



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**2010-2015 YILLARI ARASINDA KÜRATİF RADYOTERAPİ
ALAN HASTALARIMIZDA RADYOTERAPİ AKUT YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araştırma Görevlisi Dr. Mustafa Gürol CELASUN

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2016



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**2010-2015 YILLARI ARASINDA KÜRATİF RADYOTERAPİ
ALAN HASTALARIMIZDA RADYOTERAPİ AKUT YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araştırma Görevlisi Dr. Mustafa Gürol CELASUN

UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Eda ERDİŞ

Danışman Öğretim Üyesi

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİ"ne göre hazırlanmıştır.

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Tez yürütücüsü: Yrd. Doç. Dr. Eda ERDİŞ

Üye: Doç. Dr. Birsen YÜCEL

Üye: Doç. Dr. Oğuz Galip YILDIZ

Bu tez, 25.03.2016 tarih ve 2016-03/08 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÖR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve mesleğimin inceliklerini kavramamda yardımcı olan çok değerli hocam Doç. Dr. Birsen Yücel'e, tez çalışması sırasında deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım, yardımını ve desteğini sürekli gördüğüm çok değerli hocam tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Eda Erdiş'e, tezimde yardımını esirgemeyen geç tanışma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Savař Topuk'a, hayatım boyunca hiçbir desteğini benden esirgemeyen aileme ve sevgili eřim Neře Celasun'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, küratif radyoterapi alan hastalarda, radyoterapiye bağlı gelişen erken yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2010-2015 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde küratif radyoterapi veya kemoradyoterapi tedavi edilen toplam 503 hastaya ait veriler geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Yan etkiler, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) yan etki değerlendirme kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular ve Tartışma: Tüm hastalar için; erken yan etkiler hastaların %99'unda gözlenirken, grade 1-2 yan etkiler %85, grade 3-4 yan etki %14 olarak tespit edilmiştir. Yan etkilerin ortalama görülme zamanı 1.8 ± 0.04 hafta olduğu gözlenmiştir. Tedavi sırasında kilo kaybı %12, performans bozulması %25, tedavi sırasında eksitus %2, tedaviyi planlandığı gibi tamamlayamama %3, tedaviye ara verilmesi %26 hastada gözlenirken tedaviye ara verilme nedeni %72 hastada hematolojik nedenler olmuştur.

RT alanına göre; hematolojik yan etkilerden WBC yan etkisinin görülme oranı bölgelere göre farklılık göstermiştir ($p < 0.001$). Yine tedavi sırasında meydana gelen kilo kaybı ($p < 0.001$), performans bozulması ($p = 0.051$) ve RT'ye ara verilmesi ($p < 0.001$) RT alanına göre farklı bulunmuştur. RTOG'e göre grade'lenen yan etkilerin görülme zamanı bakımından en erken ortaya çıkan yan etki gastrointestinal yan etkiler olmuştur ($p = 0.004$).

Yaşa göre alt GIS ($p = 0.022$), genitoüriner ($p < 0.001$) ve santral sinir sistemi ($p = 0.012$) yan etkiler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

RT ve KRT tedavileri karşılaştırıldığında; akciğer ($p = 0.006$), üst ($p < 0.001$) ve alt GIS ($p = 0.001$), WBC ($p < 0.001$), nötrofil ($p < 0.001$), platelet ($p = 0.002$), kilo kaybı ($p < 0.001$), performans bozulması ($p = 0.044$), tedaviye ara verilmesi ($p < 0.001$) KRT alan hastalarda daha fazla gözlenmiş, sadece cilt yan etkisinin RT alan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür ($p = 0.001$).

RT dozuna göre yan etkiler incelendiğinde; cilt ($p < 0.001$), müköz membran ($p < 0.001$), göz ($p < 0.001$), tükürük bezi ($p < 0.001$), farenks/ösefagus ($p < 0.001$), larenks ($p = 0.001$), akciğer ($p = 0.004$), genitoüriner ($p = 0.050$), kilo kaybı ($p < 0.001$) ve tedaviye

ara verilmesi ($p<0.001$) >60 Gy ve üzeri RT dozu uygulanan hastalarda daha fazla rastlanmıştır. RT dozu ile cilt ($p<0.001$, $r = +0.277$), müköz membran ($p<0.001$, $r = +0.281$), tükürük bezi ($p<0.001$, $r = +0.241$), farenks/ösefagus ($p<0.001$, $r = +0.306$) ve larenks ($p<0.001$, $r = +0.232$) yan etkilerinin grade arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak üst ($p<0.001$) ve alt GIS ($p=0.009$) yan etkilerinin görülme oranı <60 Gy RT dozu uygulanan hastalarda daha fazla olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu yan etkilerin grade'i ile RT dozu arasında negatif korelasyon saptanmıştır (üst GIS için $p<0.001$, $r = -0.195$; alt GIS için $p<0.001$, $r = -0.292$). Düşük doz uygulanan hastalarda cilt ($p=0.004$), üst GIS ($p=0.027$) ve WBC ($p=0.009$) yan etkileri de daha erken ortaya çıkmıştır.

Sonuç: RT'nin yan etkilerinin görülmesi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte özellikle hızlı çoğalan hücrelerin bulunduğu alanlarda RT yan etkilerinin sıklığı ve grade'i artmaktadır. Lokalize bir tedavi olan RT'nin lokal kontroldeki etkinliğinin azalmaması için, tedavi devamlılığının önemli olduğunu biliyoruz. Bunu da sağlamak için RT'nin yan etkilerinin etkin bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Radyoterapi, Akut yan etki, Advers Olaylar

ABSTRACT

Purpose: In this study, it was aimed to evaluate early side effects due to radiotherapy in patients who received curative radiotherapy.

Materials and Method: The data for a total of 503 patients treated with curative radiotherapy or chemoradiotherapy at the Department of Radiation Oncology at Cumhuriyet University Medical Faculty between 2012 and 2015 were retrospectively analyzed. Side effects were assessed according to RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) side-effect assessment criteria.

Results and Discussion: For all patients, early side effects were observed in 99% of patients, grade 1-2 side effects were 85%, grade 3-4 side effects were 14%. The mean time of adverse events was 1.8 ± 0.04 weeks. During the treatment, weight loss was 12%, performance deterioration was 25%, death during treatment was 2%, treatment was not completed as planned 3%, treatment interruption was 26%. Treatment interruption was due to hematologic reasons in %72.

The incidence of WBC side effects from hematologic side effects varied according to the radiotherapy regions ($p < 0.001$). The weight loss ($p < 0.001$), performance impairment ($p = 0.051$) and RT pause ($p < 0.001$) during treatment were found to be different according to the RT area. Gastrointestinal side effects ($p = 0.004$) were the earliest adverse effect of RTOG grade on the time of appearance of side effects.

Side effects of lower GIS, ($p = 0.022$) genitourinary ($p < 0.001$) and central nervous system ($p = 0.012$) were statistically significant according to age.

When RT and CRT treatments are compared; lungs, ($p = 0.006$) upper ($p < 0.001$) and lower GIS, ($p = 0.001$) WBC, ($p < 0.001$) neutrophils, ($p < 0.001$) platelet, ($p = 0.002$), weight loss, ($p < 0.001$) performance impairment, ($p = 0.044$) treatment interruptions ($p < 0.001$) were observed more frequently in patients receiving CRT and only skin side effects were more frequent in patients receiving RT ($p = 0.001$).

When examining side effects according to RT dose; skin, ($p < 0.001$) mucous membranes, ($p < 0.001$) eyes, ($p < 0.001$) salivary gland, ($p < 0.001$), pharynx/esophagus, ($p < 0.001$) larynx, ($p = 0.001$) lungs, ($p = 0.004$) genitourinary, ($p = 0.050$) weight loss

($p < 0.001$) and treatment interruptions ($p < 0.001$) were observed in patients treated with >60 Gy and more. RT dose and grades of the side effects of skin, ($p < 0.001$, $r = +0.277$) mucous membranes, ($p < 0.001$, $r = +0.281$) salivary glands, ($p < 0.001$, $r = +0.241$) pharynx/esophagus, ($p < 0.001$, $r = +0.306$) and larynx ($p < 0.001$, $r = +0.232$) were positively correlated. However, the incidence of upper ($p < 0.001$) and lower GIS ($p = 0.009$) side effects was found to be higher in patients receiving <60 Gy RT doses. In addition, there was a negative correlation between the grade of these side effects and RT dose. ($p < 0.001$, $r = -0.195$ for upper GIS, $p < 0.001$, $r = -0.292$ for lower GIS) Side effects of skin, ($p = 0.004$) upper GIS ($p = 0.027$) and WBC ($p = 0.009$) were also found earlier in patients receiving low doses.

Conclusion: Although the incidence of side effects of RT differs by region, the frequency and grade of RT side effects are increasing in areas where particularly proliferating cells are present. We know that the continuity of treatment is important for RT not to diminish the local control efficacy which is a localized treatment. In order to achieve this, the side effects of RT must be effectively controlled.

Keywords: Radiotherapy, Acute Side Effect, Adverse events.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Radyoterapi.....	2
2.1.1. Internal Radyoterapi (Brakiterapi).....	3
2.1.2. Eksternal Radyoterapi.....	4
2.1.3. Radyasyona Bağlı Hücre Hasarı.....	6
2.2. Radyasyonun Yan Etkileri.....	11
2.2.1. Hematolojik Parametreler Üzerine Yan Etkiler.....	12
2.2.2. Akut Cilt Yan Etkileri.....	13
2.2.3. Akut Gastrointestinal (GIS) Yan Etkiler.....	14
2.2.4. Genitoüriner Sistem (GÜS) Yan Etkiler.....	16
2.2.5. Toraks Yan Etkiler.....	16
2.2.6. Baş-Boyun Yan Etkiler.....	17
2.2.7. Santral Sinir Sistemi (SSS) Yan Etkiler.....	18
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. RTOG Akut Radyasyon Morbiditesi Ölçüm Kriterleri.....	20

RT sırasında haftada bir, takiplerde ise 3 ayda bir RTOG morbidite kriterlerine göre hastaların RT yan etkileri değerlendirilmiştir. Yine bu değerlendirme sırasında hastaların kiloları ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumuda kaydedilmiştir.	20
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı	26
4.2. RT Alanına Göre Erken Non-Hematolojik Yan Etkiler (beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen, pelvis).....	27
4.3. RT Alanına Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olaylar (beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen, pelvis).....	31
4.4. RT Alanına Göre Erken Yan Etkilerin Ortalama Görülme Zamanı (beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen, pelvis)	31
4.5. Tedavi Şekline Göre Erken Non-Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı (RT ve KRT).....	36
4.6. Tedavi Şekline Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olayları (RT vs KRT)...	36
4.7. RT Dozuna Göre Erken Non-hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı (<60 Gy vs ≥60 Gy)	39
4.8. RT Dozuna Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olaylar (<60 Gy ve ≥60 Gy).....	39
4.9. RT Dozu ile Yan Etki Grade'i Arasındaki Korelasyonlar	42
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Radyasyonun biyolojik sistemlere maruz kalmasının zamana bağlı etkisi	6
Şekil 2. 2. Farklı dozların tümör kontrolü ve doku hasarı üzerinde A. Radyosensitivite, B. Radyorezisdans değişimleri.....	8
Şekil 2.3. RT'nin erken cilt yan etkileri (eritem ve yaş deskuamasyon)	13
Şekil 2.4. RT'nin erken cilt yan etkileri (ülser)	14
Şekil 2. 5. Akut radyasyon mukozitinin düzenlenmesinde intestinal bağışıklık sisteminin ve mikrovasküler endotelin tutulumu	15
Şekil 2.6. Radyasyon pönomonisi	17
Şekil 2.7. Mukozit.....	18
Şekil 5.1. EORTC-22921 çalışması (rektum kanseri)	51
Şekil 5.2. Wendt ve ark.larının çalışması (Baş boyun kanseri)	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. Farklı tümörlerde kullanılan radyoterapi rejimleri	9
Tablo 2. 2. Halperin ve ark. (2013) tarafından hazırlanan α/β değerleri	10
Tablo 2. 3. İnsan doku ve tümörleri için α/β 'nin tahminleri	11
Tablo 3. 1. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-1	21
Tablo 3. 2. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-2	22
Tablo 3. 3. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-3	23
Tablo 3. 4. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-4	24
Tablo 4. 1. Hastaların tanısı	26
Tablo 4. 2. Erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı	26
Tablo 4. 3. Erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar	30
Tablo 4. 4. RT alanına göre erken non-hematolojik yan etkiler	30
Tablo 4. 5. RT alanına göre erken hematolojik yan etkiler ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olayları.....	32
Tablo 4. 6. RT alanına göre erken yan etkilerin ortalama görülme zamanı	33
Tablo 4. 7. Yaşa göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı (<65 yaş ve ≥ 65 yaş)	34
Tablo 4. 8. Yaşa göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar (<65 yaş ve ≥ 65 yaş).....	35
Tablo 4. 9. Tedavi şekline göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı (RT ve KRT)	37
Tablo 4. 10. Tedavi şekline göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar (RT ve KRT) ...	38
Tablo 4. 11. RT dozuna göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı (<60 Gy ve ≥ 60 Gy)	40
Tablo 4. 12. RT dozuna göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar (<60 Gy ve ≥ 60 Gy).....	41
Tablo 4. 13. RT dozu ile yan etki grade'i arasındaki korelasyonlar	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
%	: Yüzde
cm	: Santimetre
Gy	: Gray
IgA	: Immunoglobulin A
mm	: Milimetre
Mo	: Molibdenum
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
Kısaltmalar	Açıklama
4R	: Repair, Reassortment, Repopulasyon, Reoksijenizasyon
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BBK	: Baş- Boyun Kanseri
BRT	: Brakiterapi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CRP	: C-reaktif Protein
CÜTF	: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
dk	: Dakika
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSB	: Çift Zincir Kırıkları(double-strand breaks)
EBRT	: External beam RT
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAS-L	: Fas Ligandı
G1	: Senteze Hazırlık
G2	: Mitoza hazırlık
GIS	: Gastrointestinal Sistem

GÜS	: Genitoüriner Sistem
Hb	: Hemoglobin
ICRU	: International Commission on Radiation Units and
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IORT	: Intraoperatif
IR	: İyonize Radyasyon
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	: Küratif Eşzamanlı Kemoradyoterapi
LD50	: Letal doz 50%
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LET	: Lineer Enerji Transferi
LQ	: Lineer-Quadratik
LTa	: Lenfotoksin Alfa
LTB₄	: Lökotrien-B ₄ Omega-Hidroksilaz 2
M	: Mitoz
MLC	: Çok Yapraklı Kolimatör
mRNA	: Messenger RNA
PAR	: Proteazla Aktive Edilen Reseptör
PLT	: Trombosit
RNA	: Ribo Nükleik Asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
rRNA	: Ribozomal RNA
RT	:Radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
S	: Sentez
SBRT	: Stereotaktik body RT
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SRS	: Stereotaktik radiosurgery
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T2 ve T3	: Nükleer Spin Relaksasyon Zamanları
TD_{5/5}	: Beş yılda %1-5 komplikasyon oluşturan radyasyon dozu

TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
tRNA	: Taşıyıcı RNA
TUR-P	: Transüretral Prostat Rezeksiyonu
VMAT	: Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi
WBC	: Lökosit



1. GİRİŞ

İyonize radyasyon 1900'lü yıllardan bu yana tek başına ya da cerrahi tedavi ve kemoterapi gibi ek tedavilerle birlikte kanser ve bazı diğer hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi uygulaması radyoterapi olarak adlandırılmaktadır. İyonize radyasyonun doku ortamında hücre düzeyinde yaratacağı fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkilerden yararlanılarak anormal çoğalan hücreler yok edilmeye çalışılır. Bu uygulamadaki temel amaç, önceden teşhisi ve hacimsel tanımı yapılmış kanserli dokuyu iyonize radyasyona maruz bırakarak tümörlü hücrelerin çoğalmasını engellemek, sağlıklı doku ve organlara en az zararı vermek olmalıdır [1].

Günümüzde normal dokuların radyasyon toleranslarını ve radyasyona maruz kalan normal dokularda meydana gelebilecek toksisiteyi değerlendiren skorlama sistemleri geliştirilmiş ve normal doku tolerans dozları belirlenmiştir [2-4].

Tedavide etkin olarak kullanılan radyasyon toksisitesi tedavi sürecini olumsuz etkilemekte; bu yan etkiler tedavinin sonlandırılması, tedaviye ara verilmesi veya uygulanabilir radyasyon dozlarının azaltılması ihtiyacını doğurabilmektedir. Tedavi sürecinin planlandığı gibi yürütülebilmesi açısından radyasyonun yan etkilerinin iyi değerlendirilmesi, deterministik yan etkiler için aktif önlemlerin alınması ve kalıcı morbiditeye neden olmamak amacıyla radyasyonun tümörde ve normal dokudaki etkinliğinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, farklı malignitelere sahip hastalarda radyoterapi (RT) toksisitesinin, RTOG radyasyon toksisite kriterlerine göre incelenmesi ve bu toksisitelerin hasta yaşı, uygulanan radyasyon dozu, radyoterapi alanı ve eş zamanlı tedavilerle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünyada her yıl kanser teşhisi konan yaklaşık 10 milyon kişinin %50'sine RT tedavisi uygulanmaktadır. Farklı lokalizasyonlardan gelişen tümörlerin tedavisinde RT, neoadjuvan veya adjuvan, küratif veya palyatif olarak uygulanmakta olup sağkalım avantajı veya lokal kontrol avantajları oluşturması nedeniyle kanser tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmaya devam etmektedir [5,6].

Radyoterapi uygulaması, gelişen teknolojik yenilikler ile kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılabilen, güvenilir bir yöntemdir. Tarihsel olarak X ışınlarının Wilhelm Conrad Röntgen tarafından 1895 yılında keşfinden bir yıl sonra radyasyon medikal amaçlı kullanıma girmiştir. Radyasyonun ilk biyolojik etkisi Becquerel tarafından keşfedilmiştir. Becquerel cebine koyduğu radium elementinin cildinde iki hafta sonra eritem oluşturduğunu ve haftalar içerisinde iyileşen ülseratif lezyonu gözlemlemiştir. Bu tarihten sonra radyasyonun medikal amaçlı kullanılabileceği fikriyle birlikte toksisite durumunun da önemini beraberinde getiren süreç başlamıştır [6].

Radyasyonun medikal amaçlı kullanımıyla birlikte radyasyonun doku veya organ düzeyinde toksisiteyi de gözlemlenmeye başlamıştır. Organların fonksiyon ve bütünlüğünün korunması amacıyla radyasyonun fiziksel ve radyobiyojik etkinliği ile hücresel ve doku üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesini sağlayan, yeni tedavi planlama sistemlerinin geliştirilmesi sağlanmıştır. Radyoterapi uygulamalarında temel olarak hedef hacime planlanan maksimum dozun uygulanması hedeflenirken; normal dokuların minimum düzeyde etkilenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır [2-4].

2.1. Radyoterapi

Işın tedavisi ya da şua tedavisi olarak da isimlendirilen radyoterapi yaklaşık 100 yıldır kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerden biridir. Etkisi kanser hücrelerinin iyonlaştırıcı radyasyonla yok edilmesi temeline dayanır.

Radyoterapi yaklaşık yüzyıl öncesinden bu güne kadar süren süreçte blok, kama filtre gibi mekanik araçlardan, daha sonraları bilgisayarlı tomografi (BT) ve çok yapraklı kolimatörlerin (MLC) ortaya çıkması ile daha konformal planlamalara olanak sağlayan bir gelişim izlemiştir. Teknolojinin ilerlemesi sürecinde bir sonraki adım olan gelişmiş planlama sistemleri ile üç boyutlu (3D: three dimensional) konformal

tekniklere, MLC'lerin hareket edebilme yetenekleri, dozları istenilen şekilde modüle edebilen yoğunluk ayarlı ışın tedavisi (IMRT) ve volumetrik ark tedavisi (VMAT) gibi birçok teknik geliştirilmiştir. Bunlara ek olarak cihazların fiziksel kapasitelerindeki artışlar bu teknikleri mükemmel hale getirmiştir. [7].

Uygulama amacına göre radyoterapi küratif ve palyatif RT olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

Küratif radyoterapi: Kanser hücrelerinin tümüyle ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Radyasyona duyarlı kanserler ve erken evre kanserlerin bir kısmında RT ile kür sağlanabilir. RT, hastalığın tedavisinde ana tedavi olarak kullanılıyorsa definitif, cerrahiye ek olarak kullanılıyorsa adjuvan RT olarak adlandırılmaktadır. Özellikle küratif radyoterapilerde amaç, normal dokuları olabildiğince koruyup kanser hücrelerini yok etmektir. Başarılı bir radyoterapi tedavisi için, hedef bölge ve tedavi alanlarının doğru ve hassas biçimde belirlenmesi, dikkatli fizik planlama, ışının her hastaya ve alana göre şekillendirilmesi gerekmektedir [7].

Palyatif radyoterapi: İleri evre, yayılmış ya da yerleştiği yere bağlı olarak kanserlerin oluşturduğu ağrı, kanama, bası nedeniyle ortaya çıkan tıkanıklıklar, yutma güçlüğü, nefes darlığı gibi belirtilerin hafifletilmesi veya ortadan kaldırılması amacıyla uygulanır.

Uygulama yöntemine göre radyoterapi, EBRT (external beam RT) ve BRT (brakiterapi) olarak sınıflandırmak mümkündür.

