



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**RADYOTERAPİ UYGULANAN BAŞ-BOYUN KANSERLİ
HASTALARDA MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞINDA
OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN PROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

FERAH ONAY KARAKAŞ

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ARALIK 2020



**RADYOTERAPİ UYGULANAN BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARDA
MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞINDA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN
PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ferah ONAY KARAKAŞ

**DOKTORA TEZİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ferah ONAY KARAKAŞ

08/12/2020

**RADYOTERAPİ UYGULANAN BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARDA
MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞINDA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN PROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**
(Doktora Tezi)

Ferah ONAY KARAKAŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2020

ÖZET

Baş-boyun kanserleri dudaklar, ağız boşluğu, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks, burun boşluğu ve paranasal sinüsler, tiroid bezi ve tükürük bezlerinde lokalize olan kanserlerdir. Radyoterapi, baş-boyun kanserlerinde önde gelen bir tedavi seçeneğidir. Tedavide başarılı sonuçlar vermesine rağmen, uygulanan bölgedeki doku ve organlarda oluşan komplikasyonlar hayat standartları üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası hastalarda, ağız kuruluğu, mukozit, osteoradyonekroz, radyasyon kaynaklı kontraktür ve fibrozis gibi yaygın komplikasyonlar görülebilir. Trismus, bu komplikasyonların en inatçılarından. Radyoterapinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkan trismusun ilerlemesini engellemek ve şiddetini azaltmak için ağız açma egzersizleri ve fizik tedavi önemli bir yere sahiptir. Bu tez çalışmasının amacı, baş-boyun bölgesinde kanser varlığı nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda gelişen radyoterapi kaynaklı trismus insidansını araştırmak ve bu hastalarda ağız açma egzersiz programı uygulatarak maksimum interinsizal mesafede oluşan değişiklikleri gözlemlemektir. Bu çalışmaya 18-80 yaş arası, baş boyun bölgesine kanser varlığı nedeniyle radyoterapi ve/veya kemoradyoterapi uygulanmış 26 hasta dahil edildi. Tedavi başında, her iki grupta da trismus olan hasta sayısı 1'di (%7,7). Tedaviden sonraki 3. ayda çalışma grubunda trismus olan hasta sayısı 2 (%15,4), kontrol grubunda ise trismus olan hasta sayısı 5 (%38,5) olarak ölçülmüştür. Tedaviden 6 ay sonra yapılan ölçümlerde, çalışma grubunda trismuslu hasta sayısı 3 (%23,1), kontrol grubunda ise 5 (%38,5) olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda tedaviden 6 ay sonra maksimum interinsizal mesafe ortalamasında tedavi başlangıcına göre 2,7 mm azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise tedavi başlangıcına göre 6,3 mm'lik bir azalma gözlenmiştir. Baş-boyun bölgesinde görülen kanserlerin sayısı gün geçtikçe arttığından dişhekimleri de bu konuda yeterli bilgi birikime sahip olmalı ve tedaviden dolayı ortaya çıkabilecek yan etkilerin daha iyi yönetilmesi yada azaltılabilmesi için multidisipliner tedavinin bir parçası olmalıdır.

Bilim Kodu : 1003.1

Anahtar Kelimeler : Maksimum Ağız Açıklığı, Trismus, Radyoterapi

Sayfa Adedi : 48

Danışman : Prof. Dr. Cansu ALPASLAN

THE EVALUATION OF MAXIMAL MOUTH OPENING CHANGES IN HEAD AND
NECK CANCER PATIENTS RECEIVING RADIOTHERAPY;
A PROSPECTIVE STUDY
(Ph. D. Thesis)

Ferah ONAY KARAKAŞ

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
December 2020

ABSTRACT

Head and neck cancers are localized at lips, oral cavity, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, larynx, nasal cavity and paranasal sinuses, thyroid gland and salivary glands. Radiotherapy is a leading treatment option for head and neck cancers. Although it gives successful results for treatment, complications occurring in tissues and organs in applied area can cause adverse effects on quality of life. Common complications such as dry mouth, mucositis, osteoradionecrosis, radiation-induced contractures and fibrosis can be seen in patients after radiotherapy applied to the head and neck region. Trismus is one of the most common complications. Mouth opening exercises and physical therapy have an important effect to prevent the progression of trismus, which occurs as a side effect of radiotherapy and to reduce the severity. The aim of this thesis is to investigate the incidence of radiotherapy-induced trismus of head and neck cancer patients and make them to have mouth opening exercise program to observe the changes at the maximum interincisal distance. 26 patients who had head and neck cancer between 18/80 ages and received radiotherapy and / or chemoradiotherapy were included in this study. At the beginning of the treatment, the number of patients with trismus in both groups was 1 (7.7%). In the third month after the treatment, the number of patients with trismus in the study group was 2 (15.4%), and the number of patients with trismus in the control group was 5 (38.5%). In the measurements performed 6 months after the treatment, the number of patients with trismus in the study group was 3 (23.1%) and in the control group as 5 (38.5%). 6 months after treatment, 2.7 mm decrease was observed in the mean maximum interincisal distance in the study group compared to the initial treatment and in the control group, a 6.3 mm decrease was observed compared to the beginning of this treatment. Since the number of cancers in the head and neck region is increasing day by day, dentists should have sufficient knowledge on this subject and should be a part of multidisciplinary treatment in order to manage better or reduce the side effects that may occur due to treatment.

Science Code : 1003.1

Key Words : Maximum Mouth Opening, Trismus, Radiotherapy

Page Number : 48

Advisor : Prof. Dr. Cansu ALPASLAN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her alanda destek olup, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta danışman hocam Prof. Dr. Cansu ALPASLAN olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Gazi Üniversitesinin bana en büyük kazanımı olarak gördüğüm, mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan hiç sakınmayan sevgili dostlarım Dr. Dt. Pembe BOĞAÇ ve Dr. Dt. M. Emin TOPRAK'a

Tez çalışmam boyunca desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Müge AKMANSU, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gözde YAZICI ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı doktorlarından Uzm. Dr. Çağlayan Selenge BEDÜK ESEN'e,

Tez çalışmamın istatistiksel analizine katkıda bulunan Dr. Deniz YÜCE'ye,

Varlığını hep yanımda hissettiğim, sevgili eşim, iyikim Uzm. Dr. Yusuf KARAKAŞ'a ve en değerli varlığım, biricik oğlum Derman'a

Bana olan sevgi ve inançlarını her zaman hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Temporomandibular Eklem Hareketlerinin Biyomekaniği	5
2.2. Baş- Boyun Kanserleri	8
2.2.1. Etiyoloji ve epidemiyoloji	8
2.2.2. Evreleme	8
2.3. Baş-Boyun Kanserlerinin Tedavisi	9
2.3.1. Cerrahi	9
2.3.2. Kemoterapi.....	10
2.3.3. Radyoterapi.....	10
2.4. Radyoterapinin Dokular Üzerindeki Etkisi	11
2.4.1. Radyoterapinin yan etkileri.....	11
2.4.2. Radyasyon kaynaklı fibrozis.....	13
2.4.3. Radyoterapinin kaslar üzerindeki etkisi	15
2.4.4. Radyoterapi kaynaklı trismus	15
2.4.5. Radyoterapi kaynaklı trismusun yaşam kalitesi üzerine etkisi....	18

	Sayfa
2.5. Radyoterapi Kaynaklı Trismusun Tedavisi	19
2.5.1. Fizyoterapi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	47

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Hasta genel bilgiler	26
Çizelge 4.2. Cinsiyet dağılımı	27
Çizelge 4.3. Tümör lokalizasyonları.....	27
Çizelge 4.4. Tümör cinsi	27
Çizelge 4.5. Ağız açıklığında oluşan değişiklikler	28
Çizelge 4.6. Egzersiz grubu maksimum interinsizal mesafe.....	28
Çizelge 4.7. Kontrol grubu maksimum interinsizal mesafe	29

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. 2015 yılı için 70 yaş altındaki kanser kaynaklı ölümleri gösteren küresel harita	1
Şekil 1.2. Baş-boyun bölgesi anatomisi	2
Şekil 2.1. Temporomandibuler eklem anatomisi	5
Şekil 2.2. TME açma-kapama hareketi	6
Şekil 2.3. TME ligamentleri	7
Şekil 2.4. TNM sınıflaması	9
Şekil 2.5. Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin yan etkileri	12
Şekil 2.6. Normal yara iyileşmesi ve radyasyon maruziyeti sonrası yara iyileşmesi	14
Şekil 3.1. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri	24

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. İnterinsizal mesafe ölçümü	15
Resim 2.2. (a) Üst üste yapıştırılmış abeslanglar, (b) Therabite, (c) Dynasplint trismus sistem	20
Resim 2.3. (a) Ağız açma-kapama, (b) Çeneyi sağa kaydırma, (c) Çeneyi sağa kaydırma, (d) Çeneyi öne kaydırma	22



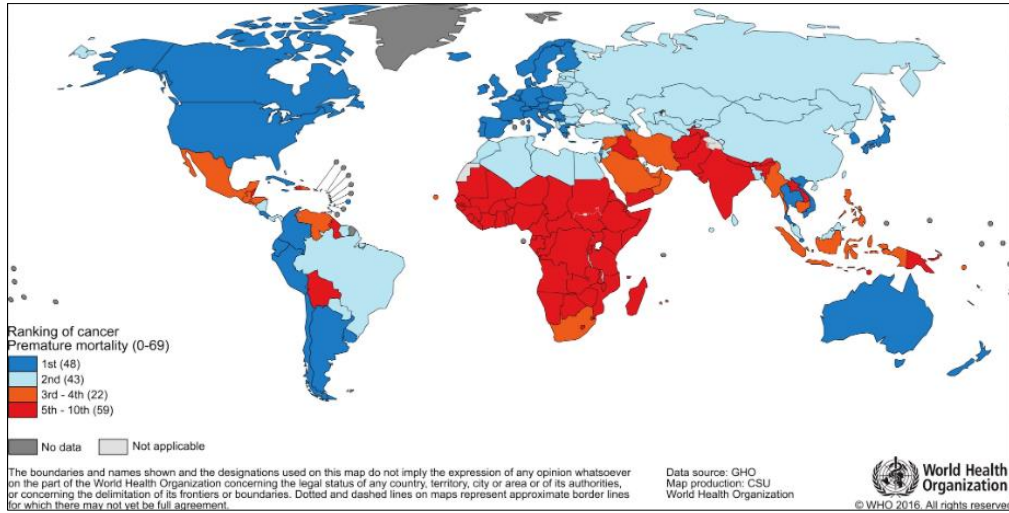
SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simge ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Gy	: Gray
HPV	: Human Papilloma Virüs
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity-modulated Radiotherapy)
KT	: Kemoterapi
MR	: Manyetik Rezonans
MİM	: Maksimum İnterinsizal Mesafe
RT	: Radyoterapi
TME	: Temporomandibuler eklem
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
UICC	: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (Union for International Cancer Control)

1. GİRİŞ

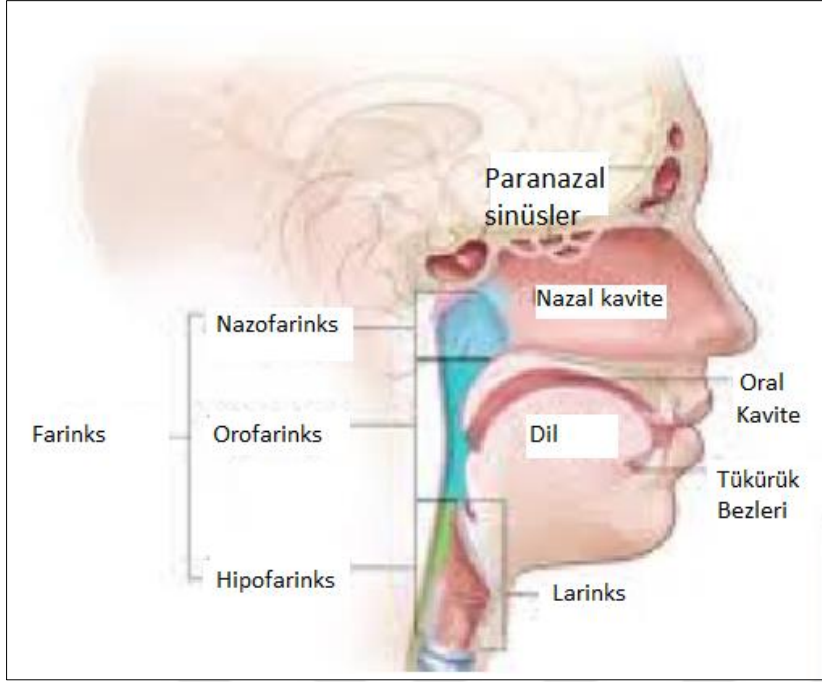
Kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklar* arasında ölümün en önde gelen nedenidir ve 21. yüzyılda tüm dünyada uzun yaşam beklentisinin artmasının önündeki en önemli engel olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kanser, 172 ülkenin 91'inde 70 yaş altındaki insanlarda ölümün birinci sıradaki etkenidir [1]. (Şekil 1.1) Kanser, günümüzde Türkiye'de olduğu gibi dünyanın diğer ülkelerinde de kardiyovasküler hastalıklardan sonra 70 yaş altı bireylerde en sık karşılaşılan ikinci hastalık tipidir [2, 3].



