nutr*, 129(7):1347-1354, 1999.
80. Cui XL, Iwasa M, Iwasa Y, et al: Arginine-supplemented diet decreases expression of inflammatory cytokines and improves survival in burned rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 24:89-96, 2000.

81. Boothman, DA, Reichrath J: New basic science initiatives for improved understanding of radiation-induced multi-organ dysfunction syndrome (MODS). *BJR Suppl*, 27:157-160, 2005.
82. Lorimore SA, Coates PJ, Scobie GE, et al: Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene*, 20(48):7085-7095, 2001.
83. Van der Meeren A, Monti P, Vandamme M, et al: Abdominal radiation exposure elicits inflammatory responses and abscopal effects in the lungs of mice. *Radiat Res*, 163(2):144-152, 2005.
84. Hallahan DE, Kuchibhotla J, Wyble C: Sialyl Lewis X mimetics attenuate E-selectin-mediated adhesion of leukocytes to irradiated human endothelial cells. *Radiat Res*, 147(1):41-47, 1997.
85. Johnston CJ, Piedboeuf B, Rubin P, et al: Early and persistent alterations in the expression of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation. *Radiat Res*, 145(6):762-767, 1996.
86. McBride WH, Chiang CS, Olson JL, et al: A sense of danger from radiation. *Radiat Res*, 162(1):1-19, 2004.
87. Chatterjee S, Premachandran S, Sharma D, et al: Therapeutic treatment with L-arginine rescues mice from heat stroke-induced death: physiological and molecular mechanisms. *Shock*, 24(4):341-347, 2005.
88. Chatterjee S, Premachandran S, Bagewadikar RS, et al: Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. *Nitric Oxide*, 15(4):408-416, 2006.
89. Chatterjee S, Premachandran S, Shukla J, et al: Synergistic therapeutic potential of dexamethasone and L-arginine in lipopolysaccharide-induced septic shock. *J Surg Res*, 140(1):99-108, 2007.
90. de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al: Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*, 56(11):1126-1129, 2002.

91. Perez CA, Ackerman LV, Mill WB, et al: Cancer of the nasopharynx. Factors influencing prognosis. *Cancer*, 24:1-17, 1969.
92. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al: Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer*, 92:3012-3029, 2001.
93. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, et al: Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer*, 92:3030-3036, 2001.
94. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al: Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 97:536-539, 2005.
95. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergrup study 0099. *J Clin Oncol*, 16:1310-1317, 1998.
96. Million RR, Cassisi NJ: General principles for treatment of cancers in the head and neck. Million RR, Cassisi NJ, (Eds): *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia, Lippincott, 1994, pp. 61-74.
97. Ho WK, Kwong DL, Wei WI, et al: Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer-a prospective study. *Am J Otolaryngol*, 23(4):209-214, 2002.
98. Hölscher T, Seibt A, Appold S, et al: Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol*, 77:157-163, 2005.
99. Bentzen SM, Overgaard J: Clinical manifestations of normal tissue damage. In: Steel GG (Ed). *Basic Clinical Radiobiology*. 2nd ed, London, Arnold, 1997, pp. 87-97.
100. Cotrim AP, Sowers AL, Lodde BM, et al: Kinetics of tempol for prevention of xerostomia following head and neck irradiation in a mouse model. *Clin Cancer Res*, 11(20):7564-7568, 2005.

101. Cox JD: Fractionation: A paradigm for clinical research in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13(9):1271-1281, 1987.
102. Büntzel J, Küttner K, Fröhlich D, et al: Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncology*, 9(5):505-509, 1998.
103. Peterson DE: Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncology*, 11:261-266, 1999.
104. Yavuz MN, Yavuz AA: Kanser tedavisinde görülen oral komplikasyonlar: mukozit, oral infeksiyon, ağız kuruluğu ve tat alma bozukluğu. *Hematoloji-Onkoloji*, 3(3):197-203, 2001.
105. El-Sayed S, Epstein J, Minish E, et al: A pilot study evaluating the safety and microbiologic efficacy of an economically viable antimicrobial lozenge in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck*, 24(1):6-15, 2002.
106. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, et al: Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg*, 125:1040-1045, 1990.
107. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al: L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep*, 33(1):33-39, 2015.
108. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, et al: Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer*, 3(1):8-12, 2014.
109. Algara M, Rodriguez N, Vinals P, et al: Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69(2):342-349, 2007.

110. Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, et al: Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol*, 21(9):1669-1674, 2003.
111. van Zaanen HC, van der Lelie H, Timmer JG, et al: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer*, 74:2879-2884, 1994.
112. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al: 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer*, 70:732-735, 1994.
113. Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, et al: Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol*, 22:258-261, 1999.
114. Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzner EE: Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J Surg Res*, 74(2):149-154, 1998.
115. Hwang JM, Chan DC, Chang TM, et al: Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat. *J Surg Res*, 109(2):149-154, 2003.
116. Spiotto MT, Weichselbaum RR: Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. *PLoS One*. 9(4): 2014

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı : Yahyahan MEMİŞ

Doğum Tarihi: 02.06.1980

İş adresi : KTÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, Trabzon

İş Telefonu : 377 56 01

E- mail : yahyahan@ktu.edu.tr

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Atatürk Üniversitesi	1998-2006
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A.D.	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008- halen

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışman(lar)ı:

Baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozit tedavisinin retrospektif değerlendirmesi

Tez danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Zümrüt Bahat

Görevler:

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Doktor	Dereli M.S.O.	2007-2008
Pratisyen Doktor	Dereli D.H.	2007-2008
Araştırma Görevlisi	KTÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD	04.12.2008- Halen

Yabancı Dil:

İngilizce

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

A1. Serdar L, Canyılmaz E, Ozturk Topçu T, Şahbaz A, **Memis Y**, Soydemir G, Aynacı O, Kandaz M, Bahat Z, Yoney A. Adjuvant radiotherapy in stage 1 seminoma: Evaluation of prognostic factors and results of survival. J Can Res Ther. [Epub ahead of print] [cited 2014 Oct 1]

A2. Canyılmaz E, Uslu GH, **Memis Y**, Bahat Z, Yıldız K, Yoney A. Adenoid cystic carcinoma of the breast: A case report and literature review. Oncol Lett. 2014 May;7(5):1599-1601. Epub 2014 Mar 6.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

–

C. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :

–

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

–

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. Canyılmaz E, Yavuz MN, Yavuz AA, Serdar L, Uslu G, Zengin AY, **Memiş Y**, Soydemir GP, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “İnvaziv Mesane Kanserinde Konkomitant Boost Radyoterapi Tekniği İle Yapılan Tedavinin Uzun Dönem Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (S-027), sayfa 106, 2014.

E2. Aynacı Ö, Canyılmaz E, **Memiş Y**, Serdar L, Soydemir GP, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Olgularda Radyoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-020), sayfa 128, 2014.

E3. Aynacı Ö, Canyılmaz E, **Memiş Y**, Serdar L, Soydemir GP, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tanılı Olgularda Radyoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-021), sayfa 128, 2014.

- E4.** Şahbaz A, Bahat Z, Serdar L, Aynacı Ö, **Memiş Y**, Soydemir GP, Canyılmaz E, Kandaz M, Yöney A. “Postmastektomi Radyoterapi Uygulanan Meme Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçları ve Prognostik Faktörler” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-049), sayfa 142, 2014.
- E5.** Serdar L, Canyılmaz E, Şahbaz A, **Memiş Y**, Aynacı Ö, Soydemir GP, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Prostat Kanserinde Prognostik Faktörlerin ve Sağkalım Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-078), sayfa 154, 2014.
- E6.** Serdar L, Canyılmaz E, **Memiş Y**, Aynacı Ö, Soydemir GP, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Tedavisiz İzlemede Tutulan Prostat Kanseri Olgularında Bu Yaklaşım Sonrası Elde Edilen Sonuçlar: Retrospektif Değerlendirme” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-079), sayfa 155, 2014.
- E7.** Serdar L, Canyılmaz E, Öztürk Topçu T, Şahbaz A, **Memiş Y**, Soydemir GP, Aynacı Ö, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Evre I Seminomda Tedavi Sonuçlarımız: Retrospektif Analiz” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-080), sayfa 155, 2014.
- E8.** Serdar L, Canyılmaz E, Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, **Memiş Y**, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Klinik Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-081), sayfa 156, 2014.
- E9.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, **Memiş Y**, Serdar L, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Postoperatif KRT Yapılan Mide Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-162), sayfa 195, 2014.
- E10.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, **Memiş Y**, Serdar L, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Rektum Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-163), sayfa 196, 2014.
- E11.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, **Memiş Y**, Serdar L, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Opere Rektum Kanserli Hastalarda Postoperatif RT Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-169), sayfa 198, 2014.
- E12.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, **Memiş Y**, Serdar L, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Lokal İleri Rektum Kanserli Hastalarda Neoadjuvan Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-171), sayfa 199, 2014.
- E13.** **Memiş Y**, Kandaz M, Serdar L, Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Bahat Z, Canyılmaz E, Yöney A. “Hodgkin Lenfomalı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Analizi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-214), sayfa 219, 2014.

E14. Memiş Y, Kandaz M, Serdar L, Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Bahat Z, Canyılmaz E, Yöney A. “Pediatrik Hodgkin Lenfomalı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Analizi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-226), sayfa 225, 2014.

E15. Canyılmaz E, **Memiş Y,** Uslu G, Bahat Z, Serdar L, Yıldız K, Özdemir F. “Memenin Adenoid Kistik Karsinomu: Olgu Sunumu” XX.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-124), sayfa 112, 2013.

E16. Kandaz M, Bahat Z, Canyılmaz E, Uslu G, Soydemir GP, Serdar L, **Memiş Y,** Aynacı Ö, Şahbaz A, Sönmez M, Karyağar S. “Non Hodgkin Lenfomanın Tiroid ve Bilateral Surrenal Gland Tutulumu: Olgu Sunumu” XX.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-520), sayfa 292, 2013.

E17. Kandaz M, Bahat Z, Canyılmaz E, Uslu G, Serdar L, **Memiş Y,** Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Özoran Y, Güven S. “Pelvik Radyoterapiye Sekonder Serviks İndiferansiye Kanseri: Olgu Sunumu” X.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (PS-324), sayfa 259, 2012.

H. Eğitim kursları ve Bilimsel toplantılar:

H1. XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, 23-27 Nisan 2014, Antalya.

H2. X.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, 19-23 Nisan 2012, Antalya.

H3. Pediatrik Tümörlerde Radyoterapi Kursu.

H4. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi Kursu.

H5. Klinik Radyobiyojoloji Kursu.

H6. Radyofizik Kursu.

H7. Temel ve İleri Yaşam Desteği Kursu.

H8. Temel Biyoistatistik Kursu.