2.1.1. Internal Radyoterapi (Brakiterapi)

Radyoaktif kaynakların veya kaynak taşıyıcı aparatların vücuda ya da tümöre degecek, doğal vücut boşluklarına yerleştirilecek veya tümörün içinde olacak şekilde kullanıldığı radyoterapi yöntemidir. Günümüzde çapı 1 mm'nin altına indirilmiş küçük kaynaklar kullanan uzaktan yüklemeli (remote afterloading) sistemlerin gelişmesi ve kullanılan kaynaktan uzaklaştıkça hızlı doz azalması nedeniyle yakın komşuluğunda kritik organ bulunan kanser yerleşim bölgelerinde eksternal radyoterapi ile birlikte doz tamamlayıcı olarak (örneğin rahim, rahim ağzı, bronş, meme, yumuşak doku kanserlerinde), bazı göz tümörleri (koroidal malign melanom), erken evre endometrium, serviks kanserlerinde tek başına küratif amaçla ya da ileri evre bazı kanserlerde (bronş, safra yolu gibi) yakınmaları azaltmak için kullanılabilir.

2.1.2. Eksternal Radyoterapi

Işın demetlerinin hastalara dışarıdan (belirli bir uzaklıktan; 80-100 cm) yönlendirilmesi yoluyla yapılan RT "*eksternal RT uygulamaları*" olarak adlandırılmaktadır. Eksternal RT uygulamalarında doğal bir radyoaktif kaynak içeren Kobalt-60 cihazlarından elde edilen gama (γ) ışınları ya da herhangi bir radyoaktif kaynak içermeyen lineer hızlandırıcılardan elde edilen X-ışınları ve elektron kullanıldığı gibi proton, nötron, ağır metaller de kullanılmaktadır [7,8].

2.2. Radyasyonun Etki Mekanizması

Radyasyonun doku ile etkileşimi fiziksel, kimyasal ve biyolojik evre olmak üzere 3 evrede incelenmektedir. Fiziksel evrede radyasyon dokuya girdiğinde saniyeler içinde karşılaştığı molekül ile etkileşerek (RT sıklık ile kompton olayı) bir elektronun kopmasına yol açar. Kimyasal evrede, bu elektron su gibi moleküllerle etkileşime girerek serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Biyolojik evrede ise doku için yıkıcı olan bu serbest radikaller DNA, lipid, protein gibi biyolojik yapılarla reaksiyona girerek biyolojik etkiler oluşturmaktadır (hücre ölümü, mutasyon, kanser gibi). Radyasyon ile doku etkileşiminin de bazı temel özellikler bulunmaktadır:

1. **Bergoni ve Tribondeau yasası:** Bir dokunun radyasyon duyarlılığı mitotik aktivitesi ile doğru, farklılaşma derecesi ile ters orantılıdır. Bölünen hücreler radyasyona daha duyarlı, bölünmeyen hücreler daha dirençlidir. İyi differansiye olanlar daha az, kötü differansiye olanlar daha fazla duyarlıdır.
2. Radyasyona bağlı doku duyarlılığı açısından **Michalowski ve Casarett sınıflandırmaları** yaygın kabul görmüştür. Bu sınıflandırmalara göre hiyerarşik doku tiplerinde akut yan etkiler fazla izlenirken, flexible doku tiplerinde kronik etkiler daha siktir [9-12].
3. Dokularda oluşan hasarın anlaşılabilmesi açısından dokuların yapısal özelliklerinin bilinmesi gerekir. Dokular fonksiyonel alt birimlerden oluşur. Fonksiyonel subünitlerine göre organlarda gelişecek hasarlar çeşitlilik göstermektedir [13]. Yapısal fonksiyonlarına göre organları seri ve paralel olarak incelemek mümkündür.
 - A. **Seri organlar:** Organı oluşturan fonksiyonel subünitleri birbirini bağlı olan organları tanımlamak için kullanılır. Radyasyona bağlı hasar herhangi bir subünit de olursa tüm organın fonksiyonu geri dönüşümsüz olarak hasar görür (spinal kord, özafagus, rektum vs.).

B. Paralel organlar: Fonksiyonel subünitleri birbirinden bağımsız (paralel yapıda ki) organları tanımlar. Herhangi bir subünitte olan hasar, diğer subünitlerden bağımsız olmaktadır. Organ fonksiyonunun etkilenmesi için belli oran da subünit hasarı gerekir (akciğer, karaciğer vs.).

RT uygulamalarında deterministik, sitokastik, abscopal, bystander etkileri gözlenmektedir.

Deterministik etki: Doz artışıyla artan, belli bir eşik değer üzerinde ortaya çıkan radyasyon akut ve subakut etkilerine denir. Doz artışına bağlı olarak çeşitliliği artan yan etki profilini tanımlar (katarakt, deri de eritem ve fibrozis).

Sitokastik etki: Bir eşik değer olmaksızın sadece radyasyon maruziyetine bağlı kronik (12 aydan sonra) olarak ortaya çıkan yan etkilerdir. (karsinogenez ve germ hücre mutasyonu gibi). [11-15].

Abscopal etki: Herhangi bir bölge ışınlanırken, ışınlanan bölge dışında sistemik yan etki görülmesidir.

Bystander etki: Radyasyona doğrudan maruz kalmayan ancak dolaylı olarak maruz kalanlarla komşu hücrelerde radyasyon almış hücrelere benzer biyolojik etkiler (kromozom aberasyonu, mutasyon, apoptozis vs.) oluşmasını tanımlar.

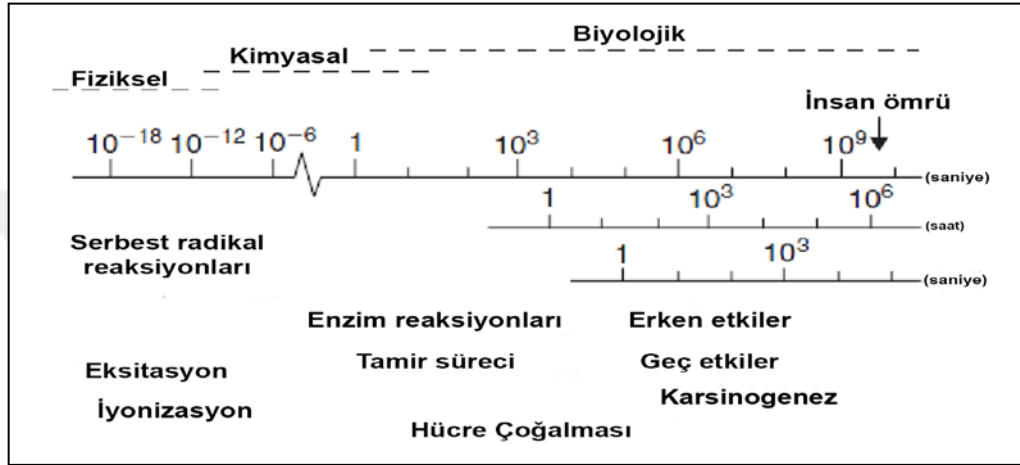
2.2.1.Radyasyonun Hücresel Etkileşimi

İyonize radyasyonun (IR) hücrede meydana getirdiği hasarın temeli; hücresel moleküllerle girdiği ilk fiziksel temas ile başlayan kimyasal prosedürlerle son bulan sisteme dayanır. Fizikokimyasal ve biyokimyasal evreyle taşınan bu enerji hücrede DNA molekülü ile direkt veya indirekt etkileşime girerek hücre hasarı ve apoptozise neden olabilir. Hücreler radyasyonun yol açtığı hasar sonrası tamir sürecine girip eski fonksiyonlarına geri dönebildiği gibi hücrelerde mitotik ölüm, interfaz ölümü, apoptotik ve nekrotik ölüm görülebilir [16].

IR'nun hücre hasarındaki temel hedefi hücre ölümü ve karsinogenez açısından son derece önemli olan DNA molekülüdür. IR'nin oluşturduğu serbest radikaller (hidroksil, hidrojen peroksit, nitrik oksit, süperoksit gibi), hücrenin özellikle DNA moleküllerini etkileyerek, DNA'da; baz eksizyonu, nükleotid eksizyonu, tek zincir kırıkları veya çift zincir kırıkları oluşturarak hücresel hasar oluşturur. Oluşan tek zincir kırıkları tamir

edilebilir. Eğer bu hasar yanlış tamir edilirse mutasyonlara neden olur. Radyasyonun DNA'da karşılıklı iki zincirde hasar oluşturmaya çift zincir kırığı (DSB: *double stranding break*) denir ve DSB radyasyona bağlı olarak hücrede oluşabilecek en önemli hasardır [16,17]. Radyasyonun biyolojik sistemde etkisi zaman ölçeğinde bir dizi süreç gerektirir. Bu süreçler Şekil 2. 1'de tanımlanan fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak üç aşamaya ayrılmıştır [16].

Şekil 2. 1. Radyasyonun biyolojik sistemlere maruz kalmasının zamana bağlı etkisi [16]



2.2.2. Radyasyona Bağlı Hücre Hasarı

Radyasyona bağlı gelişen hasar hücrelerde üç temel etkiye neden olur. Bu etkileri letal, potansiyel letal ve subletal hasar olarak tanımlamak mümkündür.

Letal hasar: Genellikle yüksek LET'li radyasyonun direkt etkisi ile oluşan ve onarılamayan çift zincir DNA fragmanları meydana gelir. Oluşan hasar geri dönüşümsüzdür, tamir edilemez ve mutlak hücre ölümü ile sonuçlanır.

Potansiyel letal hasar: RT sonucu oluşan hasarın şiddeti çevresel faktörlere bağlıdır. Normal şartlarda radyasyona maruz kalıp radyasyon sonucu oluşan hasarı tamir etmeden mitoz giden hücreler için bu hasar öldürücüdür. Ancak radyasyon maruziyeti sonrası mitoz için uygun olmayan suboptimal çevresel koşulların varlığında hücre mitoz gitmek yerine potansiyel hasarın tamirine yönelir.

Subletal hasar: İlave radyoterapi verilmediği takdirde direkt olarak hücre ölümüne neden olmayan, doz ilavesiyle letal hasar oluşturan, genellikle indirekt etki ile oluşan, düşük LET'li radyasyonlarda görülen ve DNA'da tek sarmal kırığı oluşturan hasara *subletal hasar* adı verilir.

Radyoterapi de; tümör hücrelerinde radyasyona bağılı letal veya potansiyel letal hasar amaçlanırken normal dokularda uygulanan fraksinasyon şemasına ve doza bağılı olarak hasarlanmış ancak tamir mekanizmalarıyla normal yapısını kazanabilecek şekilde minimal subletal hasar amaçlanır. Bu nedenle RT uygulamalarında normal dokuların tamirine izin vermek için radyasyonun fraksiyone olarak uygulanması tercih edilir [16-18].

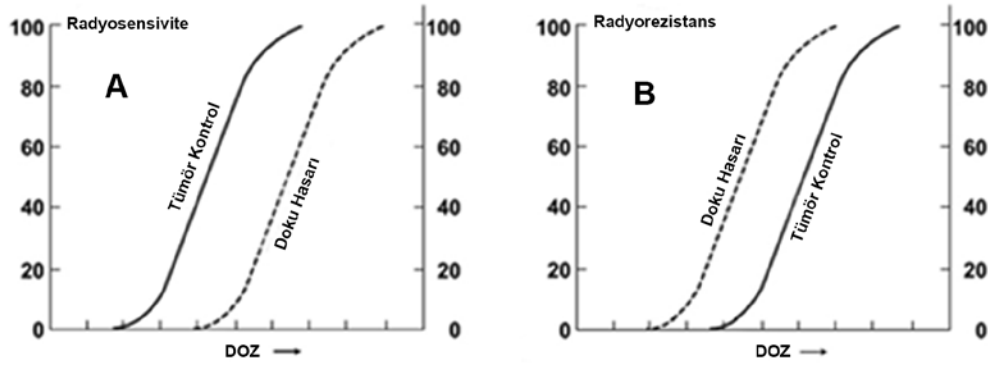
Radyoterapi çalışmalarında ilk olarak radyasyonun terapötik kullanımı sırasında hesaplanan doz tek fraksiyonda verilmiş ve tümör kontrolünün sağlandığı ancak şiddetli doku hasarının meydana geldiği gözlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar hesaplanan dozun fraksiyone olarak verilmesi üzerine odaklanmıştır. 1927’de Regard ve Femoux hesaplanan dozun fraksiyone olarak verilmesi ile koç testisinin ışınlanması sonucunda ciddi cilt reaksiyonu oluşmadan testis sterilizasyonu sağlandığını saptamıştır [17-20].

Radyoterapi tedavi yaklaşımının hedefi, tümör dokusuna maksimum eradikasyonunu sağlayacak belirlenmiş dozu verirken, yakınındaki normal dokulara tolere edebilecekleri maksimum dozun altında bir doz verebilmektir. Verilerin değerlendirilmesi amaçlı belirlenmiş bir parametre olan “*terapötik indeks*” kavramı kullanılmaktadır. Bu kavramda her ikisinde sigmoidal birer eğri ile tasvir edilen “*tümör kontrol olasılığı*” ve “*normal doku hasar olasılığı*” kavramları arasındaki alan değerlendirilmektedir. Şekil 2. 2’de amaçlanan asıl hedef, tümör kontrol olasılık eğrisini sola, normal doku komplikasyon eğrisini de sağa yaklaştırmaktır. Bu iki eğrinin birbirine yakınlığı tümörün radyorezistan olduğunu uzaklığı ise radyosensitiviteyi gösterir [15,16].

Radyasyonun hücre ve dokularda etkinliğinin daha iyi anlaşılması amacıyla radyobiyojisinin temelini oluşturan 4R (Repair, Reassortment, Repopulation, Reoksijenizasyon) prensibi tanımlanmış ve RT ‘nin fraksiyone olarak kullanımı daha da netleşmiştir.

Repair (tamir): Subletal hasar tamiratını gösteren bir parametredir. Tamir süresinin insan hücrelerinde 4-6 saat olarak saptanması sonucu RT’de iki tedavi fraksiyonu arası minimum 6-8 saat olmalıdır.

Şekil 2. 2. Farklı dozların tümör kontrolü ve doku hasarı üzerinde A. Radyosensitivite, B. Radyorezistan değişimleri



Reassortment (yeniden dağılım): Radyasyona maruz kalan hücrelerin radyosensitivite hücrelerin hangi bölünme siklusunda olduğuna göre değişir.

Repopulation (yeniden çoğalma): Hücre bölünmelerine bağlı sağ kalan hücrelerin sayısında tekrar çoğalmaya bağlı artış olarak adlandırılır. Normal doku erken dönem toksisitesini ve baş- boyun gibi akselere proliferen olan tümörlerin lokal kontrol oranlarını belirleyen parametredir.

Reoxygenation (yeniden oksijenlenme): Radyasyon temel etkisini indirekt yollardan oluşturduğundan ve tümör hücrelerinin radyasyon hasarına maruz kalabilmeleri için ortamda O₂ gerektiğinden tümöral dokunun reoksijenizasyonu oldukça önemlidir. İlk planda daha iyi oksijenlenen tümöral dokuda daha etkin radyoterapi hasarı oluşurken göreceli olarak hacmi artan hipoksik tümör dokusunda oksijenizasyon artışı nedeniyle radyosensitivite artar.

Radyoterapi duyarlılığını etkileyen 4R'ye ek olarak “*radiosensitivity*” ve “*irradiated volüm*” parametreleri son zamanlar da tanımlanmıştır.

Radiosensitivity (radyasyon duyarlılığı): Hücrelerin iyonize radyasyona olan duyarlılığını ifade eder.

Irradiated volüm (ışınlanan hacim): Işınlanan volümün hacmi ve lokalizasyonu olarak ifade edilir [15-17].

Hücrenin bölünme siklusları olarak ise senteze hazırlık (G1), Sentez (S), Mitoza hazırlık (G2), Mitoz (M) olmak üzere 4'e ayrılır. Hücreler hücre siklusunda G2 ve M

fazında radyoterapiye en duyarlı iken S fazında en dirençli konumda bulunurlar. [17,21,22].

Toksisitenin minimize edilip tümöre maksimum dozun uygulanabilmesi için maksimal etkin dozun fraksiyone şemalarla uygulanması günümüzde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Farklı tümörlerde kullanılan en yaygın radyoterapi rejimleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 2. 1).

Tablo 2. 1. Farklı tümörlerde kullanılan radyoterapi rejimleri

Fraksiyon Şeması	Doz (Gy)	Fraksiyon sayısı/gün	Fraksiyon sayısı/hafta	Toplam fraksiyon sayısı	Toplam doz (Gy)	Erken yan etki	Geç yan etki
Konvansiyonel	1.8 – 2.0	1	5	25-35	45-70	-	-
Hiperfraksiyone	1.1 - 1.2	2	10	60-70	yaklaşık %10 daha yüksek	aynı/biraz yüksek	aynı/daha düşük
Akselere hiperfraksiyone	aynı/daha düşük	>1	>5	benzer	aynı/daha düşük	daha fazla	benzer
Hipo fraksiyone	Yüksek	aynı/ kısa	aynı/daha az	daha az	daha düşük	aynı	aynı/yüksek

Linear-Quadratik (LQ) model: Bir multifraksiyon ışınlama rejiminde fraksiyon başına dozlar değiştirildiğinde farklı dokularda etkilerin şiddetinde önemli değişimler meydana gelir. Akut ve geç hasar için fraksiyon başına dozdaki değişimlerin etkisi incelendiğinde, eğrilerde geç doku reaksiyonlarının erken doku reaksiyonlarından daha dik olduğu görülür. Bu nedenle, eğer fraksiyon başına doz arttırılırsa, aynı toplam dozda erken reaksiyonlara göre geç hasar nispeten artar. Erken ve geç reaksiyonlar arasındaki bu farklılık, *Lineer-Quadratik (LQ)* veya α/β terimleriyle tanımlanır. α/β oranı erken reaksiyonlar için büyük olup geç etkiler için α/β küçük olarak tanımlanır.

α (*alfa*): İntersik radyoduyarlılığı gösterir. İyonizan radyasyonun gray (Gy) başına tamir edilemeyen ölen veya ölecek olan hücre miktarının Log_e cinsinden ifadesidir.

β (*beta*): hücre tamir mekanizmalarını yansıtır. İyonizan radyasyonun Gy başına tamir edilebilen hücre miktarının Log_e cinsinden ifade eder.

Farklı seviyede dozların biyolojik eşdeğerlerini ve fraksiyonasyon zaman çizelgelerini değerlendirmek için doz sağkalımı modellerine dayanan formülasyonlar

önerilmiştir. Bu kapsamda Lineer-Quadratik modelleme için aşağıdaki denklemle temsil edilen bir hayatta kalma eğrisine dayanmaktadır. $\text{Log}_e S = \alpha D + \beta D^2$

Akut doku reaksiyonları yüksek α/β oranlarıyla ilişkilidir (değer aralığı 8-13, ortalama 10 Gy), geç doku reaksiyonları düşük α/β oranlarıyla ilişkilidir (değer aralığı 2-6 Gy, ortalama 2.5-3 Gy civarındadır). Birçok kaynaktan sentezlenerek Halperin ve ark. tarafından oluşturulan erken ve geç yanıt veren dokularda α/β değerleri Tablo 2. 2’de gösterilmiştir [26]. İnsan doku ve tümörler için α/β değerleri Tablo 2. 3’de gösterilmiştir [22].