Şekil 1.1. 2015 yılı için 70 yaş altındaki kanser kaynaklı ölümleri gösteren küresel harita [1]

- Bulaşıcı olmayan hastalıklar: Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik solunumsal hastalıklar ve diyabet [4].

Baş-boyun kanserleri dudaklar, ağız boşluğu, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks, burun boşluğu ve paranasal sinüsler, tiroid bezi ve tükürük bezlerinde lokalize olan kanserlerdir [1]. Bu kanser tipi tüm kanser türleri arasında yaklaşık %2 görülme insidansı ile 7. sırada gelmektedir [5]. Baş-boyun kanserleri tüm malignitelerin %10'unu, kanserden ölümlerin ise %2'sini oluşturmaktadır [6]. Baş-boyun bölgesindeki görülen kanserlerin %90'ı skuamöz hücreli karsinomdur [7].



Şekil 1.2. Baş-boyun kanseri anatomik lokalizasyonları [8]

Baş-boyun kanserleri çok sık görülmemektedir ancak, günlük yaşam aktiviteleri için temel olan, beslenme, konuşma, işitme ve görmeyi sağlayan yapılar üzerindeki etkisinden dolayı önemli bir yere sahiptir [9].

Son yıllarda malign hastalıkların tedavisi için uygulanan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) gibi uygulamalarda görülen gelişmeler, iyileşme ve sağkalım oranlarında belirgin bir artış sağlamıştır [10].

RT, baş-boyun kanserlerinde önde gelen bir tedavi seçeneğidir. Tedavide başarılı sonuçlar vermesine karşın, uygulanan bölgedeki doku ve organlarda oluşan komplikasyonlar hayat standartları üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir [11].

Baş-boyun bölgesine uygulanan RT sonrası hastalarda, ağız kuruluğu, mukozit, osteoradyonekroz, radyasyon kaynaklı kontraktür ve fibrozis gibi yaygın komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar, konuşma ve yutkunmada bozukluk, trismus (ağız açıklığında kısıtlılık), bozulmuş ağız hijyeni ve diş çürükleri gibi yaşam kalitesini düşüren patolojik durumlara sebep olur. Trismus, bu patolojik durumların en inatçılarından ve hastanın çiğneme ve konuşma fonksiyonunu olumsuz olarak etkilemektedir [12].

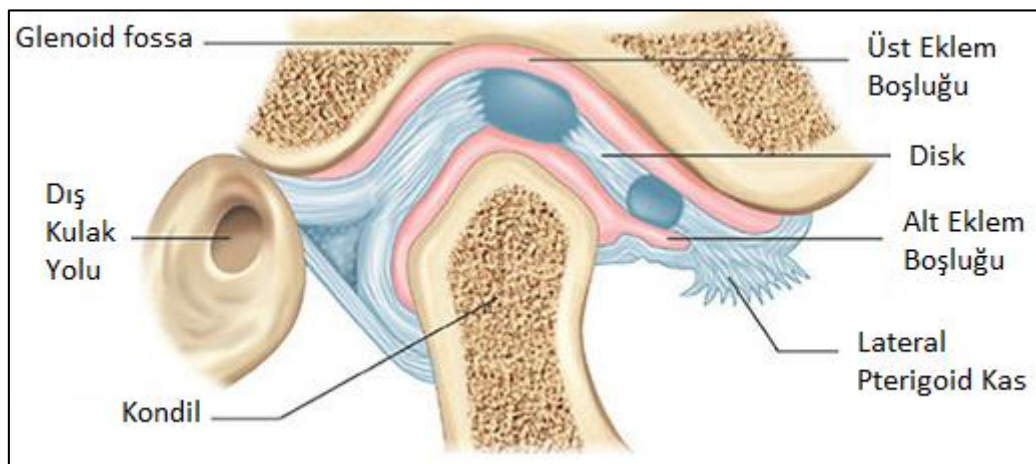
Bu alışmada RT uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda maksimum ağız açıklığında oluşan değişikliklerin prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibular Eklem Hareketlerinin Biyomekaniği

Temporomandibular eklem (TME), üstte temporal kemiğin glenoid fossası, altta ise mandibular kondilin oluşturduğu bir eklemdir. Kapsüller ligament tarafından çepeçevre sarılır ve fibrokartilaj bir doku olan artiküler disk tarafından alt ve üst kompartmanlara ayrılmıştır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Temporomandibular eklem anatomisi [13]

Çene hareketleri, aksiyal, koronal ve sagittal yönlerde birbiri ile ilişkili, tüm çiğneme kaslarının uyumlu olarak kasılması ve gevşemesi ile gerçekleşen, TME'deki rotasyon ve translasyon hareketlerinden oluşan karmaşık bir dizi harekettir. Mandibulanın fonksiyonel hareketleri; açma, kapama, protrüzyon, retrüzyon ve lateral hareketlerdir.

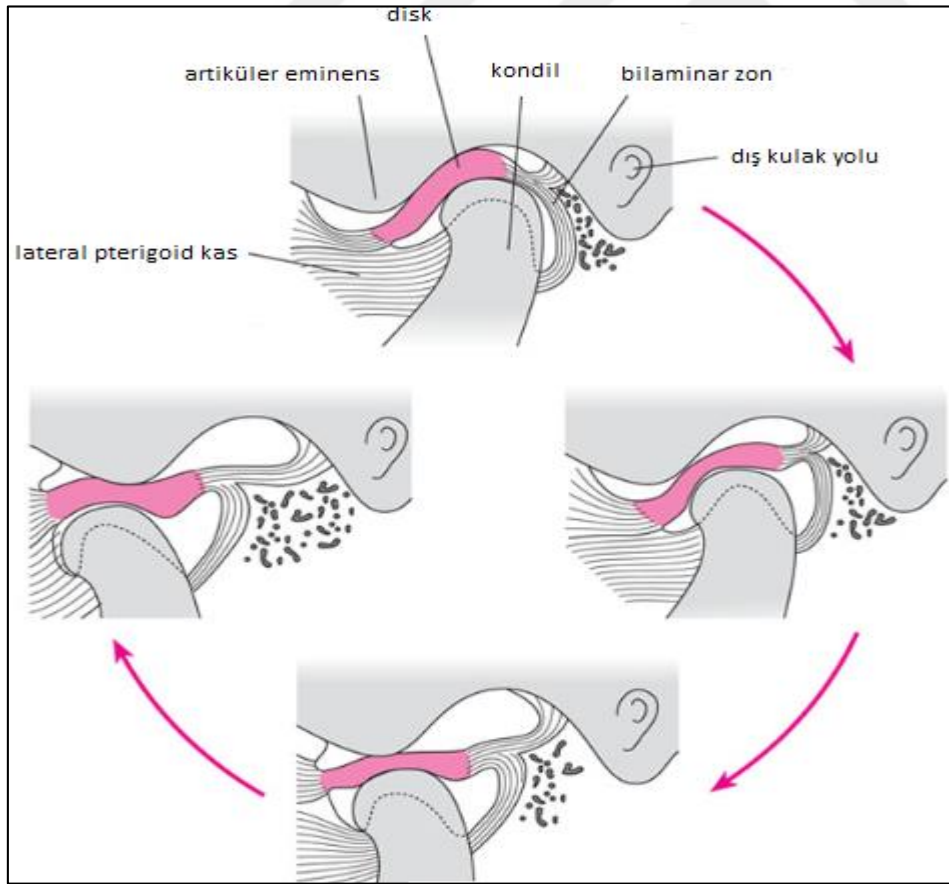
Disk tarafından iki kompartmana ayrılan eklemin alt kompartmanı rotasyon (menteşe) hareketine izin vererek ginglimoid hareketi, üst kompartman ise translasyon (kayma) hareketini gerçekleştirir. Açma ve kapama hareketleri rotasyon ve translasyon hareketlerinin birleşimi ile gerçekleşir [14]. Açma, kapama, protrüzyon ve retrüzyon hareketlerinde, her iki eklem simetrik olarak çalışır. Ancak, lateral hareketlerde, eklem hareketleri simetrik değildir [15].

Çene açma hareketinin ilk aşamasında, mandibulanın kendi ağırlığı ve hyoid grubu kasların çekimine bağlı olarak çene bir miktar açılır. İkinci asamada ise lateral

pterygoid kasın etkisiyle mandibula harekete geçer ve maksimum ağız açıklığına ulaşır. Kapama hareketi ise açma hareketinin tersi olarak işler; Lateral pterygoid kasın gevşemesini takiben masseter kasının derin lifleri ve temporal kasın arka liflerinin etkisiyle mandibula yukarı doğru hareket eder. Boyun kasları da çene hareketlerine katkıda bulunur, çene açma-kapama hareketleri ve boynun hareketlerinin dengesinin korunmasında karşılıklı tamamlayıcı rol oynarlar [16].

Protrüziv harekette, kondil disk ile birlikte öne kayar. Öne hareketin tersine retrüzyon hareketi denir. Retrüzyon hareketini sınırlayan, kapsüler ligamentin horizontal konumudur.

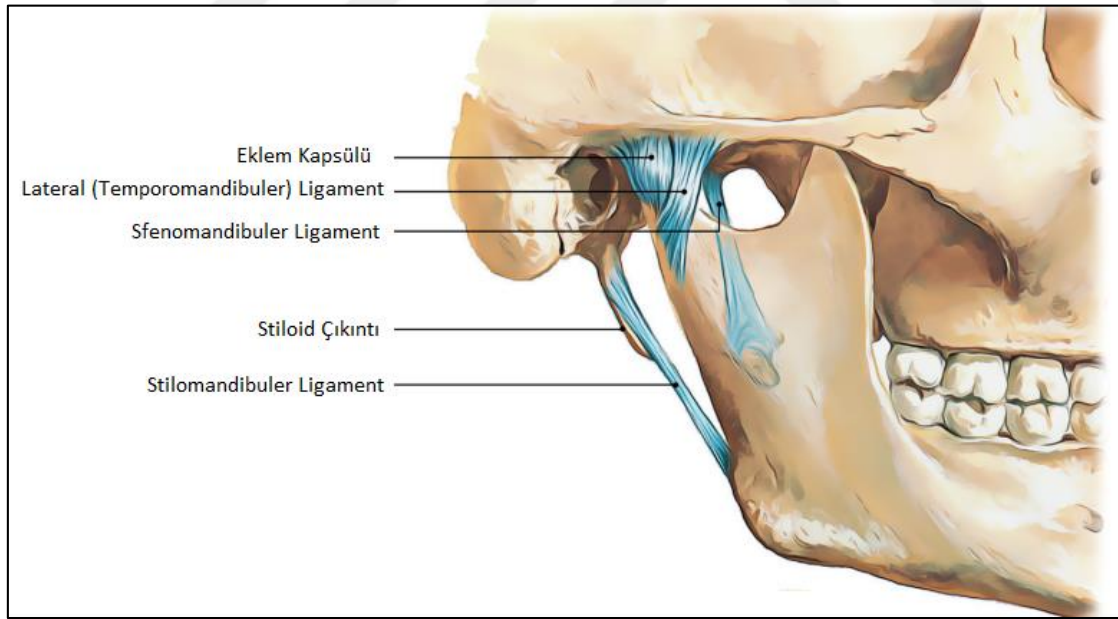
Ağız açma-kapama, çiğneme ve ısırma gibi çene hareketleri sadece alt ve üst çenenin hareketlerine değil, aynı zamanda trigeminal ve motor sinirlerin kontrolüne de bağlıdır [17].



Şekil 2.2. TME açma-kapama hareketi [18]

Ligamentler, TME'in hareketlerine katkı sağlayan diğer anatomik yapılardır (Şekil-2.3). TME'de 5 ligament bulunur, isimleri ve görevleri aşağıda belirtilmektedir.

- Artiküler kapsül yada kapsüller ligament, TME'yi çepeçevre sarar. Asıl görevi eklem dislokasyonunu önlemektir. Diğer bir görevi ise eklemi sararak sinoviyal sıvının eklem dışına çıkmasını engellemektir [14].
- Temporomandibuler ligament yada eksternal lateral ligament, posterior dislokasyonu önler, eklem kapsülü ile birlikte mandibula hareketlerini sınırlar.
- Sfenomandibuler ligament yada internal lateral ligament, çene açılması ve kapanması sırasında oluşan ilave gerilimlere karşı mandibular foramenden geçen yapıları koruduğu bildirilmiştir. Mandibular hareketler üzerinde bir etkisi yoktur [19].
- Stilomandibuler ligament, mandibulanın aşırı protrusiv hareketlerini sınırlar.
- Retinakular ligament, masseterin kontraksiyonu sırasında oluşan kuvveti retrodiskal dokuya ve eklemeye iletmektedir [20, 21].



Şekil 2.3. TME ligamentleri [22]

2.2. Baş- Boyun Kanserleri

2.2.1. Etiyoloji ve epidemiyoloji

Global kanser istatistiklerine göre, dünya genelinde her yıl yaklaşık 885.000 yeni baş-boyun kanseri vakasıyla karşılaşmaktadır [1]. Baş-boyun kanserleri insidansı dünyanın farklı bölgelerinde tütün ve alkol kullanımı, uyuşturucu madde bağımlılığı, Human Papilloma Virüs (HPV) prevalansı ve genetik özelliklere göre farklılık göstermektedir [23].

Baş-boyun kanserlerinin etiyojisinde sigara ve alkol en belirgin faktörlerdir. Baş-boyun kanserlerinde risk faktörlerinin %90'ının bilinen ve önlenabilir özellikteki karsinogenler olduğu rapor edilmiştir [9].

HPV, tonsil ve oral kavite kanserleri için yeni keşfedilmiş bir risk faktörüdür. Oral kanserlerin yaklaşık %20'si ve orofaringeal kanserlerin %60-80'inin HPV enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir [24-26]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), HPV 16 alt tipini oral kanserlerle ilişkilendirecek yeterli kanıt olduğu sonucuna varmıştır [27].

Nazofarinks kanserleri, görülme insidansı ve risk faktörleri açısından diğer baş-boyun kanserlerinden ayrılmaktadır ve Asya ile Alaska'da endemik bir hastalık türü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca genetik, beslenme alışkanlıkları ve çevre kirliliğiyle ilişkilendirilmektedir [28]. HPV ile ilişkili nazofarinks tümörlerin tedaviye verdiği cevap ve prognozunun HPV ile ilişkili olmayanlara göre daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır [29-31].

Baş-boyun kanserlerinin prognozu ve sağ kalımı, tümörün bulunduğu bölgeye göre değişkenlik gösterir. Ülkemizde baş-boyun kanserli hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %58 olarak bildirilmiştir [6].

2.2.2. Evreleme

Evreleme (tanı anında kanserin yaygınlık durumu), uygun tedavinin seçilmesinde prognozu belirleyen en kritik unsurdur. Klinik olarak en kullanışlı evreleme sistemi

“Amerika Birleşik Kanser Komitesi” (AJCC) ve “Uluslararası Kanser Savaş Örgütü ” (UICC) tarafından birlikte geliştirilen Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemidir (Şekil 2.4). TNM evreleme sistemi kanserleri, primer tümörün boyutu (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın olup olmaması (M) yanında dikkatlice seçilen anatomik olmayan prognostik faktörler ile destekleyerek sınıflandırmaktadır [32].

Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodları (N)	Uzak Metastaz (M)
• T0 - Hiç primer tümör kanıtı olmayan • Tis - Karsinoma İn situ • T1, T2,T3, T4 - Artan boyut ve/veya primer tümörün lokal yayılımı • Tx - Primer tümörü değerlendirilemeyen	• N0 - Lenf nodu tutulumu yok • N1, N2, N3 - Artan sayılarda lenf nodu tutulumu • Nx - Bölgesel lenf nodu değerlendirilemeyen	• M0 - Metastaz yok • M1 - Metastaz var

Şekil 2.4. TNM sınıflaması

2.3. Baş-Boyun Kanserlerinin Tedavisi

Baş-boyun kanserlerinin tedavi yönetimi, tümörün bulunduğu bölgenin solunum, tat alma, yutma ve koklama gibi temel işlevleri yerine getiren anatomik yapılara olan yakınlığı nedeniyle zordur. En uygun tedavi seçimi; tedavinin yapılacağı bölgeye, tümörün cinsine ve tümörün cerrahi müdahale için uygunluğuna bağlıdır [33].

Günümüzde kanser tedavisindeki gelişmeler sayesinde sağkalım süreleri uzamıştır. Bundan dolayı tedavi sonrası yaşam kalitesini artırmak için fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar tercih edilmektedir [34].

2.3.1. Cerrahi

Baş-boyun tümörlerinde, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının mümkün olduğu durumlarda cerrahi, standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak, tümörün

anormal büyüklüğü ve cerrahi sonrası dokularda oluşabilecek şekil bozuklukları ve fonksiyonel kayıplar gibi komplikasyonlardan dolayı cerrahi tedavi imkansız ya da sınırlı olabilmektedir [35].

2.3.2. Kemoterapi

KT, kanser hücrelerini yok etmek veya büyümelerini kontrol altına almak için ilaç kullanılarak yapılan tedavidir. Tek başına uygulanabileceği gibi RT ile kombine olarak da uygulanabilir.

2.3.3. Radyoterapi

RT, baş-boyun kanserlerinin tedavisinde temel olarak kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Birçok erken evre malignansinin primer tedavisinde, cerrahi rezeksiyonu takiben destekleyici tedavi olarak veya kemoterapiyle eşzamanlı küratif tedavi için uygulanır [36]. Güncel kanser tedavilerinde fonksiyonel organ koruyucu yaklaşım daha ön planda olduğundan, RT sıkça başvurulanan bir tedavi yöntemidir. Altınbaş ve diğerlerinin [37] yaptıkları retrospektif bir çalışmada, RT uygulanan kanser hastalarında sağkalım oranının RT uygulanmayanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

RT, iyonize radyasyon kullanılarak proliferen tümör hücresi ve çevre sağlıklı dokudaki zayıf hücreleri öldürme prensibine dayanır [38]. Radyasyon miktarı, uygulandığı dokuda absorbe edilen enerjiye göre belirlenir. Buna göre, 1 Gray (Gy) 1 kg dokuya 1 jul enerji veren radyasyon miktarıdır. Baş-boyun kanserlerinde RT çoğunlukla, günde 2 Gy, haftada 5 gün, toplamda ise 64-70 Gy uygulanacak şekilde planlama yapılır.

Baş-boyun bölgesine RT uygulaması, karmaşık anatomi ve risk altındaki çok sayıda organ nedeniyle zordur. İyonize radyasyon, tedavi sahasındaki sağlıklı dokulara da zarar verebilirken; Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) gibi gelişmiş RT tekniklerinde ise risk altındaki dokularda radyasyon toksisitesinden dolayı oluşan hasar daha az olur [29]. RT uygulaması nedeniyle oluşan doku hasarı, akut ya da kronik yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olur. Güncel yayınlar, ortaya çıkan yan

etkilerin azaltılması için tedavi sınırları içinde kalan dokuların korunmasını önermektedir [39] fakat RT açısından risk altındaki organların korunması için literatürde kabul gören protokol henüz yoktur.

2.4. Radyoterapinin Dokular Üzerindeki Etkisi

İyonize radyasyonun, hücreler ve dokular üzerinde kompleks etkileri vardır. Radyasyonun dokular üzerindeki ilk etkisi; apoptoz indüksiyonudur. Bu terim ile programlanmış hücre ölümünün uyarılması ifade edilmektedir. Ayrıca, serbest radikal kaynaklı DNA hasarından dolayı mitotik hücre ölümü gerçekleşebilir.

Radyasyon, endotelyal hücre apoptozuna, azalmış endotelyal permeabiliteye, kemokin (hücreler tarafından üretilen ve bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonunu uyaran madde) sentezlenmesine, adezyon moleküllerinin açığa çıkmasının ardından vasküler tromborezistansın kaybına sebep olur. Vasküler tromborezistans kaybı, azalmış prostosiklin ve trombomodulin salınımı, Von-Willebrand faktörü ve doku faktörünün artışı ve yetersiz fibrinolizise bağlı olarak gelişir [38].

Baş-boyun bölgesine uygulanan RT, TME çevresindeki dokulardaki kan akımının azalmasına sebep olur ve bunun sonucunda fibrozis oluşur. Bazı çalışmalarda, RT uygulanan hastalarda çene hareketlerinde görülen kısıtlılığın primer etkenlerinden birinin radyoterapinin dokuda yarattığı hasar nedeniyle gelişen hızlı kollajen oluşumu olduğu bildirilmiştir [40].

2.4.1. Radyoterapinin yan etkileri

Radyasyon tedavisinin terapötik hedefi; yavaş bölünen somatik hücreleri göreceli koruyarak, hızla bölünen kanser hücrelerini öldürmektir. Ancak, tedavi dozunda bile sağlıklı dokular da etkilenmektedir. Bu etkilenme, uygulanan bölgeye ve doku tipine göre hastadan hastaya farklılık gösterir. Bu nedenle hastalarda, radyasyondan kaynaklı komplikasyonların hangi oranda oluşacağına dair net bir bilgi yoktur [41].

Baş-boyun bölgesine RT uygulanan hastaların neredeyse tamamında radyoterapinin bir sonucu olarak oral komplikasyonlar görülür.[42] Oral kavite,

radoterapinin direkt yada indirekt toksik etkilerine karşı oldukça hassastır. Bu durum, mikrofloranın çeşitliliği, normal orofaringeal fonksiyonlar sırasında ağız içi dokulara gelen travma, mukozal hücrelerdeki döngünün hızlı olması, baş-boyun bölgesindeki tümörler için yüksek dozda radyasyon uygulanması ve RT uygulanan bölgede farklı yapıya sahip vital organın olması gibi birçok faktöre dayandırılabilir [11, 42].