Tablo 2. 2. Halperin ve ark.ları tarafından hazırlanan α/β değerleri [22]

Erken Yanıt Veren Dokular	α/β (Gy)	Geç Yanıt Veren Dokular	α/β (Gy)
Cilt (deskuamasyon)	9.4–21.0	Omurilik (paralizi)	1.6–5
Deri (deskuamasyon)		<i>Servikal</i>	2–3.4
<i>Zaman ≤16 gün</i>	8.7	<i>Lumbar</i>	4–5
<i>Zaman >16 gün</i>	0.9	Beyin (LD ₅₀ /10 Mo)	2.1
Dudak mukozası (deskuamasyon)	7.9	Böbrek (birden fazla bitiş noktası)	0.4–5
Jejunal mukoza (klonlar)	7–13	Akciğer (pnömoni)	1.6–4.5
Dil mukoza (ülserasyon)	11.6	Akciğer (fibrosis)	2.3
Kolon mukozası (klonlar)	7–8.5	Kalp yetmezliği	3.7
Saç folikülleri (epilasyon)		Karaciğer (klonlar)	2.5
<i>Anagen</i>	7.5	Mesane (frekans)	7.2
<i>Telogen</i>	5.5	Mesane (daralma)	5.8–11.0
Testis (klon)	13.9	Bağırsak (striktür/perforasyon)	3.5–5
Dalak (klon)	8.9	Bağırsak (fistül/tıkanıklık)	10.7
Kemik iliği (klonlar)	9.0	Bağırsak (rektal stenoz, <5 d)	6.2
Melanositler (depigmentasyon)	6.5	Bağırsak (rektal stenoz, > 5 d)	1.1
Tümörler (tedavi)		Dermal kasılma	1.5–3.5
Experimental tümörler	10–35	Dermal yara iyileşmesi	2.5
Çoğu insan tümörleri	6–25	Katarak	1.2
İnsan prostat kanseri	1.5	Kemik (insanda kırık)	2.2
		Kıkırdak ve submukoza	1–4.9
		Toplam vücut ışınlaması (LD ₅₀ / 1 y)	5.1

Tablo 2. 3. İnsan doku ve tümörleri için α/β 'nin tahminleri [22]

Doku / Tümör	α/β oranının Gy cinsinden tahmin/ilişkileri			
Yanıt veren				
Cilt deskuamasyon (zaman ≤ 29 gün)	11.2 (8.5–17.6)			
Eritema	8.8 (6.9–11.6)	12.3 (2–23)		
Mukoz membran-ülser	15 (0–45.2)			
Akciğer-akut	>8.8			
Geç yanıtlayan				
Supraglottik larinks-geç sıralı	3.8 (0.8–14)			
Larinks-kıkırdak nekrozu	~3.4	3.5 (1.1–5.9)	≤ 4.2	≤ 4.4
Larinks-farinks	7.8 (3– ∞)			
Orofarinks-geç sekeli	~4.5			
Deri				
Subkutanöz fibroz	1.9 (0.8–3)			
Telanjiktasi	3.9 (2.7–4.8)	3.7 (0.2–4.7)	2.8 (0–8.1)	
Mukozal ülserasyon (sonuçta çıkan etkiler)	21.3 (5.2– ∞)			
Omuzda hareket bozukluğu	3.5 (0.7–6.2)			
Kaburga kırığı	1.8–2.8			
Kemik pozlama-nekroz	0.8 (0–2.4)			
Akciğer				
Pnömoni	≤ 3.8			
Omurilik-miyelopati	≤ 3.3			
Brakiyal pleksus -pleksopati	≤ 5.3			
Bağırsak striktürü /perforasyon	$2.2 \leq \alpha/\beta \leq 8$			
Tümörler				
Tonsil	14.7 (4.4– ∞)			
Vokal kord	>9.9			
Larinks		$T2^a$: 18 (0–42), $T3^a$: 13 (3–23)		
Ağız boşluğu /orofarinks	~25	>6.5	~10.3	>7
Akciğer-küçük hücreli olmayan karsinomalar	50–90			
Serviks	>13.9			
Deri	8.5 (4.5–11.3)			
Prostat	1.2 (0.03–4.1)	1.5 (0.8–2.2)	1.5 (1.3–1.8)	1.8–2.8
Melanoma	0.6 (0–2.5) ^b			
Liposarcoma	0.4 (0–5.4) ^b			

b: Güven sınırı negatif ancak negatif bir α/β 'nin biyolojik anlamı olmadığı için 0 olarak listelendi.

a: AJCC nin kanser evreleme sistemi, $T2$ ve $T3$: Nükleer spin relaksasyon zamanları

2.4. Radyasyonun Yan Etkileri

Radyoterapi sonrası sağlam doku radyasyon maruziyetine bağlı, normal dokular da fonksiyon kaybı görülür. Yan etkiler görülme zamanına göre erken (akut yan etkiler; RT başlangıcı-90 gün), subakut (tedavi sonrası 6 hafta- 6 ay) ve geç (tedavi sonrası 6 ay- yıllar) olmak üzere üçe ayrılır.

Akut yan etki: RT uygulanması sırasında ya da RT bitiminden hemen sonra ortaya çıkan yan etkilere erken (RT başlangıcı - 90 gün) yan etkiler denmektedir. Hızlı çoğalan hücrelere sahip (GIS mukoza, kemik iliği, cilt, mukoza) dokular da görülür. Erken etkiler sıklıkla geri dönüşümlüdür. Fraksiyon dozuna daha az bağlıken tedavi süresine daha çok bağlıdır. Semptomlar kök hücre hasarına bağlı fonksiyonel hücrelerdeki kayıplar kompanse edilemediği zamanlarda görülür. Akut hasar epitelyal hücre, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi hızlı çoğalan hücrelerde öncelikle görülür [22]. Büyük oranda ve kısa sürede onarılabılır yan etkileri içermektedir. Işınlama sonrası birkaç saat/gün/haftada oluşur.

Subakut yan etki: Belli dokular da radyoterapi sonrası aylar içinde subakut yan etkiler ortaya çıkar. Genellikle geri dönüşümlü olmakla beraber oluşan hasarlar ölüme bile yol açabilir. Geçici subakut hasara spinal kord irradasyonu sonucu oluşan Lhermitt sendromu ve akciğer radyoterapisi sonrası 2- 3 ay içerisinde görülebilen radyasyon pnömonisi örnek olarak gösterilebilir.

Geç yan etki: Radyoterapi sonrası yıllar içerisinde görülür ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Yavaş proliferen olan kök hücrelerin tükenmesine bağlı gelişir. Fraksiyon dozuna ve toplam doza bağlıdır. Örnek olarak; SSS oligodendroglial hücre hasarına bağlı demiyelinizasyon, böbrek tübül epitel hasarına bağlı böbrek yetmezliği, damar endotel hasarına bağlı ateroskleroz gösterilebilir [13].

2.4.1. Hematolojik Parametreler Üzerine Yan Etkiler

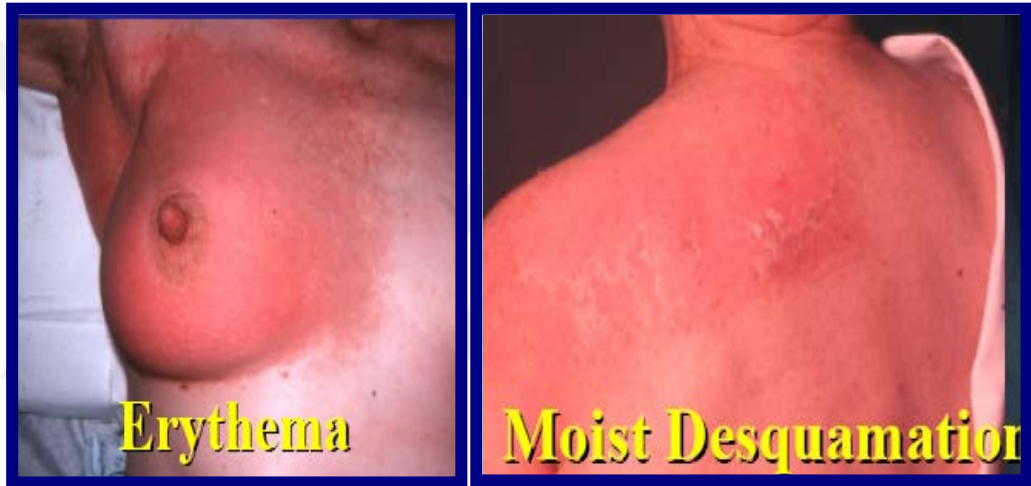
Hematopoetik sistem, hücrelerinin her gün büyük oranda yenilediği düşünülürse, radyasyon etkilerine karşı en duyarlı dokulardan biridir. Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın hematolojik malignitelerinin yaşam boyu riskini artırıp arttırmadığı bilimsel olarak belirsizliğini sürdürmektedir [23,24].

Hematopoetik sistem hücreleri gibi kök hücreler radyosensitiftir. Tüm vücudun maruz kaldığı 1 Gy'den düşük dozlarda bile lenfopeni, granüloopeni, trombositopeni ve eritrosit sayısındaki düşmeye bağlı anemi gözlenebilir. RT'ye giren alan genişse saatler içinde lenfopeni, 1 hafta içinde granüloopeni, 2. haftada trombositopeni, 3. haftada anemi oluşur [23-25].

2.4.2. Akut Cilt Yan Etkileri

Deri, iç ve dış epitelyum hücrelerinden oluşmaktadır. Akut radyasyon etkilerinde öncelikle cildin epidermis kısmı etkilenir. Epidermis stratum corneum ve en dış tabaka olarak iki kısma ayrılır Cildin bu kısmında canlı bulunan katman içerisinde mitoz sonrası hücreler içeren stratum spinosum bulunur. Hücre bölünmesinin büyük bir kısmının gerçekleştiği kısım ise bazal tabakadır. Bu bazal tabaka radyasyon maruziyeti sonucu etkilenmesi ile deride reaksiyonlar gösterir [13]. Eritem ile başlayan cilt reaksiyonların arkasından kuru deskuamasyon, yaş deskuamasyon ve ülser meydana gelmektedir. Şekil 2.3. ve Şekil 2.4.'de cilt reaksiyonları gösterilmiştir.

Şekil 2.3. RT'nin erken cilt yan etkileri (eritem ve yaş deskuamasyon)



Yapılan çalışmalarda günlük olarak 2 Gy/fraksiyonla toplam dozları 20-25 Gy verilene kadar tedavi edilen alanlarının bazal hücre yoğunluğunda değişiklik göstermediği belirtilmiştir. Kuru deskuamasyon genellikle ≥ 45 Gy dozlarında görülmektedir. Yaş deskuamasyonda ise 45 Gy ile 50 Gy arasında oluşur. Toplamda ≥ 60 Gy'lik deri dozları, iyileşmeyen yaş deskuamasyon ile bağlantılıdır [13].

Ciltteki erken etkiler bazal epitel hücre sayısında azalma ve ödem, inflamasyon ve damar genişleme alanlarında mitotik aktivitede artma ile kendini belli eder. Bazı kemoteropatik ajanlar RT sırasında oluşan cilt eriteminde artışa neden olabilirler. Cilt eriteminde kuru veya basit eritemden yaş deskuamasyona kadar değişen reaksiyonlar gözlenir [13, 22, 26]. Steroidli krem, skatrizan krem, antibiyotikli kremler tedavide kullanılabilir.

Şekil 2.4. RT'nin erken cilt yan etkileri (ülser)



2.4.3. Akut Gastrointestinal (GIS) Yan Etkiler

Radyasyona bağlı gelişen barsak hasarının yaklaşık %80'nini jinekolojik malignite nedeni ile RT uygulanan hastalar oluşturmaktadır [27]. Dozun miktarı arttıkça, enteropati sıklığı ve şiddeti de artmaktadır [28]. Tüm karın bölgesine RT alan hastalarda insidans %8'e, paraortik bölgeye RT alanlarda ise %35'e çıkmaktadır [29,30].

RT sonrası erken dönemde oluşan geçici mukozal atrofide, lamina propria, plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökositler tarafından infiltrate edilmektedir [31]. Mukozal hasarlanmaya bağlı olarak safra tuzları, vitamin B₁₂, yağ ve laktoz malabsorpsiyonu gelişmekte, ayrıca gastrointestinal içeriğin geçiş süresi de kısalmaktadır [32].

Erken dönemde kolonda ödem, mukozada hiperemi, artmış mukus salgısı ve rektal spazm saptanmaktadır [33]. En sık hasar serviks düzeyinde rektum ön duvarında görülmektedir [34].

Mukozadaki aşırı hiperemi, ödem ve kırılganlık en üst düzeye RT sonrasındaki 4.haftada ulaşmaktadır. Hastaların %75'inde bulantı, kusma ve ishal semptomları görülür [35]. RT altta yatan ülseratif kolit veya divertikülit gibi enflamatuvar hastalıkları da alevlendirmektedir [36]. Erken evrede şiddetli reaksiyon gelişen hastalarda geç dönemde de şiddetli reaksiyonların görülme sıklığı artmaktadır [37,38].

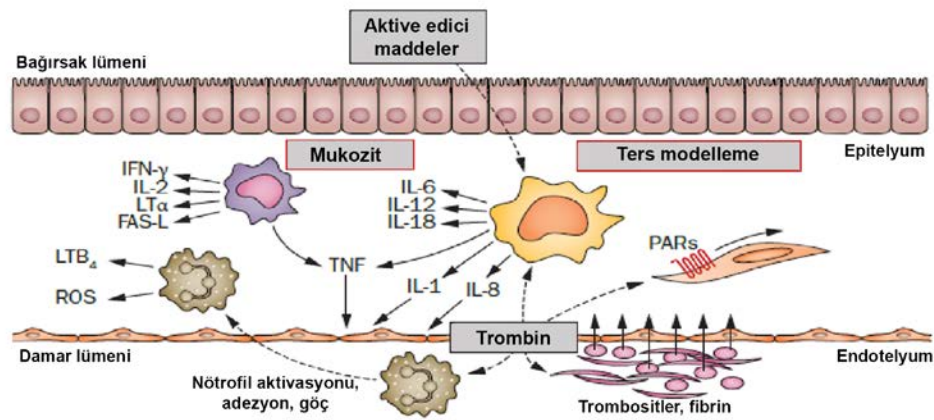
RT'ye bağlı bu yan etkilerden en önemlileri; diyare, karın ağrısı, rektal rahatsızlık ve bazen geçici enteroproktitten dolayı oluşan rektal kanamadır. Daha önceden hemoroidi olan hastalarda bu bulgular diğer hastalara göre daha erken

dönemde oluşabilir ve semptomatik tedavi gerekebilir. Diyare ve abdominal kramplar oral olarak alınan difenoksilat hidroklorid, atropin sülfat (lomotil), lopermid hidroklorür (imodium), opium preparatları ve pektin, kaolin gibi ilaçlar ile kontrol edilebilir. Elemental diyet (yağdan, süt proteininden ve laktozdan fakir diyet uygulaması) gastrik, pankreatik ve safra sekresyonunu azaltmak yolu ile RT sonrasındaki akut evredeki değişikliklere karşı koruyucu rol oynamaktadır [39,40].

Mide kanserli hastalarda gastrointestinal toksisiteye yol açan radyoterapi; tedavi bölgesine yakın normal dokuları da etkileyeceğinden özefajit, bulantı, kusma, diyare ve gastrik distansiyon yan etkileri gözlenmesi mümkündür [41].

Akut radyasyon mukozitinin düzenlenmesinde intestinal bağışıklık sisteminin ve mikrovasküler endotelin tutulumu ve daha sonra ters dokunun yeniden modellenmesi (bağırsak fibrozu) Şekil 2.5.'de gösterilmiştir. Radyasyona maruz kaldıktan sonra mukozal bariyer bozulur. Aktif ürünler ve diğer aktive edici maddeler bağırsak dokularına erişir ve sitokinler ve diğer proenflamatuar ve anti-inflamatuar mediatörler üretmek için çeşitli immün hücreleri uyarılır. Radyasyona bağlı endotel disfonksiyonu, tromboz direncinin kaybolmasına yol açarak trombin oluşumu, nötrofil dolaşımı ve aktivasyonu ve mezenkimal hücrelerin uyarılmasına neden olur. Burada gösterilen mekanizmalara ek olarak, mast hücreleri, enterik sinir sistemi ve bağırsak mikrobiyomu gibi diğer mekanizmaların bir dizi, radyasyon enteropatisinin patogenezinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir [38].

Şekil 2. 5. Akut radyasyon mukozitinin düzenlenmesinde intestinal bağışıklık sisteminin ve mikrovasküler endotelin tutulumu [38]



FAS-L: Fas ligandı, IFN: İnterferon, IL: İnterlökin, LTa: Lenfotoksin alfa, LTB₄: Lökotrien-B₄ omega-hidroksilaz 2, PAR: Proteazla aktive edilen reseptör, ROS: Reaktif oksijen türleri, TNF: Tümör nekroz faktörü.

2.4.4. Genitoüriner Sistem (GÜS) Yan Etkiler

RT tedavi alanı tüm pelvis içi yapıları (tümör loju veya anastomoz hattı, kalın barsağın bir kısmı, ince barsakların önemli bir kısmı, uterus ve overler, vagen, mesane, üreterin bir kısmı, üretranın tama yakını, erkeklerde penis kökü vb.) içermektedir. Tedavi sonrasında bu yapıların bazısında tam fonksiyon kaybı görülürken (ovarian ablasyon, ereksiyon kaybı vb.) bazılarında ise günlük yaşam biçimi ve kalitesini etkileyebilecek problemlere neden olmaktadır (barsak hareketinin artması, sfinkter fonksiyon kalitesinde bozulma, rektal striktür, radyasyon enteriti vb.). Aslında RT'nin kendine özgü yan etkileri bir yana konulursa, bir kısım yan etkiler de (brit ileus, ince barsak hasarı gelişimi vb.) cerraha ve tekniğine bağımlıdır. Bunlara ilave olarak 5-FU tabanlı gastrointestinal sistemi uyaran kemoterapötik ajanların tedaviye eklenmiş olması tedavi başarısını artırması yanında erken dönem yan etkileri belirgin artırmaktadır [42].

Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar, sıklıkla gastrointestinal (özellikle rektum) ve genitoüriner (özellikle mesane) sistemlerin etkilenmesine bağlı gelişmekte olup; ortaya çıkış zamanına göre akut ve kronik komplikasyonlar olarak değerlendirilmektedir. Akut semptomlar, sıklıkla tedavinin 3. haftasından sonra ortaya çıkmakta ve tedavi bitimini takiben günler-haftalar içinde kendiliğinden gerilemektedir. Akut yan etkilerin patogenezinin hızlı bölünen epitel hücrelerinin etkilenmesi sorumludur. Yan etkilerin gelişmesi ve şiddeti; tedavi süresi ile fraksiyon başına düşen radyasyon dozunun miktarı ile ilgilidir. Konformal radyoterapi teknikleri ile birlikte genitoüriner ve gastrointestinal yan etkilerde doz arttırılmasına rağmen %30 oranında azalma izlenmiştir [43].

2.4.5. Toraks Yan Etkiler

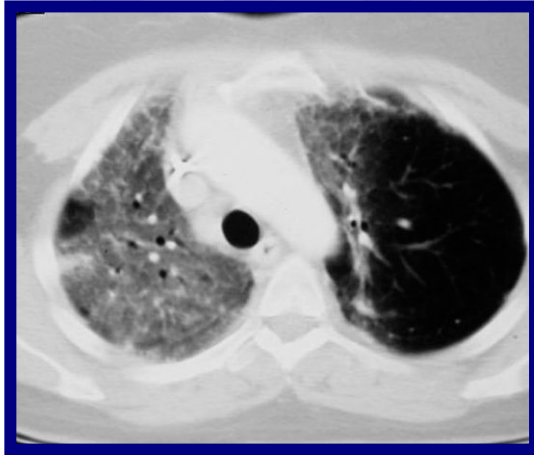
Radyasyon, akciğerde alveolo-kapiller ünite hücrelerin proliferasyon durumuna göre etki gösterir. Endotel, epitel (özellikle sürfaktan üreten tip 2 pnömositler) ve retikulo endotelyal sistem hücreleri radyasyona daha hasastırlar. Radyasyon bu hücrelere apoptozis ve stres yanıt genlerinin uyarılması ile zarar verir. Reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen üretimi öncelikle DNA, lipid ve proteinlerin yıkımına, bunun sonucunda da hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir [43-46].

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan iyonize radyasyonun oluşturduğu DNA hasarı, tip 1 ve tip 2 pnömositlerin apoptozuna ve radyasyona bağlı epitelyal ve endotelyal bariyerin yapısında değişime neden olur. Bu değişim sonucunda çeşitli

inflatuar hücreler hasarlanan veya zarar gören bölgeye gelir. Akciğere uygulanan RT, damar yoğunluğunu ve akciğer perfüzyonunu azaltarak, hipoksiyede neden olabilir. Ayrıca hücrelerde iyonizan radyasyona yanıt olarak bazı erken ve geç yanıt genlerinin transkripsiyonu aktif hale getirilir [46- 49].

Işınlama yoluyla akciğer hasarı hem doz hem de hacim etkileriyle ilgilidir. Akciğer için TD_{5/5} (beş yılda %1-5 komplikasyon oluşturan radyasyon dozu) üçte biri, üçte ikisi ve üçte üçü sırasıyla 45, 30 ve 17.5 Gy'dir. Akciğer hasarı için akut komplikasyon radyasyon pnömonisidir. Akciğer hasarının geç etkisi ise akciğer fibrozisidir. Her ikisi de ciddi derecede zayıf düşürücü hatta ölümcül olabilir. Bu iki faz zamanla açıkça birbirinden ayrılır. Radyasyon pnömonisi, organın tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde görülürken, fibrosis ise 1 yıldan sonra ortaya çıkabilmektedir [13]. Akciğerin ışınlanması sırasında ise siliar fonksiyonun bozulmasından dolayı RT sırasında koyu yapışkanlı balgamlı öksürük, özellikle geceleri balgamsız kuru öksürük meydana gelmektedir. Şekil 2.6.'da radyasyon pönomonisi gösterilmiştir.

Şekil 2.6. Radyasyon pönomonisi



2.4.6. Baş-Boyun Yan Etkiler

Baş-boyun kanseri (BBK) hastalarında görülen akut yan etkiler; mukozit, dermatit, kserostomi, cilt eritemi, nazal kuruluk, tükürük azalması, ağız içinde, bikarbonat ve IgA azalması, tat değişikliği, otitis media, disfaji, kilo kaybı, laringeal ödem ve Lhermite sendromudur. Baş ağrısı, konvüzyon, bulantı ve kusma en sık görülen semptomlarıdır [23-25,50].

Saçlı derinin radyasyon maruziyeti sonucu en yaygın akut reaksiyonlar, saç dökülmesi ve cilt eritemi içerir. Baş ve boyun radyasyon maruziyetinde, kserostomi, diş

çürüğü, trismus, yumuşak doku nekrozu ve osteo-radionekroz ile sonuçlanabilir. Kanser tedavisinin belirlenmesinde; oral komplikasyonların, lezyonların zamanında kontrolü ve yüksek riskin belirlenmesi için nüfus, hasta eğitimi gibi ön tedavi müdahalelerinin başlatılması gerekmektedir. Ağız dokularında fiziksel travma gibi komplikasyonlar akut veya kronik olabilmektedir. Baş ve boyun bölgesine yüksek dozda kemoterapide akut etkileri sıklıkla ülseratif oral ve mukozit olarak görülmektedir. Kemoterapi ile ilişkili olanın aksine radyasyon hasarı, ışınlanmış doku hacimlerine lokalizedir. Kullanılan radyasyon türünü, verilen toplam doz ve alan boyutu/fraksiyonlaması belirler [13].

Mukozitin klinik seyrine yönelik karakteristik belirtiler olarak, eritem, ödem, hassasiyet, ağrı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı olarak bildirilmiştir. Semptomların başlangıcı genel olarak, RT başladıktan yaklaşık 2 hafta sonradır. Bu belirtiler tedavinin tamamlanmasından sonra 4 hafta kadar sürebilir veya eşzamanlı kemoterapi kullanıldığında bu süre uzayabilir [13]. Şekil 2.7.'de mukozit gösterilmiştir.

Şekil 2.7. Mukozit



Disfaji ve özofagus toksisitede toplam 30 Gy'den daha düşük fraksiyone radyasyon dozu ile tatlı, ekşi, acı ve tuzlu tat duyusunda azalma gözlenebilmektedir. Birçok vakada, tadın keskinliği RT tamamlandıktan 2-3 ay sonra geri gelir [13].

2.4.7. Santral Sinir Sistemi (SSS) Yan Etkiler

Beyinde radyonekroz en sık intrakranial tümörlü hastalarda görülürse de ekstrakranial lezyonlarda da varlığı bildirilmiştir. Radyasyona bağlı erken ve geç dönemde yan etkiler olarak sınıflandırmak mümkündür. Radyoterapi sonrası 3 ay içinde görülen etkiler erken, daha sonra yıllar içinde gelişen değişiklikler ise geç etki olarak değerlendirilir. Akut ensefalopati tedavinin başlamasından sonra günler haftalar içinde

ortaya çıkabilir. Genellikle hafif Şiddette olup, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, ateş ve bazen mevcut nörolojik belirtilerin kötüleŐmesiyle karakterizedir. Radyasyona bağlı kan-beyin bariyerindeki bozulma ve intrakraniyal basıncın artması bu sendromun patogenezidir [51].

SSS'nin radyasyon toleransı, toplam doz, toplam süre, hacim, fraksiyon başına doz ve yardımcı terapiler de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Radyasyona bağlı SSS hasarı için vasküler ve parankimal hipotez modellenmesi yapılmaktadır. Parankimal hipotez olarak, miyelin kılıflarının oluŐması için gereken oligodendrosit üzerinde yođunlaŐmaktadır. Fakat beyinde sadece oligodendrositleri ve endotel hücreleri olmamakla birlikte aynı zamanda astrositler, mikroglia ve nöronları da bulunmaktadır. Radyasyona bağlı SSS yan etkilerinin belirlemek için moleküler, hücresel ve biyokimyasal parametrelerin ekspresyonu ve ilerlemesi ile ilgili süreçler sınırlıdır. Beyin ve omurilik için, ortalama 2 Gy'lik bir α/β oranı uygun görülmektedir [13].

Her hücre tipinde olduğu gibi kranial hücrelerin radyoterapi duyarlılığı farklıdır. Bu duyarlılık normal hücre tipine bağlı olduğu kadar; toplam doz (arttıka artar), fraksiyon başına doz (fraksiyon başına doz arttıka toksisite artar, >1,8-2 Gy), toplam tedavi zamanı, ışınlanan hacim (hacim arttıka toksisite artar), radyasyon kalitesi (yüksek LET'li radyasyon), ek tedavi yöntemlerine (kemoterapi) ve hastaya ait komorbiditelerin (en sık HT, KOAH, DM) varlığına da bağlıdır [13].

3. MATERYAL VE METOD

Mevcut çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Etik Kurulu'nun 14.03.2016 tarih ve 2016-03/08 numaralı kararı ile onay alındı. Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'ne başvuran farklı tanılara sahip kanser hastaları değerlendirilmeye alınmıştır.

Ocak 2010 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Hastanesi'nde kanser tanısı ile eş zamanlı veya sadece küratif radyoterapi alan olgular değerlendirilmiştir. Olguların CÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki arşiv kayıtları geriye dönük olarak incelenmiş ve bu tedavileri alan 503 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

3.1. RTOG Akut Radyasyon Morbiditesi Ölçüm Kriterleri

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) tarafından oluşturulan akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri: deri, mukoz membran, göz, kulak ve larinks RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri Tablo 3.1'de, farinks/özofagus, alt GİS, üst GİS ve GÜS RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri Tablo 3.2.'de, akciğer, kalp, santral sinir sistemi (SSS) ve tükürük bezleri ile ilgili RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri Tablo 3.3.'de, hematolojik parametrelerin RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri ise Tablo 3.4.'de verilmiştir. Ölçek 0 ile 4 arasında akut radyasyon morbiditesi özelliklere göre sınıflandırılmaktadır [52].

RT sırasında haftada bir, takiplerde ise 3 ayda bir RTOG morbidite kriterlerine göre hastaların RT yan etkileri değerlendirilmiştir. Yine bu değerlendirme sırasında hastaların kiloları ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumuda kaydedilmiştir.

Tablo 3. 1. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-1

Organ/doku	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Deri	Pre. ted. Değişiklik yok	Follüküler,solgun ya da donuk eritem/ epilasyon/kuru/ deskuamasyon/azalmış terleme	Duyarlı ya da parlak eritem,parçalı nemli deskuamasyon/orta şiddette ödem	Deri katlanma yerleri dışında birleşik,nemli deskuamasyon, basınca çukurlaşan ödem	Ülserasyon,hemoraji
Müköz membranlar	Değişiklik yok	Enjeksiyon/analjezik ihtiyacı duymayan hafif acı hissedilebilir	Enflamatuar seröz bir akıntı oluşturabilecek parçalı mukozit/ analjezik gerektirecek orta şiddette acı hissi	Birleşik fibrinöz mukozit/narkotik gerektiren şiddetli ağrı içerebilir	Ülserasyon, hemoraji ya da nekroz
Göz	Değişiklik yok	Skleral enjeksiyonla birlikte olan ya da olmayan hafif konjonktivit/artmış gözyaşı	Steroid ya da antibiyotik gerektiren keratitle birlikte(+)orta şiddette konjonktivit/yapay gözyaşı gerek.kuru göz/fotofobi ile birlikte iritis	Kornea ülseriyle birlikte şiddetli keratit/görme keskinliği ya da görme alanlarında nesnel azalma/akut glokom/panoftalmitis	Görme kaybı (tek ya da iki yanlı)
Kulak	Değişiklik yok	İlaç gerektirmeyen kuru deskuamasyon ikincil eritemli,kaşıntılı hafif eksternal otit. Odiogramda değişiklik yok	Topikal ilaç gerektiren orta şiddette eksternal otit/seröz otitis media/yalnız test sırasında hipoakuzis	Akıntılı ya da nemli deskuamda şiddetli eksternal otit/semptomatik hipoakuzis/ilaçla bağıntılı olmayan tinnitus	Sağırılık
Larinks	Değişiklik yok	Hafif ya da aralıklı görülen ses kısıklığı/antitüssif gerektirmeyen öksürük/eritem ya da mukus	İnatçı ses kısıklığı ama ses çıkabiliyor/yansıyan kulak ağrısı,boğaz ağrısı,parçalı fibrinöz eksuda ya da narkotik gerektirmeyen hafif aritenoid ödem/antitüssif öksürük	Fısıltıyla konuşma,boğaz ağrısı ya da narkotik gerektiren yansıyan kulak ağrısı/birleşik fibrinöz eksuda,belirgin aritenoid ödem	Trakeostomi ya da entübasyonu gerekli kılan belirgin dispne, Stridor ya da hemoptizi

Tablo 3. 21. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-2

Organ/doku	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Farinks ve özefagus	Değişiklik yok	Hafif disfaji ya da odinofaji/topikal anestezi ya da non-narkotik analjezikler gerekebilir/yumuşak diyet gerekebilir.	Orta şiddette disfaji ya da odinofaji/narkotik analjezikler gerekebilir/ezmeler ya da sıvı diyet gerekebilir	Dehidratasyon ya da kilo kaybıyla(ted.öncesine göre>%15) birlikte N-G beslenme tüpü,IV.sıvılar ya da hiperalimentasyon(+şiddetli disfaji ya da odinofaji	Tam tıkanma, Ülserasyon, Perforasyon,fistül
Üst GİS	Değişiklik yok	Ted.öncesine göre<%5 kilo kaybıyla birlikte anoreksi/antiemetik gerektirmeyen bulantı/parasempatolitik ilaçlar ya da analjezikler gerektirmeyen abdominal rahatsızlık	Ted.öncesi başlangıç durumuna göre<%15 kilo kaybıyla birlikte anoreksi/antiemetik gerektiren bulantı ya da kusma/analjezik gerektiren abdominal ağrı	Ted.öncesi>%15 kilo kaybı ile N-G tüp ya da parenteral destek gerektiren anoreksi,bulantı ya da kusma/ilaçlara rağmen şiddetli abdominal ağrı/hematemezis ya da melena/abdominal distansiyon	İleus,subakut ya da akut obstrüksiyon, perforasyon, transfüzyon gerektiren GIS kanama/tüp dekompresyon ya da bağırsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı
Alt GİS	Değişiklik yok	Tedavi gerektirmeyen bağırsak alışkanlığının sıklığında artma ve kalitesinde değişkenlik/rektal rahatsızlık	Parasempatolitik gerektiren (lomotil vb.)diare/ped gerekemeyen müköz akıntı/analjezik gerektiren rektal ya da abdominal ağrı	Parantral destek gerektiren diare/ped gerektiren şiddetli müköz ya da kanlı akıntı/abdominal distansiyon(düz grafide bağırsak loblarının distansiyonu görülüyor)	Akut ya da subakut obstrüksiyon,fistül ya da perforasyon, transfüzyon(+) GIS kanama,tüp dekompresyonu veya bağırsak diversiyonu(+abdominal ağrı veya tenesmus
GÜS	Değişiklik yok	Medikasyon gerektirmeyen tedavi sık işeme veya nokturi tedavisi öncesi alışkanlıklarına göre iki kat artma/ dizüri,urgency	Sık işeme ve nokturi her saatten daha az.Dizüri,urgency,lokal anestezi(pyridium gibi)gerektiren mesane spazmı	Urgency ile tekrarlayan ve saat başı nokturi veya işeme sıklığında daha da artma/dizüri,pelvis ağrısı veya düzenli,sık narkotik gerektiren mesane spazmı/gross hematüri+pıhtı pasajı tıkanmış	Transfüzyon gerektiren hematüri/ pıhtıya,ülserasyon veya nekroza sekonder olmayan akut mesane obstrüksiyonu

Tablo 3. 3. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-3

Organ/doku	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Akciğer	Değişiklik yok	Hafif semp.kuru öksürük veya eforla dispne	Narkotik,antitüssif gerektiren inatçı öksürük/minimal eforla dispne ancak dinlenmede yok	Narkotik,antitüssiflere cevap vermeyen şiddetli öksürük/dinlenmede dispne/klinik radyolojik akut pnömoni/aralıklı O ₂ veya steroid gerekebilir.	Şiddetli respiratuar yetmezlik/devamlı O ₂ veya ventilasyon desteği
SSS	Değişiklik yok	Medikal tedaviye gerek olmayan minör nörolojik bulgularla tam fonksiyonel durum (örn.çalışabiliyor)	Ev bakımı/hemşire yardımı gerektirebilen nörolojik bulgular/steroid,anti-nöbet ajanları ile medikasyon	Başlangıç tedavisi için hospitalizasyon gereken nörolojik bulgular	Medikasyon/hospitalizasyona rağmen paralizi,koma veya haftada 3'den fazla nöbeti kapsayan ciddi nörolojik bozukluk
Kalp	Değişiklik yok	Asempatolitik ama EKG değişkenliği veya başka kalp hastalığı olmaksızın perikardial anormallik	Sempatolitik EKG değişkenliği ve konjestif kalp yetmezliği radyolojik bulguları veya perikardial hastalıklar/spesifik tedavi gerektirmiyor	Tedaviye yanıt veren KKY,anjina pektoris,perikardial hastalıklar	Cerrahi dışı önlemlere cevap vermeyen KKY,anjina pektoris,perikardial hastalıklar,aritmî
Tükürük bezi	Değişiklik yok	Hafif ağız kuruluğu/hafifçe koyulaşmış tükürük/metalik tat gibi hafifçe farklılaşmış bir ağız tadı olabilir/bu değişiklikler yemekle birlikte artmış sıvı alımı gibi	Orta şiddette ya da tam kuruluk/koyu,yapışkan tükürük/belirgin olarak değişmiş ağız tadı		Akut tükürük bezi nekrozu

Tablo 3.4. RTOG akut radyasyon morbiditesi ölçüm kriterleri-4

Organ/doku	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lökosit	>4.0	3.0<4.0	2.0<3.0	1.0<2.0	<1.0
Platelet	>100	75<100	50<75	25<50	<25 veya spontan kanama
Nötrofil	>1.9	1.5<1.9	1.0<1.5	0.5<1.0	<0.5 veya sepsis
Hemoglobin	>11	11-9,5	<9.5-7.5	<7.5-5.0	...
Hemotokrit	>32	<32-28	<28	kan transfüzyonu gerekiyor	...

Hastaların RT alanı: beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen ve pelvik bölge olmak üzere beş alanda incelenmiştir. Kilo kaybı tedavi sırasında görülen ve hastaların kilosunun %5'nin kaybı olarak tanımlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 14.0 kullanılarak tanımlayıcı testlerin (sıklık, ortalama, ortanca, standart sapma vb.) yanı sıra grupların sıklığını karşılaştırmak için Ki-kare testi, grupların ortalamalarını karşılaştırmak için Student's T Testi (dağılımı normal olmayanlarda Mann-Wittney U testi) ve yan etki grade'i ile RT dozu arasındaki ilişkiyi saptamak içinde Pearson Korelasyon testi istatistiksel analiz için kullanılmıştır. Ki-kare testinde varsayımlara uymayan sonuçlar için Monte Carlo düzeltilmesi yapılmıştır. Bu testlerden elde edilen sonuçlar için %95'lik güven aralığında, $p \leq 0,05$ için anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, RT/KRT'ye bağlı gelişen erken yan etkiler ve bu yan etkilerin ortaya çıkışında önemli olan parametreler incelenmiştir.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmada 234'ü (%46) kadın ve 269'u (%54) erkek hastaya ait veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 59 (min-max: 11-87) olarak tespit edilirken, bu hastaların 350'sinin (%70) <65 yaş, 153'ünün de (%30) ≥65 yaş olduğu görülmüştür.

İkiyüz on bir (%42) hastada en az bir komorbit hastalık mevcut olduğu tespit edilirken, 132 (%26) hastada hipertansiyonun, 81 (%16) hastada diabetes mellitusun, 51 (%10) hastada kronik kalp hastalığının, 23 (%5) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığının, 5 (%1) hastada kronik böbrek hastalığının, 3 (%1) kronik karaciğer hastalığının olduğu gözlenmiştir.

Çeşit kanserlerin dahil edildiği bu çalışmada en sık rastlanan kanser çeşidi gastrointestinal (GIS) tümörler olmuştur (%28). Hastaların tanısı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Hastaların 185'inde (%37) adeno, 116'sında (%23) skuamöz hücreli karsinom, 76'sında (%15) invaziv duktal karsinom, 18'inde (%4) üretelyal karsinom, 13'ünde (%3) glioblastoma multiforme, 12'sinde (%2) astrositom, 10'unda (%2) küçük hücreli karsinom, 73'ünde (%14) diğer histopatolojiler bulunmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 236'sına (%47) RT, 267'sine (%53) KRT uygulanmıştır. Bu hastaların diğer tedavileri ise, 306 (%61) hasta da cerrahi tedavi, 283 (%56) hastada RT/KRT sonrası adjuvan kemoterapi olmuştur.

RT alanı: beyin/baş boyun ışınlaması 118 (%23) hastada, meme ışınlaması 99 (%20) hastada, toraks ışınlaması 75 (%15) hastada, abdominal ışınlama 82 (%16) hastada, pelvik ışınlama da 129 (%26) hastada yapılmıştır. Altmış Gy altı RT dozu 213 (%42) hastaya, ≥60 Gy RT dozu da 290 (%58) hastaya verilmiştir.

Tüm hastalar için RT'nin erken yan etkileri: Tüm hastalar değerlendirildiğinde, RT'ye bağlı gelişen erken yan etkiler (non-hematojen ve

hematojen tüm yan etkiler için) hastaların 499'unda (%99) gözlenirken sadece 4 (%1) hastada yan etki gözlenmemiştir. Kalp yan etkisi hiçbir hastada erken dönemde saptanmamıştır. Yan etki gelişen 499 hastanın 426'sında (%85) grade 1-2, 73'ünde (%14) grade 3-4 yan etki gözlenmiştir. Grade 3-4 toksisite gelişen 73 hastanın 46'sında (%63) grade 3-4 non-hematolojik yan etkiler, 27'sinde de (%37) grade 3-4 hematolojik yan etkiler bulunmaktaydı. Yan etkilerin medyan (ortanca) görülme zamanı 2. hafta (1-7 hafta) iken, ortalama görülme zamanı 1.8 ± 0.04 hafta olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4. 1. Hastaların tanısı

Tanı	Hasta sayısı N	%
GIS	139	28
Mide	64	13
Rektum	53	10
Pankreas	18	4
Özofagus	4	1
Meme	99	20
Baş boyun	67	13
Larinks	28	6
Nazofarinks	17	3
Oral kavite	16	3
Diğer	6	1
Akciğer	63	12
GÜS	36	7
Mesane	18	4
Prostat	18	4
Beyin	33	7
Glioblastoma multiforme	13	3
Diğer	20	4
Jinekolojik	33	7
Serviks	17	4
Endometrium	16	3
Hematolojik	14	3
Diğer	19	4

4.2. Erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı

Grade 1-2 erken non-hematolojik yan etkilerden en sık gözlenen yan etki, cilt (%39), farenks/özofagus (%30), üst GIS (%27) ve alt GIS (%21) yan etkileri olmuştur. Grade 3-4 non-hematolojik erken yan etkiler ise en sık cilt (%3) ve alt GIS (%2) yan etkileri olarak kaydedilmiştir.

En erken ortaya çıkan yan etki, ortalama görülme süresi 2.1 ± 0.1 hafta olan üst GIS yan etkisi olarak kaydedilmiştir. Tablo 4.2.'de erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanları gösterilmiştir.

4.3 Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı ve Tedavi Sırasında Gözlenen Advers Olaylar

WBC yan etkisi tüm hastalar için en sık rastlanan hematolojik toksisite olmuştur (grade 1-2 toksisite %32; grade 3-4 toksisite %3). Hemoglobin yan etkisi ise 2. sıklıkta rastlanan yan etkiyi oluşturmaktaydı (grade 1-2 toksisite %22, grade 3-4 toksisite %1). Ortaya çıkma zamanı bakımından en erken ortaya çıkan yan etki hemoglobin (2.5 ± 0.1 hafta) ve WBC (2.6 ± 0.1 hafta) yan etkisidir.

Hastaların 13'ü (%3) tedaviyi tamamlayamazken, 11'i (%2) tedavi sırasında eksitus olmuştur. Tedaviye ara verilmesi gereken hasta sayısı 132 (%26) olup, bunların 95'inde (%72) hematolojik yan etkilerden dolayı olmuştur. Tedavi sırasında kilo kaybı 58 (%12) hastada, ECOG performans durumunun bozulması ise 123 (%25) hastada gözlenmiştir. Erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen advers olaylar Tablo 4.3.'de verilmiştir.