Şekil 2.5. Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin yan etkileri

Radyoterapinin dokular üzerindeki etkileri, akut yada erken ve kronik yada geç olarak sınıflanabilir (Şekil 3.1). Erken yan etkiler ilk 3 ayda ortaya çıkar, geç yan etkiler ise 3. aydan sonra başlayan ve bazen kalıcı olan yan etkilerdir.[43] Akut etkiler daha çok hücre döngüsünün hızlı olduğu dokularda görülür. Akut yan etkiler, basit bir rahatsızlık yada şiddetli ağrı şeklinde olabilir ve genelde zamanla düzelirler. Fakat bazen bu etkiler, doz ayarlaması, tedaviye ara verilmesi yada tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek şiddette olabilir [42]. Baş-boyun kanseri olan hastalarda özellikle de eş zamanlı KT alan hastalarda bu şikâyetler daha sık görülmektedir [44]. Mukozit, fırsatçı mantar enfeksiyonları, tat bozukluğu, disfaji ve nadir olarak da dermatit bunlara örnek olarak verilebilir [33]. Oral komplikasyonların şiddeti, günlük ve totalde aldığı radyasyon dozuna, uygulanan dokunun hacmine ve eşzamanlı verilen kemoterapiye bağlıdır [42].

Kronik yada geç yan etkiler, RT uygulanan hastalarda genellikle aylar sonrasında ortaya çıkan ve çoğunlukla yavaş proliferen olan hücrelerdeki kayıplar sonucu görülen komplikasyonlardır. Bu etki genellikle dokuya gerekli oksijen ve kanın gitmemesinden dolayı doku beslenmesinin bozulması sonucu gözlenir. Hücre döngüsünün yavaş olduğu kemik, kas, sinir, yağ ve ciltaltı gibi dokularda görülür [11, 42]. Geç yan etkiler genellikle fraksiyon dozuna ve toplam doza bağlı olarak artar. Baş-boyun bölgesinde sık görülen geç yan etkiler; kserestomi, tat kaybı, otit, osteoradyonekroz, yumuşak doku nekrozu, trismus, fibrozis, ikincil kanser gelişimi, larinks ödemi ve myelittir [42].

2.4.2. Radyasyon kaynaklı fibrozis

Radyasyon kaynaklı fibrosis yada radyasyon fibrosis sendromu (RFS), yüksek doz radyasyona maruziyetten kaynaklanan ve sinsice gelişen fibrotik doku sklerozunu tanımlayan bir patolojidir [41]. Fibrozis, dokularda elastikiyet kaybına ve doku geçirgenliğinin azalmasına neden olur [45]. Radyasyonun vasküler yapıda kronik bozukluğa sebep olarak dokuda skleroza ve atrofiye sebep olduğu mekanizma tam anlaşılamamıştır. RT verilen alanda fibroblastların anormal proliferasyonunun tespit edildiği bir çalışmada, bu durumun fibrozis gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmüştür [12]. RT sonrası fibrozis gelişen alanda atipik fibroblastlar dışında ayrıca inflamatuvar hücreler ve diğer ekstraselüler matriks bileşenlerinin de gözlemlendiği tespit edilmiştir [46]. Radyasyon kaynaklı fibrozisin patogenetik mekanizmasının incelendiği bir çalışmada fibrozis etkeninin, mikrovasküler yapının bozulması sonucu ortaya çıkan doku hipoksisi olduğu belirtilmiştir [45].

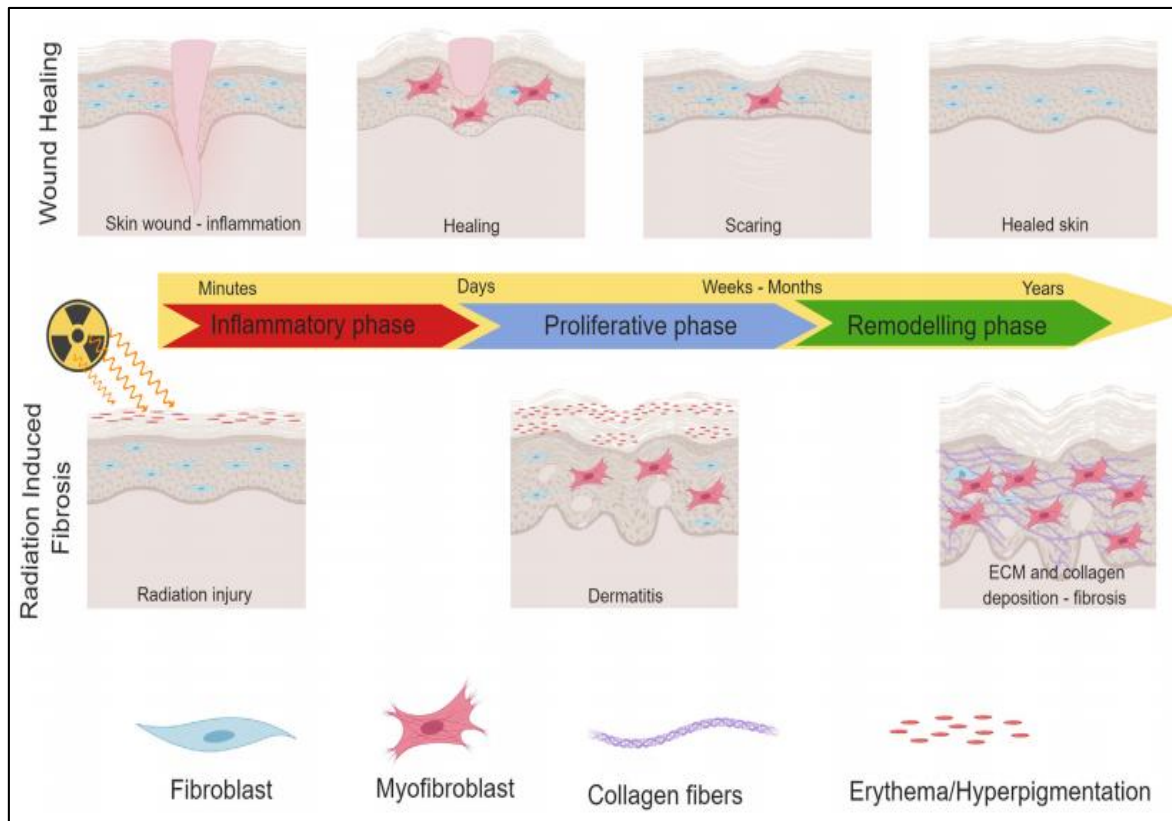
Radyasyon kaynaklı fibrozis, genelde geç yan etki olarak görülür, tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilir, hızlıca yada sinsice gelişebilir. Kümülatif özelliğe sahip bir toksisitedir, oluşması zaman aldığından klinik olarak fark edilmesi zordur ve etkisi geri dönüşümlü değildir [38, 41]. Radyasyon fibrozis sendromu, RT uygulanmış alanda lokal olarak oluşur, fakat etkilenen radyasyon alanından nöral bir yapı geçiyorsa uzak etkiler ortaya çıkmasına sebep olabilir.

RT sonrası gelişen fibrozis üzerine yapılan klinik çalışmalar genellikle tanımlayıcı veya kategorik olmuştur. Fibrozis ile ilişkili semptomlar subjektif ve sinsi olduklarından bulguları ölçmek veya karşılaştırmak zordur [47].

Radyasyon kaynaklı fibrozis histopatolojik olarak 3 evreye ayrılmıştır [48]:

1. Prefibrotik evre; kronik inflamasyon ile karakterize olan ve endotel hücrelerinin önemli bir rol oynadığı düşünülen asemptomatik evredir.
2. Organize fibrozis evresi; yama şeklindeki düzensiz alanlarda yüksek yoğunlukta miyofibroblastların bulunduğu aktif fibrozis evresidir.
3. Gecikmiş fibroatrofik evre; retraktil fibrozis ve parankimal hücrelerin aşamalı kaybı ile karakterize olan evredir.

Fibrozis sürecine dahil olan hücresel ve moleküler mekanizmalar, yara iyileşmesi aşamalarındaki düzensizlikten kaynaklanır [48]. Wang ve diğerleri [47] doku fibrozisinin araştırıldığı çalışmaların, anti-fibrojenik tedavi denemeleri için etkili olabileceğini belirtmişlerdir.



Şekil 2.6. Normal yara iyileşmesi ve radyasyon maruziyeti sonrası yara iyileşmesi [49]

2.4.3. Radyoterapinin kaslar üzerindeki etkisi

Radyasyonun tendon ve ligamentler üzerinde elastikiyet kaybı, ilerleyici fibrozis, skleroz, kısalma ve kontraktür yapıcı etkisi vardır. Radyasyon, kasta fokal miyopatiye neden olarak ağrılı spazmlara yol açabilir. Bu durumda hasta ilgili bölgedeki kaslarını kullanmaktan kaçınır. Bensadoun ve diğerlerinin [50] yaptığı bir araştırmada radyasyon alanındaki kasların ilk 3 günde atrofik özellikler göstermeye başladığı bildirilmiştir. Bhatia ve diğerlerinin[51] nazofarinks kanseri nedeniyle RT uygulamasından sonra trismus gelişmiş hastaların MR (Manyetik Rezonans) görüntülerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %54'ünde çiğneme kaslarında sinyal değişiklikleri olduğu bildirilmiştir.

2.4.4. Radyoterapi kaynaklı trismus

Trismus, çiğneme kaslarının azalmış ağız açıklığıyla sonuçlanan ilerlemiş tonik kontraksiyonudur. Klinik olarak, alt ve üst kesici dişlerin kesici kenarları arasındaki mesafenin (Maksimum interinsizal mesafe: MİM) 35 mm'den az olması durumudur [52, 53]. Total dişsiz ağızlarda bu ölçüm alt ve üst kesici dişler bölgesindeki kret tepeleri arasındaki mesafe ölçülerek yapılır [54].



Resim 2.1. İnterinsizal mesafe ölçümü

RT kaynaklı trismus, RT uygulama alanında bulunan çiğneme kasları, yanak bölgesi yumuşak dokuları ve TME'de gelişen fibrozis sonucu ortaya çıkan [47], geri dönüşümü olmayan patolojik bir durumdur [55]. Bu durum, kompleks, hastayı disfonksiyona yatkın hale getiren ve yaşam kalitesini düşüren, radyasyon kaynaklı oral komplikasyonların en inatçılarından [56]. Trismus, baş-boyun kanserinden

dolayı RT uygulanan hastalarda ortaya çıkan ikinci sıradaki yan etkidir [56], insidansı %5-45 olarak bildirilmiştir [57]. RT uygulanan alanda TME, pterigoid ve masseter kasları bulunuyorsa sonuçta büyük olasılıkla trismus gelişmektedir [52, 58-61]. Goldstein ve diğerlerinin [54] yayınladıkları bir çalışmada, trismus gelişimini belirleyen en önemli faktörlerden birinin medial pterigoid kasın ışınlama alanına girmesi olabileceğini bildirmişlerdir. Pauli ve diğerleri [58] ise masseterin aldığı total dozun trismus oluşumu için belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Pterigoid kaslara verilen doz arttıkça trismus gelişme ihtimalinin %24 oranında arttığı [62] ve pterigoid kaslara radyasyon uygulanmasının, lateral ve protrüziv çene hareketlerindeki azalmanın sorumlusu olduğu bildirilmiştir [29, 54].

Trismus, yemek yeme, yutma, konuşma, ağız içi muayene ve genel ağız hijyeni sağlamada zorluk gibi komplikasyonlara neden olabilir [63]. Subjektif bozukluğu objektif ölçümle ilişkilendiren bir klinik çalışmada, oral alım, çiğneme ve sosyal aktivitelerde bozulma bildiren hastalarda ağız açıklığının 35 milimetreden az olduğu tespit edilmiştir [64].

Baş-boyun kanserinden dolayı sadece RT uygulanan hastalarda trismus insidansı %5-45, cerrahi ile birlikte RT uygulanan hastalarda ise insidans %50 olarak bildirilmiştir [57]. Fibrozis ve skar formasyonun oluşma riski, radyoterapinin cerrahiyle kombine uygulanması durumunda artmaktadır ve bu risk özellikle radyoterapinin tonsiller fossa ve retromolar üçgen bölgelerine uygulanması durumunda daha da fazladır [65, 66].

Van Der Geer ve diğerlerinin [67] cerrahi tedavi veya RT uygulanmış baş-boyun kanserli hastalardan oluşan iki ayrı grubu kıyasladıkları bir çalışmada; RT uygulanmış gruptaki hastalarda interinsizal mesafede oluşan azalma oranının sadece cerrahi uygulanmış hastalardaki orandan daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır.

Baş-boyun kanserli hastalarda trismus gelişimi için cerrahi, hastanın ileri yaşta olması, tümörün bulunduğu bölge, tümörün büyüklüğü, tedavi öncesi MİM, çiğneme sağlayan yapılara verilen doz gibi risk faktörleri tanımlanmıştır [33, 57]. Lyons ve diğerlerinin [68] 2013 yılında yayınlanan bir çalışmasında doz faktöründen bağımsız

olarak TGF β 1 genotipine sahip hastalarda RT kaynaklı trismus gelişmesine yatkınlık olduğu bildirilmiştir.

Radyoterapinin dokular üzerindeki kümülatif etkisinden dolayı RT kaynaklı trismus genelde tedavinin ilk zamanlarında oluşmaz. Ortaya çıkması bazı vakalarda 24 ayı bulabilmektedir [63]. Trismusun şiddeti zamanla kötüleşebilir ya da aynı kalabilir. Wang ve diğerlerinin [47] 17 nazofarinks kanserli hasta üzerinde yaptığı 48 aylık bir çalışmada, trismusun değişik oranlarda ve yavaş geliştiği ve ağız açıklığındaki azalmanın ilk 9 ayda daha hızlı olduğu, sonrasında azalma daha yavaş olsa da ömür boyu devam ettiği sonucuna varmışlardır. Hai Ming Wong'un [11] 2014 yılında yayınlanmış bir çalışmasında radyoterapiden 4 yıl sonra ağız açıklığının %32 oranında azaldığı rapor edilmiştir. Trismusun RT bitiminden sonra 9 hafta içinde gelişmeye başladığı ve sonraki 9 ayda hızlı ilerleme gösterip ardından yavaşladığı 2 farklı yayında gösterilmiştir [42, 47].

RT kaynaklı trismus gözlenen hastaların MR görüntülerinde; kaslarda fibrozis, TME ve kondilde skleroz, ramusta sinyal değişiklikleri ve diskte incelme gözlenir [69] Bhatia ve diğerlerinin[51] nazofarinks kanseri nedeniyle tedavi görmüş trismuslu hastaların MR görüntülerini değerlendirdikleri bir çalışmada, hastaların %50'sinde fibrozis varlığı tespit edilmiştir.

RT kaynaklı trismusun en büyük etkeni, tedavi bölgesindeki çiğneme kaslarının radyasyondan korunamamasıdır. Kaslara verilen radyasyon dozu için bir standart belirlenememiştir. Uygulanan radyoterapinin dozu ile trismus oluşumunun ilişkilendirildiği çalışmalar da vardır; uygulanan total dozun 60 Gy'i geçtiği durumlarda trismus gelişme ihtimali de artmaktadır [50]. Radyasyon dozundaki her 10 Gy'lik artış trismus oluşma ihtimalini %24 arttırır [29]. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda, IMRT uygulanan hastalarda trismus insidansının azaldığı bildirilmiştir [70].

RT kaynaklı trismusun şiddeti, uygulanan toplam doza olduğu kadar uygulama alanındaki kasların hacmine de bağlıdır. Tedavide doz-cevap ilişkileri anlaşılır olmasına rağmen hangi durumda ne kadar doz verileceği henüz netlik

kazanamamıştır. Ayrıca tedavi uygulanan bölgedeki kasların, risk altındaki bir organ gibi değerlendirilmesi konusunda da henüz bir görüş birliği yoktur [71].

Aynı bölgeye ikinci kez RT alan kişilerde trismus gelişme ihtimali daha yüksektir. Bu da radyoterapinin kümülatif özelliğinin göstergesidir [42, 50].

RT kaynaklı trismusun;

- Trigeminal sinirin ektopik aktivitesinden (sinirin anormal hassasiyetinden kaynaklı patolojik spontan aktivite) [33]
- Çiğneme kaslarının spazmından
- Pterigomandibuler rafede skar oluşumundan
- TME çevresindeki ligamentlerin kontraktürü ve sonrasında oluşan fibrozisten kaynaklandığı düşünülmektedir [12, 36, 54].

Bunların dışında, RT kaynaklı ağız kuruluğu oluşan hastalarda tükürüğün kayganlaştırıcı özelliğinin ortadan kalkmasından dolayı oral mukozada ağrı oluşur. Bu durum hastaların çene hareketlerinden kaçınmasına sebep olur. Bunun sonucunda da çene hareketlerindeki azalmadan kaynaklı trismus gelişir [72, 73]. Bensadoun ve diğerlerinin [50] yayınladıkları bir çalışmada, immobilize eklemlerde sinoviyal sıvının azalması ve kartilajın incilmesi gibi dejeneratif değişikliklerin olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda fibroblastların anormal proliferasyonunun bu reaksiyonların başlamasında önemli bir olay olduğu anlaşıldığı halde moleküler mekanizması yeteri kadar anlaşılamamıştır [74].

Çok nadir de olsa trismus, mandibulada ya da kafa tabanında oluşan osteoradyonekroz sonucunda gelişir [10]. Pterygomasseteric slingin enflamasyonunun trismus başlangıcının habercisi olduğu belirtilmiştir [42].

2.4.5. Radyoterapi kaynaklı trismusun yaşam kalitesi üzerine etkisi

Erken dönemde trismus sadece konuşmayı etkilerken ileriki zamanlarda durum ciddileşerek, besin alımının zorlaşması ve ağız hijyeninin bozulması gibi yaşam kalitesini düşüren durumlar ortaya çıkabilir. Trismus kaynaklı beslenme problemleri,

ağız kuruluğu ve mukozit gibi diğer radyasyon kaynaklı komplikasyonların varlığında daha da şiddetlenir. Literatürde yayınlanmış birçok çalışmada trismus ile yaşam kalitesinin düşmesi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir [36, 75].

2.5. Radyoterapi Kaynaklı Trismusun Tedavisi

Çeşitli yöntemler değerlendirilmiş olmasına rağmen radyasyona bağlı trismus için standart bir tedavi henüz bildirilmemiştir [29, 76]. Bu konuda yeterli klinik çalışmanın olmaması ve yapılan klinik çalışmalarda örneklem sayısının az olması nedeniyle, RT kaynaklı fonksiyonel kayıpların nasıl desteklenebileceği konusunda yeterli kanıt sağlanamamıştır. RT kaynaklı trismusun spesifik bir tedavisinin olmaması ve durumun geridönüşümsüz olması tedaviden tam bir yarar sağlanmasına engeldir [77]. Trismus için etkin bir tedavinin olmayışının, insandaki ısırma kuvvetinin (600-1300N) ağız açma kuvvetinden (120N) çok daha büyük olmasına bağlanabileceği düşünülmüştür [78].

Trismus için manuel esnetme, fizik tedavi, birleştirilmiş abeslanglarla yükseltme, Therabite ve Dynasplint gibi ağız açıklığını arttırmaya yarayan aletlerin kullanımı, koronoidektomi ve pentoksifilin ve botulinum toxin uygulaması gibi birçok tedavi metodu ileri sürülmüştür. Bunlar dışında 2007 yılında yayınlanmış bir vaka raporunda, hastanın 14 librelilik (yaklaşık 6,3 kg) bir balyozu günde iki defa alt çenesine kravatla astığı ve bunun sonucunda 20 mm olan ağız açıklığının 38 mm'ye çıktığı bildirilmiştir (Resim 4.1) [79]. RT kaynaklı trismus için birçok tedavi seçeneği olduğu halde bu tedavilerin uzun dönem etkinliği üzerinde yeteri kadar çalışma yapılmamıştır [12], yapılan çalışmalar küçük hasta popülasyonlarıyla sınırlı kalmıştır.

2.5.1. Fizyoterapi (rehabilitasyon egzersizleri)

Baş-boyun kanserlerinin insidansında artış olmasına rağmen gelişen onkolojik tedaviler sayesinde gelecekte kanser tedavisinden yıllar sonra bile hala hayatta olan insan sayısında artış olması beklenmektedir. Bu durum, fonksiyonel kayıpları geri döndürecek koruyucu ve rehabilite edici fizyoterapi programlarına daha fazla ihtiyaç duyulmasına sebep olacaktır. Fizyoterapi programlarının çoğu, kanser ve

tedavilerinin neden olduğu spesifik fiziksel bozukluklara yöneliktir [80]. Fizyoterapi, kasların güçlenmesini ve eklemlerin esnekliğinde artış sağlar [77].

Radyoterapinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkan trismusun ilerlemesini engellemek ve şiddetini azaltmak için ağız açma egzersizleri ve fizik tedavi önemli bir yere sahiptir. Bu tedavi; derin doku masajı, esnetme teknikleri, nöromüsküler retraining* egzersizleri, postural kas güçlendirilmesi gibi yöntemleri içerir. Bunlar dışında evde hastanın kendi uygulayacağı ağız açma egzersizleriyle tedavi desteklenmelidir [77]. Rehabilitasyon egzersizlerinin etkin olduğunu gösteren birçok prospektif çalışmada, trismusun fizik tedavi yöntemleriyle engellenebileceği ya da kontrol altında tutulabileceği belirtilmiştir [56].

Çene hareketi yaptıran egzersizler, üst üste yapıştırılmış abeslanglar, Therabite çene hareketi rehabilitasyon sistemi (Atos Medikal AB,Hörby,İsveç) ve Dynasplint Trismus Sistemi (Dynasplint Systems Inc.,Severna Park,Maryland) gibi mekanik cihazlar yardımıyla aktif veya pasif bir şekilde yapılabilir.

- Kasılıp gevşeme yeteneklerini yitirmiş olan kasların yeniden eğitilmesi



Resim 2.2. (a) Üst üste yapıştırılmış abeslanglar, (b) Therabite, (c) Dynasplint trismus sistem

Aktif hareketler:

- Ağızı açıp kapatmak; bu hareket çok kez tekrarlanır.
- Ağızı biraz açıp, alt çeneyi sağa sola yavaşça kaydırmak.
- Ağızı önce aşağı sonra yukarı gererek hareket ettirmektir.

Aktif hareketler için iki yöntem tanımlanmıştır:

Buchbinder egzersizi [81]

RT alınırken her gün eş zamanlı yapılması önerilen egzersizleri içermektedir. Egzersiz günde 6 defa aynı sıralamada yapılmalıdır. Bu egzersizin aşamaları aşağıdaki gibidir:

1. Ağız 3 saniye boyunca maksimum açıklıkta tutulup kapatılır ve bu hareket 10 kere tekrarlanır (Resim 4.3a) Açma hareketi yaparken lateral pterigoid kas çalışır, ayrıca yer çekimi de hareketin yapılmasına yardımcı olur. Kapatma hareketi için medial pterigoid, masseter ve temporal kaslar çalışır.
2. Çene sağa kaydırılır ve bu pozisyonda 3 saniye kalınır. Bu hareket 10 kez tekrarlanır (Resim 4.3b) Bu hareketi yaparken karşı taraftaki lateral pterigoid kas ve çift taraflı temporal kaslar çalışır.
3. Çene sola kaydırılır ve bu pozisyonda 3 saniye kalınıp bu hareket 10 kez tekrarlanır (Resim 4.3c). Bu hareketi yaparken karşı taraftaki lateral pterigoid kas ve çift taraflı temporal kaslar çalışır.
4. Çene öne getirilip 3 saniye boyunca bu pozisyonda kalınır ve bu hareket 10 kere tekrarlanır (Resim 4.3d). Bu hareketi yaparken lateral pterigoid, masseter ve temporal kaslar çalışır.