4.4. RT Alanına Göre Erken Non-Hematolojik Yan Etkiler (beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen, pelvis)

Cilt (%82 grade 1-2) yan etkisi meme ışınlamasında, farenks/ösefagus (%63 grade 1-2) torakal ışınlamada, üst GIS (%76 grade 1-2) yan etkisi abdominal ışınlamada en sık rastlanan yan etkiler olarak karşımıza çıkmıştır. Alt GIS yan etkisi pelvik ışınlama yapılan hastaların 86'sında (%67) rastlanmıştır. Pelvik alan RT'si yapılan 62 (%48) hastada ise grade 1-2 GÜS yan etkisi gözlenmiştir. RT alanına göre görülen non-hematolojik erken yan etkilere ait bulgular Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Tablo 4. 2. Erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı

Non-hematolojik yan etkiler	Erken yan etkiler N: 503 (% 100)	Görülme zamanı (ortalama/ hafta)
Deri		
Yok	291 (58)	
Grade 1-2	199 (39)	2.9±0.1
Grade 3-4	13 (3)	
Muköz membran		
Yok	431 (86)	
Grade 1-2	60 (12)	2.8±0.1
Grade 3-4	12 (2)	
Göz		
Yok	499 (99)	
Grade 1-2	4 (1)	2.2±0.4
Kulak		
Yok	494 (98)	
Grade 1-2	8 (2)	3.4±0.6
Grade 3-4	1 (0.2)	
Tükrük bezi		
Yok	458 (91)	
Grade 1-2	45 (9)	2.6±0.2±
Farenks/ösefagus		
Yok	348 (69)	
Grade 1-2	148 (30)	2.6±0.1
Grade 3-4	7 (1)	
Larenks		
Yok	469 (93)	
Grade 1-2	30 (6)	3.0±0.2
Grade 3-4	4 (1)	
Akciğer		
Yok	448 (89)	
Grade 1-2	51 (10)	2.5±0.2
Grade 3-4	4 (1)	
Üst GIS¹		
Yok	368 (73)	
Grade 1-2	135 (27)	2.1±0.1
Alt GIS		
Yok	389 (77)	
Grade 1-2	107 (21)	2.5±0.1
Grade 3-4	10 (2)	
GÜS²		
Yok	438 (87)	
Grade 1-2	62 (12)	2.2±0.2
Grade 3-4	3 (1)	
SSS³		
Yok	483 (96)	
Grade 1-2	20 (4)	2.6±0.3

¹GIS: gastrointestinal sistem; ²GÜS: genito-üriner sistem; ³SSS: santral sinir sistemi

Tablo 4.3. Erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen advers olaylar

Hematolojik yan etkiler ve diğer advers olaylar	Erken yan etkiler N: 503 (%)	Görülme zamanı (ortalama/ hafta)
WBC		
Yok	325 (65)	
Grade 1-2	161 (32)	2.6±0.1
Grade 3-4	17 (3)	
Nötrofil		
Yok	422 (84)	
Grade 1-2	69 (14)	2.9±0.2
Grade 3-4	12 (2)	
Platelet		
Yok	445 (88)	
Grade 1-2	50 (10)	3.2±0.2
Grade 3-4	8 (2)	
Hemoglobin		
Yok	391 (77)	
Grade 1-2	109 (22)	2.5±0.1
Grade 3-4	3 (1)	
Hemotokrit		
Yok	454 (90)	
Grade 1-2	46 (9)	2.6±0.2
Grade 3-4	3 (1)	
Kilo kaybı¹		
Yok	445 (88)	
Var	58 (12)	
PS'in bozulması²		
Yok	380 (75)	
Var	123 (25)	
Yarım tedavi³		
Yok	490 (97)	
Var	13 (3)	
Tedavide eksitus		
Yok	492 (98)	
Var	11 (2)	
Ara verme⁴		
Yok	371 (74)	
Var	132 (26)	5.7±0.3 (gün)
Nedeni⁵		
Non-hematolojik	37 (28)	
Hematolojik	95 (72)	

¹Kilo kaybı: RT/KRT sırasında kilosunun %5'ini kaybeden hastalar;²Hasta performansının bozulması, ³Yarım tedavi; RT/KRT'nin tamamlanmaması, ⁴Ara verme: RT/KRT'ye ara verilmesi, ⁵Nedeni: RT/KRT'ye ara verme nedeni,

Tablo 4. 4. RT alanına göre erken non-hematolojik yan etkiler

Non-hematolojik yan etkiler	Baş boyun/beyin 118 (%23)	Meme 99 (%20)	Toraks 75 (%15)	Abdomen 82 (%16)	Pelvis 129 (%26)
Deri					
Yok	44 (37)	13 (13)	63 (84)	79 (96)	92 (71)
Grade 1-2	69 (59)	81 (82)	12 (16)	3 (4)	34 (26)
Grade 3-4	5 (4)	5 (5)	-	-	3 (2)
Muköz membran					
Yok	51 (43)				124 (96)
Grade 1-2	55 (47)				5 (4)
Grade 3-4	12 (10)				-
Göz					
Yok	114 (97)				
Grade 1-2	4 (3)				
Kulak					
Yok	109 (92)				
Grade 1-2	8 (7)				
Grade 3-4	1 (1)				
Tükrük bezi					
Yok	73 (62)				
Grade 1-2	45 (38)				
Farenks/ösefagus					
Yok	58 (49)	64 (65)	28 (37)	69 (84)	
Grade 1-2	53 (45)	35 (35)	47 (63)	13 (16)	
Grade 3-4	7 (6)	-	-	-	
Larenks					
Yok	86 (73)	97 (98)			
Grade 1-2	28 (24)	2 (2)			
Grade 3-4	4 (3)	-			
Akciğer					
Yok	116 (98)	92 (93)	31 (42)	80 (98)	
Grade 1-2	2 (2)	6 (6)	41 (55)	2 (2)	
Grade 3-4	-	1 (1)	3 (4)	-	
Üst GIS¹					
Yok		68 (69)	34 (45)	20 (24)	
Grade 1-2		31 (31)	41 (55)	62 (76)	
Alt GIS					
Yok				58 (71)	36 (28)
Grade 1-2				21 (25)	86 (67)
Grade 3-4				3 (4)	7 (5)
GÜS²					
Yok					64 (50)
Grade 1-2					62 (48)
Grade 3-4					3 (2)
SSS³					
Yok	98 (83)				
Grade 1-2	20 (17)				

¹GIS: gastrointestinal sistem; ²GÜS: genito-üriner sistem; ³SSS: santral sinir sistemi

4.5. RT Alanına Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olaylar (beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen, pelvis)

RT alanına göre yan etki değerlendirildiğinde; WBC yan etkisi istatistiksel olarak anlamlı değişen tek yan etki olmuştur ($p<0.001$). Grade 1-2 WBC toksisitesi en sık torakal ışınlamada (%52), grade 3-4 WBC toksisitesi de en sık abdominal ışınlamada gözlenmiştir (%8).

Diğer advers olaylardan tedavi sırasında gözlenen kilo kaybı ($p<0.001$), performansın bozulması ($p<0.051$), tedaviye ara verilmesi ($p<0.001$) ve tedaviye ara verilmesinin nedeni ($p<0.001$) bakımından RT alanı farklılık göstermekteydi. Kilo kaybı en sık baş boyun ışınlamasında (%27), performans bozulması en sık abdominal ışınlamada (%35), tedaviye ara verilmesi en sık torakal ışınlamada (%45) gözlenmiştir. Abdominal ışınlama yapılan hastalarının tümünde tedaviye ara verilmesinin nedeni hematolojik toksisite olmuştur (%100). Diğer RT alanlarında da RT'ye ara verilmesi çoğunlukla hematolojik yan etkiler nedeniyle olmuştur. RT alanına göre görülen hematolojik erken yan etkiler ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar Tablo 4.5.'de verilmiştir.

4.6. RT Alanına Göre Erken Yan Etkilerin Ortalama Görülme Zamanı (beyin/baş boyun, meme, toraks, abdomen, pelvis)

Hastalarda RT alanına göre görülen erken yan etkilerin ortalama görülme zamanına bakıldığında; sadece üst GIS yan etkisinin görülme zamanı bölgelere göre farklılık göstermiştir ($p=0.004$). Üst GIS yan etkisi en erken abdominal ışınlamada ortaya çıkmıştır (1.7 ± 0.1 hafta). Diğer yan etkilerin ortaya çıkışı, ışınlanan alan bakımından farklılık göstermemiştir. Hastalarda RT alanına göre görülen yan etkilerin ortalama görülme zamanı (ortalama/hafta) Tablo 4.6'da verilmiştir.

4.7. Yaşa Göre Erken Non-hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı (<65 yaş ve ≥ 65 yaş)

Hastaların 350'si (%70) <65 yaş, 153'ü de (%30) ≥ 65 yaşta bulunmaktaydı. Alt GIS ($p=0.022$) ve GÜS ($p<0.001$) yaşlı hastalarda, SSS ($p=0.012$) yan etkisi ise genç hastalarda daha sık rastlanan yan etkiler olmuştur. Hastalarda non-hematolojik erken yan etkilerin yaşa göre görülme zamanı bakımından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Yaşa göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. RT alanına göre erken hematolojik yan etkileri ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar

Hematolojik yan etkiler ve diğer advers olaylar	Baş boyun/beyin N: 118 (%23)	Meme N: 99 (20)	Toraks N: 75 (%15)	Abdomen N: 82 (16)	Pelvis N: 129 (%26)	P değeri
WBC						
Yok	98 (83)	74 (75)	31 (41)	39 (48)	83 (64)	
Grade 1-2	18 (15)	23 (23)	39 (52)	36 (44)	45 (39)	<0.001
Grade 3-4	2 (2)	2 (2)	5 (7)	7 (8)	1 (1)	
Nötrofil						
Yok	104 (88)	92 (93)	51 (68)	66 (80)	109 (84)	
Grade 1-2	12 (10)	6 (6)	19 (25)	12 (15)	20 (15)	0,180
Grade 3-4	2 (2)	1 (1)	5 (7)	4 (5)	-	
Platelet						
Yok	108 (91)	96 (97)	51 (68)	73 (89)	117 (91)	
Grade 1-2	7 (6)	3 (3)	21 (28)	9 (11)	10 (9)	0,537
Grade 3-4	3 (3)	-	3 (4)	-	2 (2)	
Hemoglobin						
Yok	97 (82)	81 (82)	51 (68)	65 (79)	97 (75)	
Grade 1-2	20 (17)	18 (18)	23 (31)	17 (21)	31 (24)	0,170
Grade 3-4	1 (1)	-	1 (1)	-	1 (1)	
Hemotokrit						
Yok	108 (91)	95 (96)	64 (86)	73 (89)	114 (88)	
Grade 1-2	9 (8)	4 (4)	10 (13)	9 (11)	14 (11)	0,245
Grade 3-4	1 (1)	-	1 (1)	-	1 (1)	
Kilo kaybı						
Yok	86 (73)	98 (99)	68 (91)	70 (85)	123 (95)	
Var	32 (27)	1 (1)	7 (9)	12 (15)	6 (5)	<0.001
PS'in bozulması¹						
Yok	89 (75)	78 (79)	54 (72)	53 (65)	106 (82)	
Var	29 (25)	21 (21)	21 (28)	29 (35)	23 (18)	0,051
Yarım tedavi²						
Yok	116 (98)	99 (100)	72 (96)	77 (94)	126 (98)	
Var	2 (2)	-	3 (4)	5 (6)	3 (2)	0,231
Tedavide eksitus						
Yok	114 (97)	99 (100)	73 (97)	79 (96)	127 (98)	
Var	4 (3)	-	2 (3)	3 (4)	2 (2)	0,678
Ara verme³						
Yok	92 (78)	86 (87)	41 (55)	56 (68)	96 (74)	
Var	26 (22)	13 (13)	34 (45)	26 (32)	33 (26)	<0.001
Nedeni⁴						
Non-hematolojik	15 (58)	3 (23)	4 (12)	-	15 (45)	
Hematolojik	11 (42)	10 (77)	30 (88)	26 (100)	18 (55)	<0.001

¹Hasta performansının bozulması, ²Yarım tedavi; RT/KRT'nin tamamlanmaması, ³Ara verme: RT/KRT'ye ara verilmesi, ⁴Nedeni: RT/KRT'ye ara verme nedeni

Tablo 4. 6. RT alanına göre erken yan etkilerin ortalama görülme zamanı

Yan etkiler	Erken yan etkilerin görülme zamanı (ortalama/hafta)					
	Baş boyun/beyin	Meme	Toraks	Abdomen	Pelvis	P değeri
Deri	3.2±0.2	2.7±0.1	2.9±0.6	2.6±1.2	2.9±0.2	0,111
Muköz membran	2.8±0.1	-	-	-	3.0±0.6	0,877
Göz	2.2±0.4	-	-	-	-	-
Kulak	3.4±0.6	-	-	-	-	-
Tükürük bezi	2.6±0.2	-	-	-	-	-
Farinks/özofagus	2.3±0.1	2.8±0.2	2.7±0.2	2.5±0.3	-	0,581
Larenks	3.0±0.3	2.5±0.5	-	-	-	0,733
Akciğer	3.0±1.0	3.0±0.2	2.3±0.2	4.0±3.0	-	0,474
Üst GIS	-	2.4±0.2	2.5±0.2	1.7±0.1	-	0,004
Alt GIS	-	-	-	2.3±0.3	2.5±0.1	0,583
GÜS	-	-	-	-	2.2±0.2	-
SSS	2.6±0.3	-	-	-	-	-
WBC	3.0±0.3	2.5±0.2	3.0±0.3	2.3±0.2	2.4±0.2	0,190
Nötrofil	3.6±0.4	2.8±0.7	3.2±0.4	2.7±0.4	2.3±0.3	0,306
Platelet	3.7±0.5	4.0±0.6	3.4±0.4	2.5±0.4	2.6±0.4	0,316
Hemoglobin	3.0±0.3	1.9±0.3	3.2±0.5	2.5±0.4	2.1±0.2	0,213
Hemotokrit	3.2±0.4	1.2±0.2	2.7±0.6	3.4±0.5	2.1±0.3	0,103
RT ara (gün)	5.1±0.6	5.6±0.8	6.4±0.8	6.5±0.9	4.9±0.7	0,737

4.8. Yaşa Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olaylar (<65 yaş ve ≥65 yaş)

Hastaların yaşı 65 yaşına göre sınıflandırıldığında, hematolojik yan etkilerin görülme oranı ve görülme zamanı bakımından hastalar arasında fark saptanmamıştır. Hastalarda hematolojik yan etkilerin ve diğer advers olayların yaşa göre görülme oranı ve görülme zamanlarına ait bulgular Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. Yaşa göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı (<65 yaş ve ≥65 yaş)

Non-hematolojik yan etkiler	Erken yan etkiler			Görülme zamanı (ortalama/ hafta)		
	<65 yaş N: 350 (70)	≥65 yaş N: 153 (30)	<i>P</i> değeri	<65 yaş	≥65 yaş	<i>P</i> değeri
Deri						
Yok	193 (55)	98 (64)				
Grade 1-2	146 (42)	53 (35)	0,123	2.9±0.1	2.9±0.2	0,855
Grade 3-4	11 (3)	2 (1)				
Müköz membran						
Yok	303 (87)	128 (84)				
Grade 1-2	42 (12)	18 (12)	0,104	2.9±0.2	2.6±0.2	0,235
Grade 3-4	5 (1)	7 (4)				
Göz						
Yok	348 (99)	151 (99)				
Grade 1-2	2 (1)	2 (1)	0,393	3. hafta	1.5±0.5	0,333
Kulak						
Yok	346 (99)	148 (97)				
Grade 1-2	4 (1)	4 (2)	0,061	3.5±0.8	3.4±1.0	0,730
Grade 3-4	-	1 (1)				
Tükürük bezi						
Yok	323 (92)	135 (88)				
Grade 1-2	27 (8)	18 (12)	0,143	2.6±0.2	2.6±0.3	0,923
Farinks/özofagus						
Yok	239 (68)	109 (71)				
Grade 1-2	108 (31)	40 (26)	0,803	2.7±0.1	2.3±0.2	0,075
Grade 3-4	3 (1)	4 (3)				
Larenks						
Yok	326 (93)	143 (93)				
Grade 1-2	21 (6)	9 (6)	0,853	2.9±0.2	3.2±0.6	0,985
Grade 3-4	3 (1)	1 (1)				
Akciğer						
Yok	312 (89)	136 (89)				
Grade 1-2	37 (10)	14 (9)	0,565	2.4±0.2	2.7±0.5	0,828
Grade 3-4	1 (1)	3 (2)				
Üst GIS						
Yok	250 (71)	119 (78)				
Grade 1-2	100 (29)	34 (22)	0,138	2.2±0.1	1.9±0.2	0,145
Alt GIS						
Yok	277 (79)	109 (71)				
Grade 1-2	64 (18)	43 (28)	0,022	2.5±0.1	2.5±0.2	0,411
Grade 3-4	9 (3)	1 (1)				
GÜS						
Yok	322 (92)	116 (76)				
Grade 1-2	26 (7)	36 (23)	<0.001	2.4±0.3	2.0±0.2	0,161
Grade 3-4	2 (1)	1 (1)				
SSS						
Yok	331 (95)	152 (99)				
Grade 1-2	19 (5)	1 (1)	0,012	2.6±0.3	3. hafta	0,762

Tablo 4. 8. Yaşa göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar (<65 yaş ve ≥65 yaş)

Hematolojik yan etkiler ve diğer advers olaylar	Erken yan etkiler			Görülme zamanı (ortalama/ hafta)		P değeri
	<65 yaş N: 350 (%70)	≥65 yaş N: 153 (%30)	P değeri	<65 yaş	≥65 yaş	
WBC						
Yok	227 (65)	98 (64)				
Grade 1-2	110 (31)	51 (33)	0,766	2.6±0.1	2.6±0.2	0,900
Grade 3-4	13 (4)	4 (3)				
Nötrofil						
Yok	294 (84)	128 (84)				
Grade 1-2	46 (13)	23 (15)	0,509	3.1±0.2	2.6±0.3	0,313
Grade 3-4	10 (3)	2 (1)				
Platelet						
Yok	308 (88)	137 (89)				
Grade 1-2	37 (11)	13 (9)	0,712	3.2±0.2	3.2±0.4	0,783
Grade 3-4	5 (1)	3 (2)				
Hemoglobin						
Yok	274 (78)	117 (77)				
Grade 1-2	75 (21)	34 (22)	0,500	2.6±0.2	2.3±0.2	0,467
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
Hemotokrit						
Yok	319 (91)	135 (88)				
Grade 1-2	30 (8)	16 (11)	0,211	2.8±0.3	2.3±0.3	0,406
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
Kilo kaybı						
Yok	312 (89)	133 (87)				
Var	38 (11)	20 (13)	0,474			
ECOG PS'in bozulması						
Yok	264 (75)	116 (76)				
Var	86 (25)	37 (24)	0,926			
Tedavinin bırakılması						
Yok	344 (98)	146 (95)				
Var	6 (2)	7 (5)	0,063			
Tedavide eksitus						
Yok	343 (98)	149 (97)				
Var	7 (2)	4 (3)	0,665			
Tedaviye ara verilmesi						
Yok	254 (73)	117 (76)				
Var	96 (27)	36 (24)	0,360	5.9±0.4 gün	5.1±0.5 gün	0,488
Ara verilme nedeni						
Non-hematolojik	26 (27)	11 (31)				
Hematolojik	70 (73)	25 (69)	0,692			

4.9. Tedavi Şekline Göre Erken Non-Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı (RT ve KRT)

Çalışmamızda hastalar tedavi olarak küratif RT veya KRT almışlardır. Hastaların tamamında sadece RT alanların sayısı 236 (%47) iken KRT alanların sayısı 267 (%53) idi. Non-hematolojik yan etkilerin RT/KRT alan hastalara göre görülme oranı istatistiksel olarak incelendiğinde, deri ($p<0,001$), akciğer ($p=0.006$), üst GIS ($p<0,001$) ve alt GIS ($p=0.001$) yan etkileri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Diğer yan etkilerin ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Görülme zamanı bakımından değerlendirildiğinde cilt yan etkisi sadece RT alan hastalarda daha erken ortaya çıkmıştır ($p=0.001$). Tedavi şekline göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

4. 10. Tedavi Şekline Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olayları (RT vs KRT)

Çalışmada hematolojik yan etkileri tedavi şekline göre değerlendirildiğinde WBC ($p<0,001$), nötrofil ($p<0,001$) ve platelet ($p=0.002$) yan etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca erken hematolojik yan etkilerin görülme zamanına göre hemoglobin ($p=0,002$) ve hematokrit ($p=0,004$) yan etkilerinin sadece RT alan hastalarda daha erken ortaya çıktığı gözlenmiştir. Diğer advers olaylarda kilo kaybı ($p<0,001$), PS bozulması ($p=0.044$), tedaviye ara verilmesi ($p<0,001$) ve ara verilme nedeni bakımından ($p=0.004$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Tedavi şekline göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 9. Tedavi şekline göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı (RT ve KRT)

Non-hematolojik yan etkiler	Erken yan etkiler			Görülme zamanı (ortalama/ hafta)		
	RT N: 236 (%47)	KRT N: 267 (%53)	<i>P değeri</i>	RT	KRT	<i>P değeri</i>
Deri						
Yok	97 (41)	194 (73)				
Grade 1-2	130 (55)	69 (26)	<0.001	2.6±0.1	3.4±0.2	0.001
Grade 3-4	9 (4)	4 (1)				
Muköz membran						
Yok	207 (88)	224 (84)				
Grade 1-2	24 (10)	36 (13)	0.475	3±0.2	2.7±0.2	0.432
Grade 3-4	5 (2)	7 (3)				
Göz						
Yok	233 (99)	266 (99)				
Grade 1-2	3 (1)	1 (1)	0.267	2.6±0.3	2. hafta	0.500
Kulak						
Yok	233 (99)	261 (97)				
Grade 1-2	3 (1)	5 (2)	0.324	2.3±0.3	4±0.9	0.381
Grade 3-4	-	1 (1)				
Tükrük bezi						
Yok	219 (93)	239 (89)				
Grade 1-2	17 (7)	28 (11)	0.198	2.9±0.4	2.4±0.2	0.281
Farinks/özofagus						
Yok	167 (71)	181 (68)				
Grade 1-2	67 (28)	81 (30)	0.531	2.6±0.1	2.6±0.2	0.589
Grade 3-4	2 (1)	5 (2)				
Larenks						
Yok	225 (95)	244 (91)				
Grade 1-2	9 (4)	21 (8)	0.141	2.5±0.4	3.3±0.3	0.243
Grade 3-4	2 (1)	2 (1)				
Akciğer						
Yok	222 (94)	226 (84)				
Grade 1-2	11 (5)	40 (15)	0.006	2.6±0.3	2.4±0.3	0.383
Grade 3-4	3 (1)	1 (1)				
Üst GIS						
Yok	192 (81)	177 (66)				
Grade 1-2	44 (19)	90 (34)	<0.001	2.3±0.2	2±0.1	0.086
Alt GIS						
Yok	197 (83)	189 (71)				
Grade 1-2	38 (16)	69 (26)	0.001	2.7±0.2	2.4±0.1	0.690
Grade 3-4	1 (1)	9 (3)				
GÜS						
Yok	211 (89)	227 (85)				
Grade 1-2	24 (10)	38 (14)	0.142	2.2±0.2	2.2±0.2	0.636
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
SSS						
Yok	227 (96)	256 (96)				
Grade 1-2	9 (4)	11 (4)	0.861	2.5±0.3	2.7±0.5	0.973