Santos egzersizi [82]

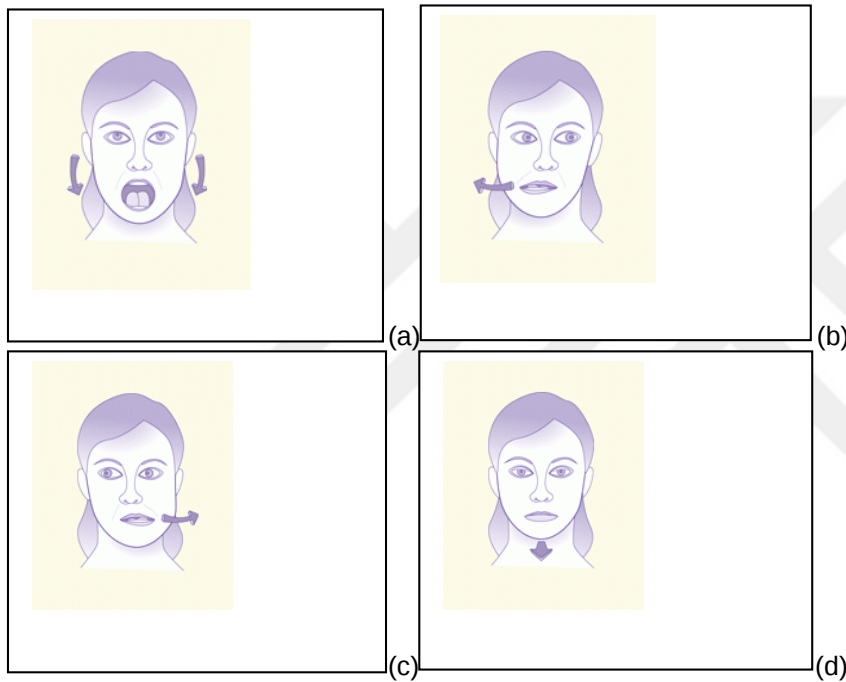
RT uygulanırken hergün eş zamanlı yapılması önerilen diğer egzersiz yöntemidir.

Egzersiz kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeğinden sonra günde 3 kere olacak şekilde her gün yapılmalıdır. Bu egzersiz yönteminin aşamaları şu şekildedir:

1. Ağız, 3 saniye boyunca maksimum ağız açıklığında tutulup kapatılır ve bu işlem 5 kere tekrarlanır (Resim 4.3a).
2. Çene sağa kaydırılır ve bu pozisyonda 3 saniye kalınır. Bu hareket 5 kez tekrarlanır (Resim 4.3b).
3. Çene sola kaydırılır ve bu pozisyonda 3 saniye kalınır. Bu hareket 5 kez tekrarlanır (Resim 4.3c).

4. Çene öne getirilip 3 saniye bu konumda kalınır. Bu hareket 5 kere tekrarlanır (Resim 4.3d). Egzersiz sonrasında ise 2 adet sakız 15 dakika boyunca çiğnenmelidir.

Grandi ve diğerlerinin [73] bu iki tekniği egzersiz yaptırmayan kontrol grubuyla kıyasladıkları bir çalışmada, iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı halde, Santos [82] tarafından tanımlanan egzersiz yönteminin klinik olarak daha etkin olduğunu belirtmişlerdir.



Resim 2.3. (a) Ağız açma-kapama, (b) Çeneyi sağa kaydırma, (c) Çeneyi sağa kaydırma, (d) Çeneyi öne kaydırma

Pasif hareketler:

- Ağızı elle açma
- Pasif hareket yaptıran ağız açma aletleriyle egzersiz yaptırma.

Amaç:

Bu tez çalışmasının amacı, baş-boyun bölgesinde kanser varlığı nedeniyle RT uygulanan hastalarda gelişen RT kaynaklı trismus insidansını araştırmak ve ağız açma egzersiz programı uygulanan hastalarda MİM'de oluşan değişiklikleri gözlemlemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, Aralık 2017 ve Ekim 2018 tarihleri arasında, primer baş boyun kanseri nedeniyle RT uygulaması yapılan, 18-80 yaş arası 52 hasta dahil edilmiştir. Hasta seçimi yapılırken cinsiyet ayrımı yapılmamıştır. Hastaların çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onamları alınmış ve hastalara istedikleri zaman, hiçbir neden göstermeden çalışmadan ayrılacakları ve bu nedenle tedavilerinin aksamayacağı bildirilmiştir. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Baş-boyun bölgesine RT uygulanan hastalar.
- Baş-boyun bölgesine kemoradyoterapi uygulanan hastalar
- Baş-boyun bölgesine cerrahi uygulanmamış hastalar.
- Doz faktörü trismus oluşumuna etki edebileceğinden çalışmaya, total RT dozu 65-70 Gy olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Cerrahi işlemler radyoterapiden bağımsız olarak dokularda fonksiyon kayıplarına sebep olabileceğinden[55] baş-boyun bölgesine onkolojik cerrahi ve travmadan dolayı rekonstrüktif cerrahi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun dışında, uzak organ metastazı görülen, daha önce baş-boyun bölgesine RT uygulanmış ve baş-boyun bölgesinde kanser rekürensisi görülen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
• Baş-Boyun bölgesinden kanser tanısı almış olmak • 18-80 yaş aralığında olmak • Radyoterapi ya da kemoradyoterapi uygulanmış olmak • Total olarak 65-70 Gy radyoterapi uygulanmış olmak	• Baş-boyun bölgesine onkolojik ve rekonstrüktif cerrahi uygulanmış olmak • Uzak organ metastazı • Daha önce baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olmak • Baş-boyun bölgesinde kanser rekürensi olması

Şekil 3.1. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri

Metod:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda RT uygulamasının başında kumpasla Goldstein tarafından tanımlanan şekilde interinsizal mesafe ölçümü yapıldı.[54] MİM'nin ≤ 35 mm olduğu durumlar trismus olarak kabul edildi. Hastalar ölçüm yapılacağı zaman dik pozisyonda oturtuldu ve ağızlarını en geniş şekilde açmaları istendi. Ağız açık pozisyondayken alt ve üst keser dişlerin kesici kenarları arasındaki mesafe ölçüldü. Her ölçüm iki kere tekrarlandı. Ölçümler her defasında aynı kişi tarafından yapıldı. İlk ölçümlerden sonra hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna (n:13), günlük tekrar sayısı yüksek olduğundan Buchbinder [81] tarafından tarif edilen ağız açma egzersizleri günde 3 defa 10 tekrar şeklinde yaptırıldı, diğer gruba (kontrol grubu) (n:13) ise herhangi bir egzersiz yaptırılmadı. Tüm hastalarda tedaviden 3 ve 6 ay sonra yeniden interinsizal mesafe ölçümü yapıldı. İki grubun başlangıç, 3. ve 6. Ay interinsizal mesafe ölçümleri kıyaslandı. İstatistiksel analiz, Windows SPSS 21. sürümü (SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirme için Friedman Test kullanıldı. P değeri 0,001 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52 hasta ile başlanmıştır, fakat hastayla iletişimin kesilmesi, hastanın takipten çıkmak istemesi, hastada uzak organ metastazı görülmesi, hastaya cerrahi tedavi uygulanması gibi nedenlerle bazı hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmanın başında, çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların bazılarında uygulanması planlanan tedavide değişikliğe gidilmiş ve tedavi daha düşük dozla sonlandırılmıştır. Uygulanan doz ile ortaya çıkan yan etkiler birbiriyle doğru orantılı olduğundan düşük doz RT uygulanan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Bu nedenle çalışma 26 hasta ile sonuçlandırılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 56 olup, 21'i erkek (%80,8) 5'i kadındır (%19,2). Hastaların 12'si nazofarinks (%46,2), 9'u larinks (%34,6), 3'ü orofarinks (%11,5), 1'i maksiller sinüs (%3,8) ve 1'i de palatinal mukozada (%3,8) kanser tanısı almıştır. Hastaların 18'i skuamöz hücreli karsinom (SCC) (%69,2), 7'si indifferansiye tip (%26,9), 1'i adeno karsinom (%3,8) tanısı almıştır (Çizelge 6.1).

Egzersiz yaptırılan hastaların bulunduğu çalışma grubunda (n:13) tedavi başlangıcında MİM ortalaması 48,9 mm (28-61) olarak ölçülmüştür. Tedaviden 3 ay sonra 44,7 mm ve tedaviden 6 ay sonra 46,2 mm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubundaki hastaların (n:13) interinsizal mesafe ortalaması 42,2 mm (27-54) olarak ölçülmüştür. Tedaviden 3 ay sonra 38,6 mm ve tedaviden 6 ay sonra ise 35,9 mm olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda tedaviden 6 ay sonra MİM ortalamasında tedavi başlangıcına göre 2,7 mm azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise tedaviden 6 ay sonra MİM ortalamasında tedavi başlangıcına göre 6,3 mm'lik bir azalma gözlenmiştir.

Tedavi başında, her iki grupta da trismus olan hasta sayısı 1'di (%7,7). Tedaviden sonraki 3. ayda çalışma grubunda trismus olan hasta sayısı 2 (%15,4), kontrol grubunda ise trismus olan hasta sayısı 5 (%38,5) olarak ölçülmüştür. Tedaviden 6 ay sonra yapılan ölçümlerde, çalışma grubunda trismuslu hasta sayısı 3 (%23,1), kontrol grubunda ise 5 (%38,5) olarak ölçülmüştür.

Egzersiz uygulanan grupta ve kontrol grubunda maksimum interinsizal mesafenin başlangıç ölçümü ile 3. ay ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p=0,057$) görülmezken başlangıç ölçümü ile 6. ay ölçümleri arasında anlamlı ($p=0,005$) bir azalma görülmüştür.

Egzersiz uygulatılan grup ile kontrol grubu interinsizal mesafedeki azalma açısından karşılaştırıldığında 3. ayda 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş, 6. ayda ise 2 grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 4.1. Hasta genel bilgiler

<u>Hasta İsmi</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cinsiyet</u>	<u>Tümör Lokalizasyonu</u>	<u>Tümör Cinsi</u>
1	51	Erkek	Nazofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
2	39	Kadın	Nazofarinks	İndiferansiye
3	54	Kadın	Nazofarinks	İndiferansiye
4	57	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
5	61	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
6	69	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
7	63	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
8	50	Erkek	Orofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
9	55	Erkek	Nazofarinks	İndiferansiye
10	69	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
11	18	Kadın	Nazofarinks	İndiferansiye
12	63	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
13	53	Erkek	Nazofarinks	İndiferansiye
14	63	Kadın	Maksillert Sinüs	Skumöz Hücreli Karsinom
15	54	Erkek	Nazofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
16	30	Erkek	Nazofarinks	İndiferansiye
17	57	Erkek	Nazofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
18	57	Erkek	Nazofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
19	63	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
20	45	Erkek	Palatinal Mukoza	Adeno Karsinom
21	60	Erkek	Nazofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
22	48	Erkek	Nazofarinks	İndiferansiye
23	69	Erkek	Orofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
24	70	Kadın	Orofarinks	Skumöz Hücreli Karsinom
25	56	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom
26	56	Erkek	Larinks	Skumöz Hücreli Karsinom

Çizelge 4.2. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Erkek	21	80.8	80.8	80.8
	Kadın	5	19.2	19.2	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Çizelge 4.3. Tümör lokalizasyonları

Tümör Lokalizasyonu					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Larinks	9	34.6	34.6	34.6
	Maksiller Sinüs	1	3.8	3.8	38.5
	Nazofarinks	12	46.2	46.2	84.6
	Orofarinks	3	11.5	11.5	96.2
	Palatinal Mukoza	1	3.8	3.8	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Çizelge 4.4. Tümör cinsi

Tümör Cinsi					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Adeno Karsinom	1	3.8	3.8	3.8
	İndiferansiye	7	26.9	26.9	30.8
	Skuamöz Hücreli Karsinom	18	69.2	69.2	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Çizelge 4.5. Ağız açıklığında oluşan değişiklikler