Tablo 4. 10. Tedavi şekline göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar (RT ve KRT)

Hematolojik yan etkiler ve diğer advers olaylar	Erken yan etkiler			Görülme zamanı (ortalama/ hafta)		
	RT N: 236 (%47)	KRT N: 267 (%53)	<i>P</i> değeri	RT	KRT	<i>P</i> değeri
WBC						
Yok	180 (76)	145 (54)				
Grade 1-2	53 (23)	108 (40)	<0.001	2.3±0.1	2.7±0.1	0,099
Grade 3-4	3 (1)	14 (5)				
Nötrofil						
Yok	217 (92)	205 (77)				
Grade 1-2	17 (7)	52 (19)	<0.001	3.1±0.3	3.2±0.2	0,100
Grade 3-4	2 (1)	10 (4)				
Platelet						
Yok	223 (95)	222 (83)				
Grade 1-2	8 (3)	42 (16)	0,002	2.5±0.3	3.1±0.2	0,804
Grade 3-4	5 (1)	3 (1)				
Hemoglobin						
Yok	190 (80)	201 (75)				
Grade 1-2	45 (19)	64 (24)	0,152	1.9±0.2	3±0.2	0,002
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
Hemotokrit						
Yok	219 (92)	235 (88)				
Grade 1-2	16 (7)	30 (11)	0,077	1.7±0.2	3.1±0.3	0,004
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
Kilo kaybı						
Yok	221 (94)	224 (84)				
Var	15 (6)	43 (16)	<0.001			
ECOG PS'ın bozulması						
Yok	188 (80)	192 (72)				
Var	48 (20)	75 (28)	0,044			
Tedavinin bırakılması						
Yok	232 (98)	258 (97)				
Var	4 (2)	9 (3)	0,237			
Tedavide eksitus						
Yok	231 (98)	261 (98)				
Var	5 (2)	6 (2)	0,922			
Tedaviye ara verilmesi						
Yok	196 (83)	175 (65)				
Var	40 (17)	92 (35)	<0.001	4.8±0.6 gün	6±0.4 gün	0,141
Ara verilme nedeni						
Non-hematolojik	18 (45)	19 (21)				
Hematolojik	22 (55)	73 (79)	0,004			

4.11. RT Dozuna Göre Erken Non-hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı (<60 Gy vs ≥60 Gy)

Hastaların toplam 213'üne (%42) <60 Gy, 290'ına (%58) ≥60 Gy RT dozu uygulanmıştır. Cilt ($p<0.001$), göz ($p<0.001$), tükrük bezi ($p<0.001$), farenks/ösefagus ($p<0.001$), larenks ($p=0.001$), akciğer ($p=0.004$) ve GÜS ($p=0.050$) yan etkileri RT dozunun 60 Gy ve üzerinde olan hastalarda daha fazla gözlenirken, üst GIS ($p<0.001$), ve alt GIS ($p=0.009$) yan etkileri de 60 Gy altı RT dozu uygulanan hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Yan etkilerin ortaya çıkış zamanı bakımından cilt ($p=0.004$) ve üst GIS ($p=0.027$) yan etkileri 60 Gy altı RT dozu uygulanan hastalarda daha erken ortaya çıkmıştır. Hastalarda non-hematolojik erken yan etkilerin RT dozuna göre görülme oranı ve zamanı Tablo 4.11 'de gösterilmiştir.

4.12. RT Dozuna Göre Erken Hematolojik Yan Etkiler ve Ortalama Görülme Zamanı ve Tedavi Sırasında Gözlenen Diğer Advers Olaylar (<60 Gy ve ≥60 Gy)

RT dozuna göre strafiye edilen gruplarda hematolojik yan etki bakımından fark saptanmamıştır ancak ortaya çıkışı bakımından WBC ($p=0.009$) yan etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Diğer advers olaylardan kilo kaybı ($p=0.033$), tedaviyi bırakma ($p<0.001$), tedaviye ara verme ($p=0.042$) ve tedaviye ara verme nedeni ($p<0.001$) bakımından gruplar arasında fark tespit edilmiştir. Hastalarda hematolojik erken yan etkilerinin ve diğer advers olayların RT dozuna göre görülme oranı ve zamanı (<60 Gy ve ≥60 Gy) Tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 11. RT dozuna göre erken non-hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı (<60 Gy vs ≥60 Gy)

Non-hematolojik yan etkiler	Erken yan etkiler			Görülme zamanı (ortalama/hafta)		
	<60 Gy N: 213 (42)	≥60 Gy N: 290 (%58)	P değeri	<60 Gy	≥60 Gy	P değeri
Deri						
Yok	155 (73)	136 (47)				
Grade 1-2	56 (26)	143 (49)	<0.001	2.5±0.2	3.1±0.1	0.004
Grade 3-4	2 (1)	11 (4)				
Muköz membran						
Yok	203 (95)	228 (79)				
Grade 1-2	7 (3)	53 (18)	<0.001	2.5±0.3	2.9±0.2	0.408
Grade 3-4	3 (2)	9 (3)				
Göz						
Yok	213 (100)	286 (99)				
Grade 1-2	-	4 (1)	<0.001	-	2.2±0.5	-
Kulak						
Yok	212 (99)	282 (97)				
Grade 1-2	1 (1)	7 (2)	0.057	3. hafta	3.6±0.7	0.667
Grade 3-4	-	1 (1)				
Tükrük bezi						
Yok	209 (98)	249 (86)				
Grade 1-2	4 (2)	41 (14)	<0.001	2.7±0.5	2.6±0.2	0.773
Farinks/özofagus						
Yok	168 (79)	180 (62)				
Grade 1-2	44 (21)	104 (36)	<0.001	2.6±0.2	2.6±0.1	0.652
Grade 3-4	1 (1)	6 (2)				
Larinks						
Yok	209 (98)	260 (90)				
Grade 1-2	4 (2)	26 (9)	0.001	3.5±0.8	2.9±0.2	0.519
Grade 3-4	-	4 (1)				
Akciğer						
Yok	201 (94)	247 (85)				
Grade 1-2	10 (5)	41 (14)	0.004	2.3±0.3	2.5±0.3	0.941
Grade 3-4	-	2 (1)				
Üst GIS						
Yok	135 (63)	234 (81)				
Grade 1-2	78 (37)	56 (19)	<0.001	1.8±0.1	2.5±0.2	0.027
Alt GIS						
Yok	150 (71)	236 (81)				
Grade 1-2	56 (26)	51 (18)	0.009	2.4±0.2	2.6±0.2	0.661
Grade 3-4	7 (3)	3 (1)				
GÜS						
Yok	192 (90)	246 (85)				
Grade 1-2	21 (10)	41 (14)	0.050	1.9±0.2	2.3±0.2	0.307
Grade 3-4	-	3 (1)				
SSS						
Yok	206 (95)	277 (95)				
Grade 1-2	7 (3)	13 (5)	0,497	2.1±0.2	2.9±0.4	0.238

Tablo 4. 12. RT dozuna göre erken hematolojik yan etkiler ve ortalama görülme zamanı ve tedavi sırasında gözlenen diğer advers olaylar (<60 Gy ve ≥60 Gy)

Hematolojik yan etkiler ve diğer advers olaylar	Erken yan etkiler			Görülme zamanı (ortalama/hafta)		
	<60 Gy N: 213 (%42)	≥60 Gy N: 290 (%58)	<i>P</i> <i>değeri</i>	<60 Gy	≥60 Gy	<i>P</i> <i>değeri</i>
WBC						
Yok	135 (64)	190 (65)				
Grade 1-2	69 (32)	92 (32)	0,642	2.2±0.1	2.9±0.2	0,009
Grade 3-4	9 (4)	8 (3)				
Nötrofil						
Yok	182 (86)	240 (83)				
Grade 1-2	26 (12)	43 (15)	0,697	2.5±0.2	3.2±0.3	0,218
Grade 3-4	5 (2)	7 (2)				
Platelet						
Yok	193 (91)	252 (87)				
Grade 1-2	15 (7)	35 (12)	0,486	2.9±0.2	3.3±0.3	0,467
Grade 3-4	5 (2)	3 (1)				
Hemoglobin						
Yok	168 (79)	223 (77)				
Grade 1-2	44 (20)	65 (22)	0,575	2.2±0.2	2.8±0.2	0,188
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
Hemotokrit						
Yok	190 (89)	264 (91)				
Grade 1-2	22 (10)	24 (8)	0,581	2.8±0.3	2.5±0.3	0,298
Grade 3-4	1 (1)	2 (1)				
Kilo kaybı						
Yok	196 (92)	249 (86)				
Var	17 (8)	41 (14)	0,033			
ECOG PS'in bozulması						
Yok	160 (75)	220 (76)				
Var	53 (25)	70 (24)	0,848			
Tedavinin bırakılması						
Yok	200 (94)	290 (100)				
Var	13 (6)	-	<0.001			
Tedavide eksitus						
Yok	203 (95)	289 (99)				
Var	10 (5)	1 (1)	0,001			
Tedaviye ara verilmesi						
Yok	167 (78)	204 (70)				
Var	46 (22)	86 (30)	0,042	5.9±0.6 gün	5.6±0.4 gün	0,788
Ara verilme nedeni						
Non-hematolojik	3 (6)	34 (39)				
Hematolojik	43 (94)	52 (61)	<0.001			

4.13. RT Dozu ile Yan Etki Grade'i Arasındaki Korelasyonlar

RT dozu ile yan etki grade'i arasında deri ($p<0,001$), müköz membran ($p<0,001$), tükrük bezi ($p<0,001$), farinks/özofagus ($p<0,001$) ve larinks ($p<0,001$) ve akciğer ($p=0,047$) yan etkileri için anlamlı pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir. Ancak, RT dozu ile yan etki grade'i arasında üst GIS ($p<0,001$) ve alt GIS ($p<0,001$) yan etkileri için anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer non-hematolojik ve hematolojik yan etkilerin grade'i ile RT dozu arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. RT dozu ile non-hematolojik ve hematolojik yan etkilerin korelasyonu Tablo 4.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 13. RT dozu ile yan etki grade'i arasındaki korelasyonlar

Yan etki	<i>p</i> değeri	<i>r</i> değeri
Deri	<0.001	+0.277
Müköz membran	<0.001	+0.281
Göz	0,491	+0.031
Kulak	0,367	+0.040
Tükrük bezi	<0.001	+0.241
Farinks/özofagus	<0.001	+0.306
Larinks	<0.001	+0.232
Akciğer	0,047	+0.089
Üst GIS	<0.001	-0.195
Alt GIS	<0.001	-0.292*
GÜS	0,666	+0.019
SSS	0,613	+0.023
WBC	0,924	-0,004
Nötrofil	0,140	+0.066
Platelet	0,245	-0,052
Hemoglobin	0,680	-0,018
Hemotokrit	0,252	-0,051

5. TARTIŞMA

Radyoterapiye bağlı erken yan etkiler genellikle tedavi sırasında ve hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır. Erken yan etkiler, bölünme hızı yüksek olan hücre ve dokular ile kök hücrelerde daha fazla görülür. Radyasyona maruz kalan hücrelerde öncelikle vasküler etkiler ve endotel, makrofajlar, fibroblastlar ve parankim hücrelerinden salınan sitokinlerle inflamasyon gelişir, bunu hücre kaybı takip eder bu dönemde sekonder infeksiyonlar da gözlenebilir. Erken yan etkilerde, tedavi sırasında veya hemen tedavi bitimini takiben kök hücrelerin çoğalması sonucu düzelme görülebilir.

Hastalıkların tedavisinde, tedavinin etkinliği kadar tedavinin yan etkileride önemlidir. Hastalığın tedavisinin seçiminde hem etkinlik hem de yan etkiler göz önünde mutlaka bulundurulmalıdır. Doğaldır ki daha az toksisite ile daha etkin tedaviler her zaman seçilecek tedavilerdir. Kanser hastalarında, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünolojik tedaviler gibi tedaviler hastalık evresiyle ilişkili olarak seçilecek tedavileri oluşturmaktadır. Çoğu hastada kombine tedaviler kullanılırken özellikle erken evre tümörlerde bu tedavi modalitelerinden birisi yeterli olabilir. Zorunlu durumlar dışında tedavi seçiminde tedavi etkinliği kadar, RT'nin yan etkilerinin de önemli olabileceği düşünölmelidir. Neoplastik hastalıkların tedavisinde, RT'ye bağlı olarak normal hücrelerde istenmeyen toksisiteler görülebilir. RT yan etkilerinin görülme sıklığı veya şiddeti, kullanılan radyasyon türü, fraksiyon şeması ve fraksiyon dozu, kullanılan toplam radyasyon dozu, alan büyüklüğü ve alandaki doz kısıtlayıcı organların varlığına göre değişmektedir. Ayrıca, hasta yaşı, genel durumu, RT ile eş zamanlı kullanılacak tedavilere göre de değişlik gösterebilir.

RT'nin erken yan etkilerinin değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışmada, hastaların %99'unda RT'ye bağlı erken yan etkiler tespit edilmiştir. Ancak bu yan etkilerin çoğunun (%85) grade 1-2 yan etki olduğu da gözlenmiştir. Hastaların sadece %14'ün de grade 3-4 toksisite bulunurken, bunların %63'ü non-hematolojik, %37'side hematolojik toksisite olduğu görölmüştür. Işınlanan alana bağlı olarak değişmekle birlikte, RT'nin hızlı çoğalan hücrelerde yapmış olduğu toksisitenin sonucu olarak, cilt, kemik iliği ve geniş mukozal alanlarda RT'nin yan etkilerine sıkça rastlanmıştır. Cilt reaksiyonu %42 (%3'ü grade 3-4), farenks/ösefagus %31 (%1'i grade 3-4), üst GIS

%27, alt GIS %22 (%2'si grade 3-4) ve WBC %35 (%3'ü grade 3-4) hastada gözlenirken bu yan etkiler RT'ye bağlı en sık rastlanan yan etkiler olmuştur. Yan etkilerin çoğu ilk 2. haftadan sonra ortaya çıkmıştır, bunların içerisinde de üst GIS yan etkisi en erken ortaya çıkan yan etki olarak kaydedilmiştir (ortalama 1.7±0.1 hafta). Hastaların %2'si tedavi sırasında eksitus olurken %3 hastada tedaviye devam edememiştir. Tedavi sırasında kilo kaybı %12 hastada rastlanırken, %25 hastada da performans bozulması tespit edilmiştir.

Kemoterapiden farklı olarak, RT toksisitesi anatomik bölgeye spesifiktir; yani toksisite ışınlanan alana lokalizedir. Bundan dolayıdır ki RT'ye bağlı gelişen yan etkiler de RT alanı içerisindeki dokuların etkilenmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. RT alanı içerisindeki dokuların RT'ye verdiği cevap ve o dokunun radyosensitivitesi kullanılacak radyasyon dozunun sınırlandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu yönüyle yan etkilerin ortaya çıkmasında ve yan etkinin çeşidi bakımından RT alanı önem arz etmektedir.

Baş ve boyun bölgesi vücudun küçük bir parçası olmasına rağmen, temel fizyolojik işlevleri, fiziksel görünümü ve sosyal ilişkiler açısından önemlidir. Turnover'ı hızlı olan dokuların (cilt, oral kavite, orofarenks, hipofarenks gibi geniş mukozal alanlar içeren dokular) bulunmasının yanı sıra geç reaksiyon veren ancak sonuçları son derece kötü olan dokuların da (medulla spinalis, beyin sapı, tükürük bezi, optik sinir vb) yer alması nedeniyle baş boyun RT'si oldukça zor olan ışınlama alanlarından biridir. Sadece Radyoterapist için planlaması zor olan bir alan değil aynı zamanda hasta içinde oldukça zahmetli bir tedavidir. Baş boyun RT'sinde cilt reaksiyonu, mukozit, ösefajit gibi yan etkiler ve bunlara bağlı gelişen ciddi kilo kayıpları, tedavinin devamlılığını zorlaştıran yan etkileri oluşturabilir. Bu bölge ışınlamasında ilk iki hafta içinde hastaların %30-60'ında disfaji ve odinofajiye neden olan akut mukozit gelişmektedir [53]. RT ile ilişkili en sık görülen oral kavite komplikasyonları; mukozit, tükürük bezi disfonksiyonu, tat almanın bozulması ve ağrıdır [53]. Solomon ve ark.larının küratif RT yapılan 26 baş boyun kanserli hastada %92 oranında kserestomi, %88.5 mukozit, %88.5 cilt reaksiyonu, %84.5 disfaji yan etkilerini bildirmişlerdir [54]. Van der Schueren ve ark.ları baş ve boyun kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda akut cilt toksisitelerinin doz ve sitotoksik ilaç kullanımıyla arttığını bildirmiştir [55]. Çalışmamızda baş boyun ve beyin ışınlaması yapılan hastaların %63'ünde cilt

reaksiyonu (%4'ü grade 3-4), %57'sinde mukozit (%10'u grade 3-4), %51'inde farenk/ösefagus (%6'sı grade 3-4), %38'inde (hepsi grade 1-2) tükürük yan etkileri gözlenmiştir. Hemogloblin (%17 grade 1-2, %1 grade 3-4) ve WBC yan etkisi (%15 grade 1-2, %2 grade 3-4), bu bölge için en sık rastlanan hematolojik yan etki olarak kaydedilmiştir. Sıkça rastlanan mukozitin neden olduğu düşünülen kilo kaybıda bu bölgede diğer bölgelere göre daha fazla rastlanmıştır. Hastaların %27'sinde kilo kaybı görülmüştür. Bununla beraber performans bozulması da %25 hastada, tedaviye ara verilmesi de %22 hastada gözlenmiştir.

RT'ye bağlı santral sinir sistemi toksisitesinde, vasküler anormallikler ve demiyelinizasyon predominat olarak görülen histopatolojik değişikliklerdir. Bu yönüyle beyin RT'ye geç cevap veren dokular arasında yer almaktadır ancak erken dönemde RT'ye bağlı gelişen akut ensefalopati de beklenen bulgular arasındadır. Nadiren, tedavi başlangıcında kafa içi basıncı yüksek olan (çoklu metastazlar, büyük posterior fossa tümörü nedeniyle) veya yüksek doz fraksiyonasyon alan hastalarda ensefalopati şiddetli olabilir [56]. Akut ensefalopati, yüksek dozlar veya radyoaktif fraksiyonlar sonrasında hastaların % 50'sinde gözlenirken, konvansiyonel olarak kullanılan düşük fraksiyonlarda (≤ 3 Gy) risk büyük ölçüde azaltır. Muhtemelen kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve artmış ödeme bağlı olarak gelişen bu komplikasyon genellikle ışınlamanın ilk 2. haftasında ortaya çıkar ve baş ağrısı, uyku hali, ateş, kusma ve nörolojik defisitlerin kötüleşmesi gibi semptomlar ile seyreder. Steroidler bu tür değişikliklerin şiddetini azaltmaya yardımcı olabilir ve radyoterapiden 48-72 saat önce verildiğinde bu semptomlar önlenir [57]. RT'ye başlarken deksometazon başladığımız beyin ışınlaması yapılan hastalarımızın %17'sinde ortalama 2.6 ± 0.3 haftada santral sinir sistemi yan etkileri gözlenmiştir. Bu yan etkilerin hiçbiri grade 3-4 de bulunmamaktaydı. Çoğu semptom deksometazonun dozu değiştirilerek kontrol altına alınmıştır.

Meme kanserinde adjuvan RT, özellikle de meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastalarda sık olarak kullanılmaktadır. Tanjansiel alanlardan ışınlanan meme/göğüs duvar akciğer, kalp gibi organlarla komşuluk etmektedir. RT alanının, akciğer ve kalbi teğet geçen ışın alanı olarak açılması sonucunda akciğer ve kalp dozları düşürülebilir. Ancak ciltten 3-5 mm çekilen ışın alanı, bazen de boostun elektron ile yapılması nedeniyle cilt reaksiyonları sık görülmektedir. Back ve ark.larının yapmış olduğu bir

çalışma da, 223 meme kanseri hastasında akut RT toksisitesini araştırmışlar ve %94 hastada grade 1-2 cilt reaksiyonu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada %31 oranında da yaş deskuamasyon raporlanmıştır [58]. Porock ve ark. meme kanseri radyoterapisinde hastaların %90'ında çeşitli derecede cilt toksisiteleri görüldüğünü bildirmiştir [59]. Bizim çalışma da ise cilt reaksiyonu, en sık meme ışınlamasında karşımıza çıkan yan etki olmuştur. Hastaların %82'sinde grade 1-2, %5'in de de grade 3-4 cilt reaksiyonu gözlenmiştir. Meme ışınlamasında hematolojik yan etkiler ve diğer advers olaylar diğer bölgelere göre en az görülen bölge olmuştur. Meme ışınlamalarında erken dönemde cilt reaksiyonu dışında, üst GIS (%31), farenks/ösefagus (%35) diğer sık rastlanan yan etkiler olarak karşımıza çıkmıştır.