Ağız açıklığı ≤ 35 mm: trismus var, >35 mm trismus yok olarak kategorik karşılaştırma					
	Egzersiz		Kontrol		p
	n	%	N	%	
Tedavi Başlangıcı					1,00
<i>Trismus yok</i>	12	92,3	12	92,3	
<i>Trismus var</i>	1	7,7	1	7,7	
3. Ay					0,378
<i>Trismus yok</i>	11	84,6	8	61,5	
<i>Trismus var</i>	2	15,4	5	38,5	
6. Ay					0,673
<i>Trismus yok</i>	10	76,9	8	61,5	
<i>Trismus var</i>	3	23,1	5	38,5	
Ağız açıklığı mm olarak karşılaştırma					
	Egzersiz		Kontrol		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Tedavi Başlangıcı (mm)	48,9	9,3	42,2	7,6	0,050
3. Ay (mm)	44,7	9,5	38,6	7,6	0,057
6. Ay (mm)	46,2	8,7	35,9	6,9	0,005

Çizelge 4.6. Egzersiz grubu maksimum interinsizal mesafe

Hasta İsmi	Tedavi Başlangıcı (mm)	3. Ay (mm)	6. Ay(mm)
1	40	40	41
2	50	42	45
3	60	60	58
4	28	26	34
5	56	50	51
6	44	39	34
7	54	51	52
8	53	51	49
9	61	54	61
10	52	44	49
11	38	30	34
12	48	44	44
13	52	50	48

Çizelge 4.7. Kontrol grubu maksimum interinsizal mesafe

<u>Hasta İsmi</u>	<u>Tedavi Başlangıcı (mm)</u>	<u>3. Ay (mm)</u>	<u>6. Ay (mm)</u>
1	39	33	37
2	38	35	32
3	54	50	44
4	41	36	34
5	41	40	36
6	40	39	37
7	45	40	37
8	27	25	24
9	51	48	46
10	46	40	39
11	53	51	44
12	37	35	32
13	36	30	24



5. TARTIŞMA

Dünya genelinde her sene 885.000 adet yeni baş-boyun kanseri vakasıyla karşılaşmaktadır. Bu vakaların 2/3' üne gelişmekte olan ülkelerde rastlanmaktadır [1, 83]. Gelişmekte olan ülkelerde sigara ve alkol kullanımı baş-boyun kanserleri için önemli bir etyolojik faktördür. Gelişmiş ülkelerde ise HPV (özellikle genç popülasyonda) oral kavite kanserleri için önemli bir etyolojik faktör olarak görülmektedir [83]. ABD'de yapılan bir çalışmada erkeklerde baş boyun kanseri görülme sıklığı kadınlardan 3 kat daha fazla bulunmuşken [84], bizim çalışmamızda bu oran Erkek/ kadın: 5/1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu oranın daha fazla bulunma sebebi olarak ülkemizdeki sigara ve alkol tüketiminin kadınlara kıyasla erkeklerde daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Terrell ve diğerlerinin [85] baş-boyun kanserlerinin lokalizasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada larinks kanseri oranı %30, orofarinks kanseri oranı %29, oral kavite kanseri oranı ise %25 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise vakaların %46,2'si nazofarinks, %34,6'si larinks, %11,5'i orofarinks ve %3,8 ise maksiller sinüs ve palatinal mukozada lokalize kanserlerdir. Bizim çalışmamızda Terrell ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak nazofarinks kanseri oranının daha fazla bulunma sebebi; cerrahi girişim yapılmamış, sadece RT uygulanmış olan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve larinks kanserlerinin tedavisinde sıklıkla cerrahiye başvurulması olarak düşünmekteyiz.

RT uygulamasından sonra hastanın yaşam fonksiyonlarını olumsuz etkileyen çeşitli geç yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Trismus, baş-boyun bölgesine uygulanan onkolojik tedavinin ikinci en ağır yan etkisi olarak kabul edilir.[56] Kraaijenga ve diğerlerinin [86] yaptığı 10 yıl takipli bir çalışmada, baş- boyun bölgesine RT uygulanmış tüm hastaların ağız açıklığında azalma olduğu bildirilmiştir. Kefeli'nin[87] nazofarinks kanseri tanısıyla RT uygulanmış 26 hastayı değerlendirdiği retrospektif bir çalışma da, hastaların %52'sinde trismus varlığı tespit edilmiştir. Teo ve diğerlerinin[88] nazofarinks kanseri nedeniyle RT uygulanmış 159 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tedaviden 6 ay sonra hastaların %10.69'unda trismus olduğu gözlenmiştir. Watters ve diğerlerinin[64] yayınladıkları baş-boyun kanserli 2786 hastanın değerlendirildiği güncel bir

sistematik derlemede, RT uygulamasının başlangıcında trismus oranı %17,3 iken; 6. ayın sonunda bu oran % 44,1 olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise tedavi başında hem egzersiz uygulatılan çalışma grubunda hem de kontrol grubunda trismus oranı %7,7 iken; 6. ayın sonunda çalışma grubunda %23,1, kontrol grubunda ise bu oran %38,5; olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda egzersiz yaptırılan çalışma grubunda trismus görülme oranının kontrol grubuna göre daha düşük olması, egzersizin trismus üzerindeki olumlu etkilerini doğrular niteliktedir.

Yapılan dozimetrik çalışmalar, trismus ile çiğneme kasları ve TME'e uygulanan radyasyonun dozu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.[70] Teguh ve diğerlerinin [46] yaptığı bir çalışmada, masseter ve pterigoid kaslara uygulanan radyasyon dozu ile trismus gelişme ihtimali arasında bir korelasyon olduğu ve lateral pterigoid kasa uygulanan 40 Gy üstündeki her 10 Gy'lik dozda trismus gelişme ihtimalinde %24 oranında artış olabileceği bildirilmiştir. Kent ve diğerleri [36] masseter ve/veya çift taraflı medial pterigoid kaslara uygulanan 55 Gy ve üzeri radyasyon dozlarında trismus gelişme oranını %47 olarak bildirmişlerdir. Chen ve diğerleri [89] trismus gelişimini önlemek için TME'in aldığı dozun 50 Gy ile sınırlandırılmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların aldığı total doz 65-70 Gy arasındadır.

Rao [60] ve van der Molen'e [61] göre, masseter ve pterigoid kaslara uygulanan dozlar, trismus gelişimi için en güçlü prediktörlerdir. Kent'e [36] göre ise TME ve pterigoid kaslara uygulanan doz trismus oluşumunda belirleyicidir. Ichimura'ya göre [90] sadece TME bölgesine ve pterigoid kaslara yüksek doz radyasyon uygulandığında trismus gelişir. Goldstein [54] ise TME ve pterigoid kaslar radyasyon alanına dahil olmasa bile hastaların değişen mandibular hareketler gösterebileceğini belirtmiştir.

Pauli'nin [33] baş-boyun kanserli 75 hastayı değerlendirdiği bir çalışmasında, tedavi başlangıcında trismus oranı %9 iken, tedaviden 1 yıl sonra bu oranın %28'e yükseldiği ve tedavinin 6. ayında trismus insidansının en yüksek olduğu (%38) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, tedavi başlangıcında trismus oranı %7,7 iken, tedaviden 3 ay sonra bu oran %27, tedaviden 6 ay sonra ise %31 olarak ölçülmüştür.

Trismus geliştikten sonra çok az tedavi stratejisi ya da ilaç mevcuttur. Bu nedenle, rehabilitasyon tedavilerinin uygulanması semptomların ilerlemesini engellemede büyük rol oynar. Jansma ve diğerkleri [91] radyasyon tedavisinin ilk gününde başlatılacak egzersiz terapisinin proaktif bir protokol olarak kullanılmasını önerir. Kamstra ve diğerkleri [92] RT uygulamasından sonra egzersiz yapmaya geç başlanmasının egzersiz etkinliğinin az olmasına sebep olduğunu bildirmişleridir. Loorents ve diğerkleri[63] ve Jeremic ve diğerkleri [93] RT kaynaklı trismusun tedavi sırasında germe egzersizleri yaptırılarak önleneceği belirtmişlerdir. Fakat Dijkstra ve diğerkleri [94] ve de Pablo ve diğerkleri [95] baş -boyun kanserlerinin tedavisinden kaynaklanan trismusun egzersiz tedavisi ile tedavisinin zor olduğunu belirtmişleridir.

Tang ve diğerklerinin [96] nazofarinks kanseri nedeniyle RT uygulanmış 43 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; egzersiz yaptırılmayan grupta, egzersiz yaptırılan gruba göre interinsizal mesafede daha belirgin bir düşüş gözlendiği bildirilmiştir. Bizim alışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak, ağız açma egzersizi uygulatılan çalışma grubunda 6 ayda interinsizal mesafede ortalama 2,7 mm'lik bir azalma olduğu, kontrol grubunda ise 6,3 mm'lik bir azalma olduğu tespit edildi. Pauli ve diğerklerinin [76] baş-boyun kanseri tedavisi sonrası ağız açma aletleriyle egzersiz uygulatılan hastaların değerlendirildiği 2 yıllık bir çalışmada, hastaların ağız açıklığının ortalama 6,2 mm arttığını bildirmişlerdir. Ağız açıklığındaki 6 mm'lik bir artış küçük gibi görünse de; hastanın çorba içmek için pipet yerine kaşık kullanması veya dişlerini fışalayabilmesi gibi günlük yaşam fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi açısından önemli bir kazanım elde edildiğini belirtmişlerdir.

Trismus için ağız açma egzersizlerinin, hangi sıklıkla ve ne kadar süre uygulatılacağı konusunda net bir protokol henüz belirlenebilmiş değildir. Bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, egzersiz programının günde 5-10 seans uygulatılması gerektiği belirtilmiştir.[65, 81, 92] Pauli ve diğerklerinin[53] yaptıkları bir çalışmada, hastalara günlük 5 seans egzersiz yaptırdıklarını fakat hastanın egzersiz programına uyumunun zor olmasından dolayı seans sayısının 2 ya da 3 olması gerektiği belirtilmiştir. Van der Molen ve diğerklerinin[97] yayınladıkları bir çalışmada, hastalara her gün egzersiz yapmaları önerildiği halde, hastaların haftada ortalama 4 gün egzersiz yaptıkları belirtilmiştir. Çalışmacılar, hastaların egzersiz programına uyumda zorluğu kanser tedavisinin yoğunluğundan dolayı kabul edilebilir bulmuşlardır. 2015 yılında

Danimarka’da, baş-boyun kanseri için RT uygulanmış hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada, egzersizlerin gözetmen eşliğinde yapılmasının, egzersiz etkinliğini arttıracak sonucuna varmışlardır.[98] Bizim çalışmamızda hastalar ağız açma egzersizlerini günde 3 seans, gözetmensiz olarak yapmışlardır.

Pauli ve diğerleri [76] düzenli yapılan egzersizle kasların aktive olarak kas boylarında olabilecek kısaltmaya karşı direndiğini, bölgedeki kan dolaşımının devam ettiğini ve bu sayede TME’in hareket alanının daralmayacağını bildirmişlerdir. Ayrıca, ağız açma kapasitesini korumak için düzenli egzersizin önemli olduğunu vurgulamışlardır. Bu durum, bizim çalışmamızdaki egzersiz yaptırılan grupta interinsizal mesafedeki azalmanın kontrol grubuna göre daha az oluşunu destekler niteliktedir.

Literatürde, baş-boyun kanserli hastalarda rehabilitasyon egzersizleri konusunda yeterli sayıda çalışma olmadığından, egzersiz müdahalesinin zamanlamasının normal ağız açıklığını korumadaki etkisi konusunda bir fikir birliği yoktur.[99] Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki hastalara RT uygulamasına başladıkları ilk günlerden itibaren egzersiz yaptırılmıştır ve kontrol grubuna göre ağız açıklığındaki azalma oranı daha düşük olarak ölçülmüştür.