Torakal alan ışınlaması sıklıkla akciğer kanser hastalarında yapılmaktadır. Akciğerin kendisi, kalp, ösefagus, medulla spinalis gibi organlar doz sınırlayıcı organlardır. Torakal bölge ışınlamasında, mukozal yüzeyi bulunan ösefagusun etkilenmesi sonucu ösefajit en sık karşılaşılan erken yan etkilerden biridir ve çoğunlukla da hastaların konforunu, beslenmesini bozan bir yan etkidir. Akciğer kanseri hastalarının çoğunda kilo kaybının görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, bu yan etkinin etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerektiği kaçınılmazdır. Ahn ve ark.larının çalışmasında, 254 akciğer kanserli hastada akut grade 2 ve üzeri ösefajit oranının %78 olarak raporlamışlardır [60]. Belderbos ve ark.larının 156 akciğer kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada, %27 oranında grade 2 ve üzeri (%6 grade 3-4) ösefajit yan etkisi bildirmişlerdir [61]. Radyoterapi pnömonisi sıklıkla subakut dönemde karşımıza çıkmakla birlikte RT sırasında akciğerde mukus sekrete eden hücreler ve siliar fonksiyon etkilenmesi sonucunda tedavi süresince koyu yapışkanlı, balgamlı öksürük, özellikle geceleri kuru balgamsız öksürük meydana gelmektedir. Antonadou ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada, akciğer kanserli hastalarda amifostinin RT yan etkileri için tedavi edici özelliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada amifostin uygulanmayan 73 hastada RT'nin 6. haftasında meydana gelen akut akciğer yan etkisini %20 olarak bildirmişlerdir [62]. Bizim çalışma da ise her iki çalışmadan daha yüksek oranda ösefajit ve akciğer yan etkisi gözlenmiştir (ösefajit %63, akciğer %59). Ayrıca hastalarımızda %55 oranında üst GIS yan etkisinde gözlenmiştir. Bu hastaların çoğunun KRT tedavisi aldığı göz önünde bulundurulduğunda yüksek oranda üst GIS yan etkisi olması beklenen bir durum olduğu düşünülmüştür. KRT tedavilerinin bu bölgede ışınlamasında sık kullanılmasının bir sonucu olduğunu düşündüğümüz, hematolojik yan

etkilerde diğer bölgelere daha sık rastlanmıştır. Ancak sadece WBC yan etkisinin görülme oranı bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmıştır. Bu bölgenin ışınlanmasında %59 (%7'si grade 3-4) oranında nötropeni gözlenmiş olup bölgeler arasında en sık nötropeni görülme oranına sahip bir bölge olarak kaydedilmiştir. Gerek akciğer gerekse de ösefagus yan etkilerinin yoğun olmasının bir sonucu olarak tedaviye ara verilmesi en sık bu bölge hastalarında rastlanmıştır (%45). Tedaviye ara verilmesinin %88 nedeni de hematolojik toksisiteler olarak belirlenmiştir.

Abdominal ışınlamada doz sınırlayıcı olan en önemli organ ince barsaktır. Organın seri bağlanan bir organ olması nedeniyle de, volüm dozları yerine maksimal radyasyon dozu göz önünde bulundurulmaktadır. Bunun sonucunda ciddi doz sınırlandırılması gerekmektedir. Bu yönüyle abdominal ışınlamalar, hem akut yan etkiler bakımından hemde geç yan etkilerin ciddiyeti bakımından intraoperatif ışınlama gibi özellikli ışınlamaları gerektirmiştir. Bu bölge ışınlanmasında, mide, ince barsak ve kalın barsaklara ait erken yan etkiler gözlenirken, böbrek, medulla spinalis, karaciğer, kalın ve ince barsağa ait geç yan etkiler gözlenmektedir. Bulantı, kusma ve ağrıya neden olan üst GIS yan etkileri, gastrik bölgesinin RT alanına girmesi ile %50 hastada ortaya çıkmaktadır [63]. Geniş gastrointetinal mukozal yüzeylerin radyasyondan etkilenmesi sonucunda 2-4 günde villus atrofiksi, yağ, karbonhidrat, protein emilimi bozulması, peristaltizmin bozulması, bakterial fermentasyon, gaz ve ishal beklenen alt GIS yan etkileridir. İshal ve abdominal ağrı ile kendini gösteren alt GIS yan etkisi abdominal ve pelvik bölgenin ışınlanmasında %20-70 oranında gözlenmektedir [64,65]. Çalışmamızda ise abdominal bölge ışınlanmasında %76 üst GIS (hepsi grade 1-2 düzeyde), %29 alt GIS (%4'ü grade 3-4) yan etkileri gözlenmiştir. Üst GIS yan etkisi aynı zamanda en erken ortaya çıkan yan etki olarak kaydedilmiştir (ortalama 1.7 hafta). Işınlanan bölgeler arasında istatistiksel olarak farklılık gösteren WBC yan etkisi ise, torakal ışınlanmasından sonra en sık bu bölgede ortaya çıkmıştır.

Abdominal bölge ışınlanmasında mide ve barsakların etkilenmesinin doğal bir sonucu olarak hastaların beslenmesini de bozulabilir. Özellikle RT ile birlikte kemoterapi uygulamalarında, bulantı/kusma gibi gastrointetinal yan etkilerin şiddeti arttarak tedavi sırasında kilo kaybına neden olabilir. Hill ve ark.ları gastrointetinal kanserli hatalarda RT sırasında ortaya çıkan kilo kaybını ve hastaların nutrisyon durumunu araştırmışlardır. Bu çalışmada tedavi sırasında hastaların büyük bir çoğunluğunda (%75) kilo kaybının meydana geldiğini ve bu nedenle planlanan tedaviye

ara verilmesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir [66]. Gerçektende bizde kendi çalışmamızda abdominal ışınlama yapılan hastalarda, kilo kaybı ve beslenmenin oldukça bozulduğunu gördük. Çalışmamızda, Hill ve ark.larının yapmış oldukları çalışmadan daha az oranda kilo kaybı görülmesine rağmen, tedavi sırasında görülen kilo kaybı (%15), performans durumunun bozulması (%35), tedavinin yarım bırakılması (%6) ve tedavi sırasında eksitus (%4) en sık bu bölge ışınlamasında gözlenmiştir. Kilo kaybı ve performans bozulma oranlarında, aynı zamanda bölgeler için istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gözlenmiştir. Abdominal ışınlamalarında yan etkilerin ve diğer advers olayların yoğun olması sebebiyle günümüzde, bu yan etkileri kontrol etmek için birçok çalışmalar yürütülmektedir.

Pelvik bölge ışınlamasında ince barsaklar, kalın barsaklar, mesane, rektum, femur başları doz sınırlayıcı organlardır. Erken dönemde alt GIS ve GÜS yan etkileri sıklıkla karşılaşılan yan etkilerdir. Alt GIS yan etkileri için abdominal ağrı, ishal, rektal ağrı ve rektal rahatsızlık, tenezm, kırmızı rektal kanama; GÜS yan etkileri için de sık idrara gitme, idrar yaparken yanma, inkontinas gibi yan etkiler sayılabilir. Son yıllarda yayınlanan bir çalışma da, endometrium ve servikal kanser nedeniyle RT alan kadınların %47'sinin tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay boyunca hayat kalitesini bozacak kadar şiddetli alt GIS yan etkisi yaşadığını bildirmiştir [67]. Kolon ve ince barsak yan etkileri bazı vakalarda tedaviye ara verilmesini gerekecek kadar şiddetli olabilir. Akut alt GIS yan etkileri nedeniyle %5-15 hastada tedaviye ara verilmesi ve tedavi planının değiştirilmesi gerekebilir [68]. Gami ve ark.larının pelvik bölge ışınlama uygulanan 13.000 hastada yapmış oldukları anket çalışmasında, RT'ye başladıktan sonra %81 hastada gastrointestinal rahatsızlığın başladığını ve %52 hastanında da barsak semptomları nedeniyle hayat kalitesinin bozulduğunu bildirmişlerdir [69]. Michalski ve ark.ları radyasyona bağlı rektal yaralanmalar için yapmış oldukları doz-volum çalışmasında, 3 boyutlu RT tekniği ile yapılan RT uygulamasında rektum dozunun >60Gy'i geçmesi sonucunda %13.5-16 grade 2'nin üzeri rektal yan etki bildirmişlerdir [70]. Bosset ve ark.ları ise 5 FU'nun RT'ye eş zamanlı kullanımı ile birlikte >grade 2 diarenin görülme oranının %17'den %38'e çıktığını göstermişlerdir [71]. Zelefsky ve ark.larının 1988-2000 yılları arasında 1571 prostat kanserli hastada yapmış oldukları çalışmada (3 boyutlu RT ile IMRT'yi karşılaştırdıkları çalışma) \geq grade 2 akut üriner yan etkiyi %16 hastada gözlemişlerdir [72]. Alt ve üst GIS grade 3-4 mukozit Zachariah çalışmasında %2 olarak bildirilmiştir [73]. Çalışmamızda da pelvik

ışınlamada %67 hastada grade 1-2, %5 hastada da grade 3-4 alt GIS yan etkisi gözlenmiştir. İdrarda yanma, sık idrara gitme, sıkışma hissi gibi semptomlar ile seyreden genitoüriner yan etkiler ise hastaların %48'sında grade 1-2, %2'sinde de grade 3-4 olarak prezente olmuştur. Hematolojik toksisiteler bu bölge ışınlamasında, diğer bölgelere benzer oranlarda görülmüştür. Diğer bölge ışınlamalarına göre bu bölge ışınlamasında kilo kaybı, performans bozulması, tedavinin yarım bırakılması, tedaviye ara verilmesi ve tedavi sırasında ekstius gibi advers olaylarının nispeten az rastlanmıştır.

Yaşlı hastalarda yaşın ilerlemesi ile birlikte çeşitli organların fonksiyonlarında bozukluklar görülmeye başlayabilir. Bu hastalardaki fiziksel zayıflık veya diğer komorbid hastalıkların varlığı tedavi seçiminde ve tedavilere ait yan etkilerin kontrolünde bazı zorlukları beraberinde getirmektedir. Yücel ve ark.larının 65 yaş altı ve üstü toplam 423 hasta verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada, radyoterapi ile ilişkili akut yan etkilerin oluşumu, şiddeti ve zamanlaması üzerinde yaşın etkisini araştırmışlar ve çoğu normal doku reaksiyonlarının her iki grupta da farklılık göstermediği göstermişlerdir. Bu çalışmada genç hastalara göre yaşlı hastalarda cilt reaksiyonu (%44 vs %29) daha az gözlenirken genitoüriner reaksiyonlar (%8 vs %25) istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gözlenmiştir. Aynı çalışmada hematokrit yan etkisinin ortaya çıkışının yaşlı hastalarda daha erken olduğu bildirilmiştir [74]. Baş ve boyun kanserli 1307 hastada mukozal reaksiyonların değerlendirildiği Pignon ve ark.'larının çalışmasında akut mukozal reaksiyonlarda ve kilo kaybında yaşa bağlı değişim görülmediği bildirilmiştir [75]. Jeremic ve ark.ları 70 yaş üzeri akciğer kanseri hastalarında yapmış oldukları faz II bir çalışmada, bu hastalara uygulanan hiperfraksiyone RT ile eş zamanlı carboplatin/etoposid KRT'sinin yan etkilerini değerlendirmişlerdir. Akut pulmoner toksisite ve ösefajit görülme oranlarının kabul edilebilir düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (grade 3 ösefajit %7, grade 3 akut pulmoner toksisite %4, grade 4 toksisite görülmemiş) [76]. Zachariah ve ark.ları baş ve boyun, meme, torasik veya pelvik malignensi nedeniyle RT uygulanan 191 ileri yaşlı hastada, şiddetli akut toksisite görmemiş ve hastaların %94'ünün planlanan tedaviyi tamamladığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tedaviye ara verme nedenleri diare, disfaji ve hastalık progresyonu olarak tespit edilmiştir [77]. Liu ve ark.ları gastrointestinal ve genitoüriner sistem toksisitelerini değerlendirdiği çalışmada, alt GIS ve GÜS toksisitelerinde yaşa bağlı anlamlı değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir [78]. Buna karşılık Jerezcek-Fossa ve ark.ları 65 yaş altında akut alt GIS toksisitelerinin

daha fazla izlendiğini bildirmiştir [79]. Bizim çalışmada da Liu ve ark.larının sonuçlarına benzer olarak, alt GIS ve genitoüriner yan etkileri yaşlı hastalarda daha fazla gözlenirken, santral sinir sistemi yan etkisi genç hastalarda daha fazla tespit edilmiştir. Ancak diğer non-hematolojik ve hematolojik yan etkiler ve bu yan etkilerin ortaya çıkışı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Allal ve ark.ları akselere fraksinasyonla tedavi ettikleri baş ve boyun tümörlü hastalarda yapmış oldukları çalışmada, tedaviye ara verilmesinin yaşlı hastalarda daha fazla olduğunu raporlamışlardır [80]. Buna karşılık Huang ve ark.ları 1487 baş ve boyun kanserli hastalık seride tedaviye ara verme veya sonlandırmada yaşın ve eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmasının istatistiksel bir fark yaratmadığını bildirmiştir [81]. Pignon ve ark.ları akciğer ve özofagus kanserlerinde performans durumunda bozulmanın yaşla ilişkisiz olduğunu, ancak tedavi süresini değiştirdiğini bildirmiştir [82]. Bu çalışmada ise, tedaviye ara verilmesi bakımından yaşlı ve genç hasta grupları arasında fark gözlenmemiştir. Yine kilo kaybı, performans bozulması gibi diğer advers olaylarda yaşın etkisi gözlenmemiştir. Çalışmalar ve sonuçlarımız doğrultusunda yaşlı hastalarda da RT güvenle kullanılacak bir tedavi olarak düşünülebilir.

Özellikle ileri evre kanser hastalarında tek başına tedavi modaliteleri yetersiz kalmaktadır ve çoğu hastada kombine tedaviler kullanılmaktadır. RT ile kemoterapinin eş zamanlı kullanımı ardışık kullanıma göre daha etkili bir tedavi olduğu akciğer, baş boyun, serviks, rektum gibi kanserlerde gösterilmiştir. RT ile birlikte kemoterapinin eş zamanlı kullanımı sonucunda iki tedavinin ortak yan etkilerin grade'inin artması: özellikle mukoza ve epitel gibi hızlı çoğalan hücrelerde mukozit, ösefajit, dermatit; hemapoetik sistemin etkilenmesiyle myelosüpresyon görülme oranı ve şiddeti artmaktadır. Ayrıca, bulantı kusma, alopesi, halsizlik gibi kemoterapinin genel ve kemoterapötik ajanın kendine spesifik yan etkileri eklenmesi (böbrek toksisitesi, işitme azalması, nöropati vb) söz konusudur. Yan etkilerdeki oranın ve grade'nin artması beraberinde tedaviye ara vermeyi, performans bozukluğunu ve diğer istenmeyen durumları da getirebilmektedir. Bu nedendir ki KRT sırasında hastaların yakın takibi ve etkin bir şekilde yan etkilerinde tedavisini gerektirmektedir. Nitekim literatürde yer alan bazı çalışmalar, KRT'nin hematolojik komplikasyonların sıklığını artırdığını gösteren çok sayıda rapor bildirilmiştir [83-85]. Werner-Wasik ve ark.ları 528 akciğer kanseri hastasında KRT'nin yan etkilerini değerlendirmişler ve grade 1 akut ösefajit

oranını %75, grade 2 ve üzeri akut ösefajit oranını da %34 olarak tespit etmişlerdir [86]. EORTC'nin 22921 numaralı çalışmasında, lokal ileri rektum kanserli hastaların bir grubuna preoperatif RT (45 Gy/25 günde), bir grubuna da KRT (45 Gy/25 günde+FUFA) uygulanmış. Çalışmada gözlenen yan etkiler Şekil 5.1.'de gösterilmiştir. Bu çalışmada KRT uygulanan hastalar ile RT uygulanan hastalarda gözlenen yan etkiler bakımından WBC ve diare yan etkisi hariç fark tespit edilememiştir [87].

Şekil 5.1. EORTC-22921 çalışması (rektum kanseri)

Group	A = XRT (n = 398)		B = XRT-CT (n = 400)	
	No.	(%)	No.	(%)
Diarrhoea ^a	69	(17.3)	137	(34.3)
Perineal dermatitis	80	(20.1)	104	(26.0)
Vomiting	3	(0.8)	30	(7.5)
WBC	3	(0.8)	28	(7.0)
Cystitis	23	(5.8)	21	(5.3)
Stomatitis	1	(0.3)	19	(4.8)
Infection	2	(0.5)	11	(2.8)
Platelets	0	(0.0)	7	(1.8)
Any ≥ G2 or moderate ^a	150	(37.7)	217	(54.3)

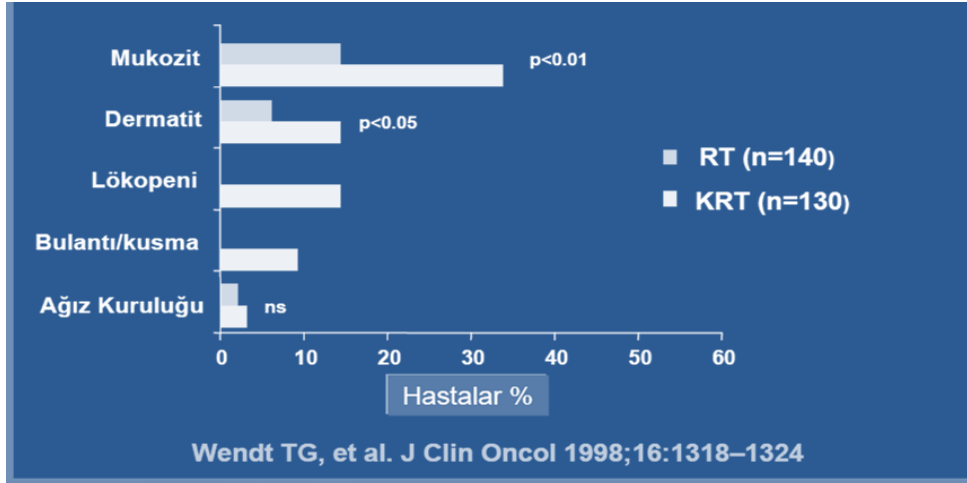
WBC, white blood cells.

^a $P < 0.005$.

Wendt ve ark.ları baş boyun kanseri hastalarda RT ile KRT tedavilerinin yan etkilerini karşılaştırdıklarında, mukozit, dermatit, lökopeni, bulantı/kusmanın KRT alan hastalarda daha fazla olduğunu raporlamışlardır. Şekil 5.2.'de Wendt ve ark.larının çalışmasının sonuçları gösterilmiştir [88].

Auperin ve ark.larının yapmış olduğu bir meta-analizde, akciğer kanseri hastalarında eş zamanlı KRT ile ardışık KRT tedavilerinin yan etkisi karşılaştırılmış ve eş zamanlı KRT yapılan hastalarda grade 3-4 farens/ösefagus toksisitenin istatistiksel olarak anlamlı daha fazla olduğunu göstermişler (%4 ve %18). Ancak bu meta-analizde akut pulmoner toksisite fark gözlenmediği de bildirilmiştir [89]. Zatloukal ve ark.larında akciğer kanseri hastalarında eş zamanlı KRT ile ardışık KRT'yi karşılaştırmışlar ve lökopeni ve bulantı kusmanın eş zamanlı KRT alan hastalarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir [90].

Şekil 5.2. Wendt ve ark.larının çalışması (Baş boyun kanseri)



Çalışmamızda ilginç olarak cilt reaksiyonu KRT alan hastalarda değil RT alan hastalarda daha erken ortaya çıkarak daha fazla gözlenmiştir. Akciğer, üst GIS ve alt GIS yan etkileri beklenildiği gibi KRT alan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla gözlenmiştir. Aynı zamanda sürpriz olmayacak şekilde hematolojik toksisitelerden WBC, nötrofil ve plateletlerde gözlenen yan etkilerin görülme oranı ve grade'i KRT alan hastalarda daha fazla olmuştur. Ancak yine ilginç olarak hemoglobin ve hematokrit yan etkileri diğer yan etkilere göre RT alan hastalarda daha erken ortaya çıkmıştır. Bu sonucun nedeni sadece RT yapılan hastaların çoğunun (%70'den fazlasında) kemoterapiyi aldıktan sonra RT'ye başlamış olması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Zhang ve ark.larının baş ve boyun kanserli hasta verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde beslenme güçlüğü ve kilo kaybının RT ve KRT uygulanan hastalarda benzer olduğunu ve tedaviye ara verme ve sonlandırmada en sık nedenlerden olduğunu bildirmiştir [91]. Topkan ve ark.ları kilo kaybının eşzamanlı KRT uygulanan akciğer kanseri tanılı hastalarda azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir [92]. Bu çalışmada tedavi sırasında kilo kaybı, performans bozulması, tedaviye ara verilmesi KRT alan hastalarda daha fazla gözlenmiştir. KRT alan hastalarda birçok yan etki ve istenmeyen olayların daha fazla olması nedeniyle, bu hastalarda tedaviyi aralıksız tamamlamak ve tedavi etkinliğinin artması için yan etkilerin yakın takibi ve tedavisi, etkin şekilde hastaların beslenmesinin sağlanması gerekmektedir.

Planlama sistemleri, yöntemleri değişse de RT dozu arttıkça cilt, müköz membranlar, farinks/özofagus ve akciğer toksisiteleri artmaktadır [93]. Doz-eskalasyon

çalışmalarında sıklıkla bildirildiği gibi gastrointestinal toksisiteler doz arttıkça yan etki grade'i de artmaktadır [89]. Doz-eskalasyon çalışmalarının sıkça yapıldığı prostat kanserli hastaların (N:301) yer aldığı bir çalışmada; 70 Gy ve 78 Gy dozlarında görülen yan etkiler incelenmiş ve grade 2 yan etkilerin yüksek doz RT alan hastalarda iki kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [94]. Zietmann ve ark.ları 393 prostat kanserli hastaya 70.2 Gy ve 79.2 Gy RT dozu uygulayarak, görülen yan etkileri ve sağkalım ile ilişkili sonuçları kaydetmişler. Akut genitoüriner yan etkiler; konvansiyonel doz alan hasta grubunda (N:196) grade 1 %40, grade 2 %42, grade 3 %1, grade 4 %0; yüksek doz alan hasta grubunda (N:195) ise grade 1 %35, grade 2 %49, grade 3 %1 ve grade 4 %1 olarak tespit edilmiş. Akut gastrointestinal yan etkiler için konvansiyonel doz uygulananlarda grade 1 %31, grade 2 %41, grade 3 %1, grade 4 yan etki kaydedilmemiş. Yüksek doz uygulanan hastalarda ise grade 1 %25, grade 2 %57, grade 3-4 yan etki gösterilememiş. Çalışmada, gruplar arasında sadece grade 2 gastrointestinal yan etkiler için istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir [95]. Peeters ve ark.larında yukarıdaki çalışmaya benzer olarak 669 prostat kanserli hastada yapmış oldukları dos-eskalasyon çalışmasında da akut genitoüriner ve gastrointestinal yan etkiler bakımından fark saptamamışlardır [96].

Çalışmamızda RT dozu 60 Gy altı ve üzeri doza göre RT'nin yan etkileri incelendiğinde; deri, mukoz membran, göz, tükürük bezi, farenks/özofagus, larenks, akciğerde ve genitoüriner yan etkiler 60 Gy üzeri RT dozu alan hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Ancak RT dozu ile bu yan etkilerin grade'i arasındaki pozitif korelasyon cilt, mukoz membran, tükürük bezi, farenks/ösefagus ve larenks yan etkilerinde gösterilebilmiştir. Çalışmamızda, nedenini açıklayamadığımız ilginç bir sonuçta, üst GIS ve alt GIS yan etkilerinin 60Gy altı doz alan hastalarda daha fazla gözlenmesi ve RT dozu ile bu yan etkilerin grade'i arasındaki negatif korelasyonun olmasıdır. Yine cilt, üst GIS ve WBC yan etkilerinin 60 Gy altı RT dozu alan hastalarda daha erken ortaya çıkmasında şaşırtıcı bir sonuç olmuştur. Hematolojik hiçbir yan etki 60 Gy üzeri RT dozu alan hastalarda daha fazla gözlenmemiştir. Cilt, üst GIS ve WBC yan etkilerinin görülme zamanı 60 Gy altı RT dozu alan hastalarda daha erken olmuştur. Kilo kaybı ve tedaviye ara verilmesi 60 Gy ve üzeri RT dozu alan hastalarda daha fazla iken, tedavinin bırakılması ve tedavi sırasında eksitusun görülmesi 60 Gy altı RT dozu alan hastalarda daha fazla gözlenmiştir.

6. SONUÇLAR

RT yan etkilerini incelemeyi amaçlayan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kısaca aşağıda özetlenmiştir:

RT alanı, hasta yaşı, RT ile eş zamanlı tedavilere ve RT dozuna bakılmaksızın tüm hastalarda erken yan etkiler hastaların %99'unda gözlenirken, grade 1-2 yan etkiler %85, grade 3-4 yan etki %14 olarak tespit edilmiştir. Yan etkilerin ortalama görülme zamanı 1.8 ± 0.04 hafta olduğu gözlenmiştir. Tedavi sırasında kilo kaybı %12, performans bozulması %25, tedavi sırasında eksitus %2, tedaviyi planlandığı gibi tamamlayamama %3, tedaviye ara verilmesi %26 hastada gözlenirken tedaviye ara verilme nedeni %72 hastada hematolojik nedenler olmuştur.

RT alanına göre yan etkiler incelendiğinde; RT'nin lokalize bir tedavi olmasından kaynaklı olarak, non hematolojik yan etkiler RT alanına göre farklılık göstermekte, ancak hematolojik yan etkilerden WBC yan etkisinin görülme oranı bölgelere göre farklılık göstermekteydi. Yine tedavi sırasında meydana gelen kilo kaybı, performans bozulması tedaviye ara verilmesi RT alanına göre farklı bulunmuştur. RTOG'e göre grade'lenen yan etkilerin görülme zamanı bakımından en erken ortaya çıkan yan etki gastrointestinal yan etkiler olmuştur.

Yaşa göre alt GIS, genitoüriner ve santral sinir sistemi yan etkiler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Diğer yan etkilerin görülme oranı ve zamanı bakımından fark saptanmamıştır.

RT ve KRT tedavileri karşılaştırıldığında; akciğer, üst ve alt GIS, WBC, nötrofil, platelet, kilo kaybı, performans bozulması, tedaviye ara verilmesi KRT alan hastalarda daha fazla gözlenmiş, sadece cilt yan etkisinin RT alan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür.

RT dozuna göre yan etkiler incelendiğinde; cilt, müköz membran, göz, tükrük bezi, farenks/ösefagus, larenks, akciğer, genitoüriner, kilo kaybı ve tedaviye ara verilmesi yüksek doz uygulanan hastalarda daha fazla rastlanmıştır. RT dozu ile cilt, müköz membran, tükrük bezi, farenks/ösefagus ve larenks yan etkilerinin grade arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak üst ve alt GIS yan etkilerinin görülme oranı düşük doz uygulanan hastalarda daha fazla olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu yan etkilerin grade'i ile RT dozu arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Düşük doz uygulanan hastalarda cilt, üst GIS ve WBC yan etkileri de daha erken ortaya çıkmıştır.

Yukarıda sayılan tüm yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, RT tedavisi alan hastaların hem tedavi sırasında hemde sonrasında yan etkiler bakımından yakın takip edilmesi ve dikkatlice sorgulanması gerektiği görülmektedir. Lokalize bir tedavi olan RT'nin lokal kontroldeki etkinliğinin azalmaması için, tedavi devamlılığının önemli olduğunu biliyoruz. Bunu da sağlamak için RT'nin yan etkilerinin etkin bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

- [1] Khan FM, (2003) *The Physics of Radiation Therapy*, 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 476-480.
- [2] Withers, H. R., Taylor, J. M., Maciejewski, B. (1988). Treatment volume and tissue tolerance. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 14(4), 751-759.
- [3] Milano, M. T., Constine, L. S., Okunieff, P. (2007), April). *Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs*. In Seminars in radiation oncology (Vol. 17, No. 2, pp. 131-140). WB Saunders.
- [4] Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., ... & Yorke, E. D. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3), S3-S9.
- [5] IARC, Tobacco Smoking and Tobacco Smoke, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 83, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2004.
- [6] Kadam, S. B., Shyama, S. K., & Almeida, V. G. (2013). Evaluation of the in vivo genotoxic effects of gamma radiation on the peripheral blood leukocytes of head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 752(1), 42-46.
- [7] Khan, F. M., Gibbons, J. P. (2014). *Khan's the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [8] Mundt AJ, Roeske JC, Weichselbaum RR. Physical and biologic basis of radiation oncology. In: Banst RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland CF, Frei E, editors. *Cancer medicine*. Hamilton: Decker, 2000; 465-78.
- [9] Michalowski, A., Wheldon, T. E., Kirk, J. (1984). Can cell survival parameters be deduced from non clonogenic assays of radiation damage to normal tissues?. The
- [10] Michalowski, A. (1986). The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy. *Clinical radiology*, 37(3), 203-207.
- [11] Rubin, P., Constine, L. S., Marks, L. B. (2014). *ALERT-Adverse Late Effects of Cancer Treatment*. Springer. Vol. 1: General Concepts and Specific Precepts. ISBN 978-3-540-72314-1.
- [12] Rubin, P., Constine, L. S., Marks, L. B. (2014). *ALERT-Adverse Late Effects of Cancer Treatment*. Springer. Vol. 2: Normal Tissue Specific Sites and Systems ISBN 978-3-540-75863-1.

- [13] Small Jr, W., & Woloschak, G. E. (Eds.). (2006). *Radiation toxicity: a practical medical guide* (Vol. 128). Springer Science & Business Media.
- [14] Souhami, L., Seiferheld, W., Brachman, D., Podgorsak, E. B., Werner-Wasik, M., Lustig, R., ... & Zamorano, L. (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(3), 853-860.
- [15] Suntharalingam, N., Podgorsak, E. B., Hendry, J. H. (2005). *Basic radiobiology. Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students*, 485-504.
- [16] Joiner, M. C., Van der Kogel, A. (2009). *Basic clinical radiobiology*. Hodder Arnold, CRC Press. London, 135-148.
- [17] Chang, D. S., Lasley, F. D., Das, I. J., Mendonca, M. S., Dynlacht, J. R. (2014). *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Springer. ISBN 978-3-319-06841-1.
- [18] Price, A., Jack, W. J. L., Kerr, G. R., Rodger, A. (1990). Acute radiation pneumonitis after postmastectomy irradiation: effect of fraction size. *Clinical Oncology*, 2(4), 224-229.
- [19] Overgaard M. (1988) Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. A clinical radiobiological analysis of the influence of fraction size and dose-response relationships on late bone damage. *Acta Oncol* 27:117-122.
- [20] Lodish, H., Berk, A., Kaiser C.A., Krieger M., Bretscher A., Ploegh H., Amon A., (2016). *Molecular Cell Biology* (Eighth Edition). New York: Scientific American Books. ISBN-13: 978-1-4641-8339-3.
- [21] Scheer U, Xia B, Merkert H, et al. Looking at christmas trees in the nucleolus. *Chromosoma* 1997; 105: 470-480.
- [22] Halperin, E. C., Brady, L. W., Wazer, D. E., Perez, C. A. (2013). *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [23] Brady, L. W., Heilmann, H. P., Molls, M., Nieder, C. (2008). Radiation oncology: an evidence-based approach. J. J. Lu (Ed.). Springer Science & Business Media e-ISBN 978-3-540-77385-6.
- [24] Schüz, J., Deltour, I., Krestinina, L. Y., Tsareva, Y. V., Tolstykh, E. I., Sokolnikov, M. E., Akleyev, A. V. (2016). In utero exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts. *British Journal of Cancer*. 1-8. doi: 10.1038/bjc.2016.373.
- [25] Hansen EK, Roach III M. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*, Second edition. Chapter: Head and Neck, 75-214, Springer; USA, 786p., 2010.

- [26] Waselenko JK., MacVittie TJ., Blakely W F. et al. Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med.* 2004;140:1037-1051.
- [27] Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, et al. Radiation injury of the rectum:evaluation of surgical treatment. *Ann Surg* 1981;194: 716-24.
- [28] Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg* 1987; 74: 742-747.
- [29] Potish, R. A., Downey, G. O., Adcock, L. L., Prem, K. A., & Twiggs, L. B. (1989). The role of surgical debulking in cancer of the uterine cervix. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 17(5), 979-984.
- [30] Tewfik HH, Buchsbaum HJ, Latourette HB, et al. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:13-8.
- [31] Trier JS, Browning TH. Morphological response of the mucosa of the human small intestine to x-ray exposure. *J. Clin Invest* 1966;45:194-204.
- [32] Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al. (1993) Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: A prospective longitudinal study. *Am J Med.* 95: 397-406.
- [33] Jao SW, Beart RW Jr, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg* 1986; 151: 272-277.
- [34] Shamblin JR, Symmonds RE, Sauer WA, et al. Bowel obstruction after pelvic and abdominal radiation: factitial enteritis or recurrent malignancy. *Ann Surg* 1964; 160: 81-9.
- [35] Hatcher PA, Thompson HJ, Ludgate SN, et al. Surgical aspects of intestinal injury due to pelvic radiotherapy. *Ann Surg* 1985; 201:470-475.
- [36] Schofield PF, Holden D, Carr ND. Bowel disease after radiotherapy. *J R Soc Med* 1983; 76: 463-6.
- [37] Russell, J. C., Welch, J. P. (1979). Operative management of radiation injuries of the intestinal tract. *The American Journal of Surgery*, 137(4), 433-442.
- [38] Hauer-Jensen, M., Denham, J. W., Andreyev, H. J. N. (2014). Radiation enteropathy [mdash] pathogenesis, treatment and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 470-479.
- [39] McArdle AH, Reid EC, Laplante MP, et al. Prophylaxis against radiation injury: the use of elemental diet prior and during radiotherapy for invasive bladder cancer and early postoperative feeding following radical cystectomy and ilealconduit. *Arch Surg* 1986; 121: 879-85.
- [40] McArdle AH, Wittnich C, Freeman CR, et al. Elemental diet as a prophylaxis against radiation injury. *Arch Surg* 1985; 120: 1026-32.

- [41] Heitkemper MM (2000). *Upper gastrointestinal problems*. Ed.: SM Lewis et al. Medical – Surgical Nursing. Edition, Mosby Co. St Louis
- [42] Ooi BS, Tjandra JJ, Gren MD.(1999) Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42: 403-418.
- [43] Reşorlu, B., BüyükalPELLI, R. (2016) Prostat Kanseri Nedeniyle Uygulanan Radyoterapi Sonrası Oluşan Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisi. *Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni*, 3: 105-108.
- [44] Anscher, M. S. (2010). Targeting the TGF- β 1 pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy. *The oncologist*, 15(4), 350-359.
- [45] Wang L, Bi N. (2010) TGF-beta1 gene polymorphisms for anticipating radiation-induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer: different ethnic association. *J Clin Oncol*. 28: e621-2.
- [46] Argüder, E., Yıldırım, B. A., Hasanoğlu, H. C. (2014). Radyoterapinin Pulmoner Toksikite ve Tedavisi. *Eurasian J Pulmonol*. 16: 150-158.
- [47] Kufe, D., Weichselbaum, R. (2003). Radiation therapy—activation of gene transcription and the development of genetic radiotherapy: therapeutic strategies in oncology. *Cancer biology & therapy*, 2(4), 326-329. <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.2.4.495>
- [48] Trott KR, Herrmann T, Kasper M. (2004) Target cells in radiation pneumopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.58: 463-9.
- [49] Fleckenstein, K., Gauter-Fleckenstein, B., Jackson, I. L., Rabbani, Z., Anscher, M., & Vujaskovic, Z. (2007, April). Using biological markers to predict risk of radiation injury. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 17, No. 2, pp. 89-98). WB Saunders.
- [50] Yücel, B., Akkaş, E. A., Erdiş, E., Okur, Y., Eren, M. F., Babacan, N., ... & Kılıçkap, S. (2012a). Beyin tümörlü hastaların radyoterapi sonrası retrospektif değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Medical Journal*, 34(3), 279-288.
- [51] Genç, M., Ergün, U., Selek, U. (2006) Radyoterapi Sonrası Beyin Hasarı ve Tedavi Yaklaşımları. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2(16); 114-124.
- [52] <https://www.rtog.org/> (Erişim tarihi: 04.12.2016).
- [53] Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in oncology setting. *Oncologist*. 1998;3:446-51.
- [54] Solomon MM, Onyango JF, Nyabola LO, Opyo A, Chindia ML. Treatment interruption among head and neck cancer patients undergoing radical radiotherapy. *East African Medical Journal*. 2009;86(12);535-8.
- [55] Van der Schueren E, Van den Bogaert W, Vanuytsel L, Van Limbergen E. Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer:

- acute reactions of skin and mucosa.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Aug;19(2):301-11.
- [56] Young DF, Posner JB, Chu F, Nisce L (1974) Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications. *Cancer* 34 : 1069–1076
- [57] Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004; 4: 273–84.
- [58] Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clinical Oncology.* 2004;16(1):12-16.
- [59] Porock D, and Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *European journal of cancer care* 1999;8(3):143-153.
- [60] Ahn SJ, Kahn D, Zhou S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:335-347.
- [61] Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2005;75(2):157-64.
- [62] Antonadou D, Colliarkis N, Synodinou M, et al. "Randomized phase III trial of radiation treatment±amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2001;51(4): 915-22.
- [63] Henrikson R, Bergström P, Franzen P, et al. Aspect on reducing, gastrointestinal adverse effects associated with radiotherapy. *Acta Oncol.* 1999;38:159-164.
- [64] Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol.* 1998; 174(3):82-84
- [65] Hauer-Jensen M, Wang J, Boerma M, Fu Q, Denham JW. Radiation damage to the gastrointestinal tract: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1:23-29.
- [66] Hill A, Kiss N, Hodgson B et al. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2011;30:92-8.
- [67] Abayomi J, Kirwan J, Hackett A. The prevalence of chronic radiation enteritis following radiotherapy for cervical or endometrial cancer and its impact on quality of life. *Eur J Oncol Nurs.* 2009; 13:262-267.
- [68] Hauer-Jensen M, Fink LM, Wang J. Radiation injury and the protein C pathway. *Crit Care Med.* 2004;32: 325-30.

- [69] Gami B, Harrington K, Blake P, Dearnaley D, Tait D, Davies J, Norman AR, Andreyev HJ. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 987-994.
- [70] Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:123-129.
- [71] Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355: 1114-1123.
- [72] Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2008;70(4);1124-1129.
- [73] Zachariah, B., Jacob, S. S., Gwede, C., Cantor, A., Patil, J., Casey, L., & Zachariah, A. B. (2001). Effect of fractionated regional external beam radiotherapy on peripheral blood cell count. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 50(2), 465-472.
- [74] Yucel, B., Okur, Y., Akkas, E. A., & Eren, M. F. (2013). Lack of Impact of Age on Acute Side Effects and Tolerance of Curative Radiation Therapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(2), 969-975.
- [75] Pignon, F., Magnin, A., & Piau, J. M. (1996). Thixotropic colloidal suspensions and flow curves with minimum: Identification of flow regimes and rheometric consequences. *Journal of Rheology* (1978-present), 40(4), 573-587.
- [76] Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. A phase II study of concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and carcoplatin/oral etoposide for elderly patients with stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:343-8.
- [77] Zachariah B, and Lodovico B. Radiation therapy of the older patient. *Hematology/oncology Clinics of North America.* 2000;14(1):131-167).
- [78] Liu, L., Glicksman, A. S., Coachman, N., & Kuten, A. (1997). Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 38(1), 65-71.
- [79] Jereczek-Fossa, B. A. Casadio, C. Jassem, J. Luzzatto, F. Viale, G. Bruschini, R. Chiesa F. and Orecchia, R. "Branchiogenic Carcinoma—Conceptual or True Clinico-Pathological Entity?" *Cancer Treatment Reviews*, 31(2), 2005, pp. 106-114. doi:10.1016/j.ctrv.2004.12.007.
- [80] Allal, A. S., Dulguerov, P., Allaoua, M., Haenggeli, C. A., Lehmann, W., & Slosman, D. O. (2002). Standardized uptake value of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by

radiotherapy with or without chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5), 1398-1404.

- [81] Huang CM, Huang MY, Tsai HL, Huang CW, Ma CJ, Lin CH, Huang CJ, Wang JY. 2016 A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *J Radiat Res*. 2016 Oct 13. [Epub ahead of print]
- [82] Pignon, J. M., Giraudier, S., Duquesnoy, P., Jouault, H., Imbert, M., Vainchenker, W., ... & Tulliez, M. (1997). A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *British journal of haematology*, 96(2), 374-376.
- [83] Schild, R. L., Orhan, Y., Meyberg, H., Braunschweig, T., Knöpfle, G., & Gembruch, U. (2003). Three-dimensional ultrasound of a massive fetal lymphangioma involving the lower extremity. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 22(5), 547-549.
- [84] Kodaira, T., Fuwa, N., Furutani, K., Tachibana, H., & Yamazaki, T. (2005). Phase I trial of weekly docetaxel and concurrent radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients or patients with complications. *Japanese journal of clinical oncology*, 35(4), 173-176.
- [85] Koussis, H., Scola, A., Bergamo, F., Tonello, S., Basso, U., Karahontzitis, P., ... & Lora, O. (2008). Neoadjuvant carboplatin and vinorelbine followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck or oesophageal squamous cell carcinoma: a phase II study in elderly patients or patients with poor performance status. *Anticancer research*, 28(2B), 1383-1388.
- [86] Werner-Wasik, Maria, et al. Acute Esophagitis and Late Lung Toxicity in Concurrent Chemoradiotherapy Trials in Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Database. *Clinical Lung Cancer*. 2011;12(4):245-251.
- [87] Bosset JF, Calais G, Daban A, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance: report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *European Journal of Cancer*. 2004;40(2);219-224.
- [88]. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1318-1324.
- [89] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2181-90.
- [90] Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung cancer*. 2004;46(1):87-98.

- [91] Zhang, L., Zhao, C., Peng, P. J., Lu, L. X., Huang, P. Y., Han, F., Wu, S. X. (2005). Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *Journal of clinical oncology*, 23(33), 8461-8468.
- [92] Topkan E, Parlak C, Topuk S, Pehlivan B. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2012 Oct 31;12:502. doi: 10.1186/1471-2407-12-502.
- [93] Huang CM, Huang MY, Tsai HL, Huang CW, Ma CJ, Lin CH, Huang CJ, Wang JY. 2016 A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *J Radiat Res*. 2016 Oct 13. [Epub ahead of print]
- [94] Budaus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcome and complications following radiation therapy for prostate: A critical analysis of the literature. *European Urology*. 2012;61:112-7.
- [95] Zietman, Anthony L, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(10):1233-1239.
- [96] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006;24:1990–6.