Modern RT tekniklerinin uygulandığı çok az yayında trismusun önlenmesi tartışılmıştır fakat; bazı çalışmalar, trismus oluşumunun önlenmesinin trismusun tedavisinden daha etkin ve ekonomik olduğunu bildirmiştir.[53, 55, 98, 100]

Hancock ve diğerleri[101] baş-boyun kanseri tedavisi gören hastalarda tedaviye başlamadan önce deneyimli bir diş hekimi ile konsültasyonun, RT sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek diş ve oral bölge kaynaklı problemlerin önüne geçeceğini belirtmişlerdir.

Scott ve diğerleri [75] hangi hastalarda trismus gelişebileceğinin tahmin edilebilmesinin, hastaların onkolojik tedavi sırasındaki diş tedavilerinin yönetimi açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, trismus gelişebileceği tahmin edilen hastalarda tedavi öncesi molar dişlerin çekimi gibi radikal tedavilerin tercih edilmesinin hasta için daha faydalı olacağı ve hem hastanın hem de dental tedavileri yapacak hekimin yükünün azalacağı belirtilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara dayanarak, RT uygulaması sırasında uygulatılan egzersizlerin trismusun önlenmesinde etkili olduğu sonucuna varmak tam olarak mümkün değildir. Ancak, ağız açma egzersizlerinin RT uygulamasından sonra ortaya çıkan trismusun şiddetini azalttığı görülmektedir. Bu konuda daha etkin sonuçlar elde edilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu, daha uzun süreli ve egzersizlerin hekim ya da fizyoterapist gözetiminde yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca baş-boyun bölgesinde görülen kanserlerin sayısı gün geçtikçe arttığından dişhekimleri de bu konuda yeterli bilgi birikime sahip olmalı ve tedaviden dolayı ortaya çıkabilecek yan etkilerin daha iyi yönetilmesi yada azaltılabilmesi için multidisipliner tedavinin bir parçası olmalıdır. Baş-boyun kanserlerinin yönetimi konusunda doktorlarda ve diş hekimlerinde farkındalık yaratmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(6), 394-424.
2. Özdemir, S., Dinçbaş, F. Ö., Atkovar, G., Özbek, Ö. ve Özmen, M. (2011). Radyoterapi uygulanan kanser hastalarının psikososyal özellikleri ve radyasyon onkoloğundan beklentileri. *Türk Onkoloji Dergisi*, 26(1), 12-17.
3. World Health Organization. (2014). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. Geneva: WHO Publications, 9-22.
4. World Health Organization. (2018). *Time to deliver: Report of the WHO Independent High-Level Commission on noncommunicable diseases*. Geneva: WHO Publications, 4-11.
5. Şencan, İ. ve Keskinçiliç, B. (2015). *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 3-41
6. Atasever-Akkaş, E., Yücel, B., Kılıçkap, S., Akgül Babacan, N., ve Altuntaş, E. E. (2013). Baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. *Cumhuriyet Medical Journal*, 35(1), 66-75.
7. Karakullukçu, B., and İla, K. (2017). The final resort treatment options of recurrent head and neck cancer. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 27(1), 56-64.
8. Warnakulasuriya, S., and Greenspan, J. S. (2020). Introduction – Cancers of the Mouth and Oropharynx. In: *Textbook of Oral Cancer*. Champaign: Springer, 1-4.
9. Yılmaz, M., ve Yılmaz, Y. Z. (2013). Baş-boyun kanserlerinin etiyolojisi ve epidemiyolojisi. *Kanser Gündemi Dergisi*, (1), 2147-6160.
10. Mayadagli, A., Yaprak, G. and Tezcan, Y. (2012). Evaluation of late radiation side effects in nasopharyngeal cancer patients. *International Journal of Hematology and Oncology*, 28(4), 261-266.
11. Wong, H. M. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*, 1-14.
12. Steiner, F., Evans, J., Marsh, R., Rigby, P., James, S., Sutherland, K., Wickens, R., Nedev, N., Kelly, B., and Tan, S. T. (2015). Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(3), 292-296.
13. Rawlani, S. M. R., and Rawlani, S. S. (2015). *Manual of temporomandibular joint*. India: Jaypee Brothers Medical Publications, 15-30.

14. Okeson, J. P. (2014). *Management of temporomandibular disorders and occlusion-e-book*. Elsevier: Health Sciences,1-20.
15. Gallo, L. M., Fankhauser, N., Gonzalez, Y. M., Liu, H., Liu, Y., Nickel, J. C., and Iwasaki, L. R. (2018). Jaw closing movement and sex differences in temporomandibular joint energy densities. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(2), 97-103.
16. Jun, I., Lee, J., Kim, H., and Yang, K. (2015). The effects of mouth opening on changes in the thickness of deep cervical flexors in normal adults. *Journal Of Physical Therapy Science*, 27(1), 239-241.
17. Häggman-Henrikson, B., Nordh, E., and Eriksson, P. O. (2013). Increased sternocleidomastoid, but not trapezius, muscle activity in response to increased chewing load. *European Journal of Oral Sciences*, 121(5), 443-449.
18. İnternet: Dentistry, P. (2015). *TMJ disorders – Chapter 3*. URL: <https://pocketdentistry.com/3-tmj-disorders/>, adresinden 9 Ağustos 2020'de alınmıştır.
19. Laskin, D. M., Greene, C. S., and Hylander, W. L. (2006). *Temporomandibular disorders: An evidence-based approach to diagnosis and treatment*. Illinois: Quintessence Publishing Company, 89-146
20. Sakul, B. U., Bilecenoglu, B., and Ocak, M. (2019). Anatomy of the temporomandibular joint. In: *Imaging of the Temporomandibular Joint*. Berlin: Springer, 9-41.
21. Shiraishi, Y., Hayakawa, M., Hoshino, T., and Tanaka, S. (1995). A new retinacular ligament and vein of the human temporomandibular joint. *Clinical Anatomy: The Official Journal of The American Association of Clinical Anatomists and The British Association of Clinical Anatomists*, 8(3), 208-213.
22. İnternet: Varish, W. (2015). Chiropractic treatment options for TMJ disorders. URL: https://cdn.ymaws.com/wisconsinchiropractic.site-ym.com/resource/resmgr/2019_fall_convention/varish_tmj_disorders_wca.pdf, adresinden 6 Ağustos 2020'de alınmıştır.
23. Tai, J., Yang, M., Ni, X., Yu, D., Fang, J., Tan, W., Huang, Z., Wu, C., Chen, X., Wang, G., Zhou, W., Chen, X., Zhang, W., Ma, L., Lin, D., and Han, D. (2010). Genetic polymorphisms in cytochrome P450 genes are associated with an increased risk of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx in a Chinese population. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 196(1), 76-82.
24. Bernier, J. (2011). *Head and neck cancer: Multimodality management*. Berlin: Springer Science & Business Media, 157-167
25. Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A., and Fraumeni, J. F. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research*, 48(11), 3282-3287.

26. Tuyns, A. J., Esteve, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Blanchet, F., Boffetta, P., Crosignani, A., and Merletti, F. (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International Journal of Cancer*, 41(4), 483-491.
27. World Health Organization. (2007). IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans World Health Organization International Agency For Research On Cancer Volume 90 Human Papillomaviruses Lyon: International Agency for Research on Cancer, 222-244
28. Chang, E. T., and Adami, H.-O. (2006). The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(10), 1765-1777.
29. De Felice, F., Musio, D., Terenzi, V., Valentini, V., Cassoni, A., Tombolini, M., De Vincentiis, M., and Tombolini, V. (2014). Treatment improvement and better patient care: which is the most important one in oral cavity cancer?. *Radiation Oncology*, 9(1), 263.
30. Lindquist, D., Romanitan, M., Hammarstedt, L., Näsman, A., Dahlstrand, H., Lindholm, J., Onelöv, L., Ramqvist, T., Ye, W., Munck-Wikland, E., and Dalianis, T. (2007). Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7. *Molecular Oncology*, 1(3), 350-355.
31. Robinson, M., Suh, Y. E., Paleri, V., Devlin, D., Ayaz, B., Pertl, L., and Thavaraj, S. (2013). Oncogenic human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: an observational study of correlation with ethnicity, histological subtype and outcome in a UK population. *Infectious Agents and Cancer*, 8(1), 30.
32. Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., Fritz, A. G., Greene, F. L., Trotti, A. A. J. C. C., and American Joint Committee on Cancer. (2009). *Cancer staging manual – AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. New York: Springer, 1-649.
33. Pauli, N. (2015). *Treating radiation-induced trismus in head and neck cancer; Exercise intervention and risk structures*. Doctoral Dissertation, University of Gothenburg, Institute of Clinical Sciences, Sweden, 13-41
34. Karaman, E. ve Yener, M. (2013). Baş-boyun kanserlerinin cerrahi tedavi prensipleri. *Kanser Gündemi Dergisi*, 1(2147-6160), 42-51.
35. Argiris, A., Karamouzis, M. V., Raben, D., and Ferris, R. L. (2008). Head and neck cancer. *The Lancet*, 371(9625), 1695-1709.
36. Kent, M. L., Brennan, M. T., Noll, J. L., Fox, P. C., Burri, S. H., Hunter, J. C., and Lockhart, P. B. (2008). Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 16(3), 305-309.

37. Altınbaş, M., Hepşen, S., İmamoğlu, İ., Sarı, E., Köse, N., Karataş, F., Hacıoğlu, B., Aytekin, A., ve Ersoy, U. (2015). Kanser hastalarının ölüm nedenleri ve sağkalımı etkileyen faktörler. *Sakarya Tıp Dergisi*, 5(1), 5-9.
38. Devita Jr, V. T., Hellman, S., and Rosenberg, S. A. (2001). Rosenberg's *Cancer: Principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 289-311
39. Hague, C., Beasley, W., Dixon, L., Gaito, S., Garcez, K., Green, A., Lee, L., Maranzano, M., McPartlin, A., Mistry, H., Mullan, D., Sykes, A., Thomson, D., Van Herk, M., West, C., and Slevin, N. (2019). Use of a novel atlas for muscles of mastication to reduce inter observer variability in head and neck radiotherapy contouring. *Radiotherapy and Oncology*, 130, 56-61.
40. Agarwal, P., Kumar, H. S. and Rai, K. K. (2016). Trismus in oral cancer patients undergoing surgery and radiotherapy. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6, 9-13.
41. Stubblefield, M. D. (2011). Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 3(11), 1041-1054.
42. Sciubba, J. J., and Goldenberg, D. (2006). Oral complications of radiotherapy. *The Lancet Oncology*, 7(2), 175-183.
43. Blanco, A. I., and Chao, C. (2008). Management of radiation-induced head and neck injury. In: *Radiation toxicity: A practical guide*. Champaign: Springer, 23-41.
44. Akın, M. M. (2013). *Nazofarenks kanserlerinde farklı radyoterapi tekniklerinde normal doku dozlarının yaşam kalitesine etkisi*. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 15-20
45. Yarnold, J., and Brotons, M.C.V. (2010). Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiotherapy and Oncology*, 97(1), 149-161.
46. Teguh, D. N., Levendag, P. C., Voet, P., van der Est, H., Noever, I., de Kruijf, W., van Rooij, P., Schmitz, P. I. M., and Heijmen, B. J. (2008). Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 30(5), 622-630.
47. Wang, C. J., Huang, E. Y., Hsu, H. C., Chen, H. C., Fang, F. M., and Hsiung, C. Y. (2005). The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *The Laryngoscope*, 115(8), 1458-1460.
48. Delanian, S. and Lefaix, J.L. (2007). Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Seminars in Radiation Oncology*, 17(2), 99-107.

49. Ejaz, A., Greenberger, J. S., and Rubin, P. J. (2019). Understanding the mechanism of radiation induced fibrosis and therapy options. *Pharmacology & Therapeutics*, 204, 107399.
50. Bensadoun, R. J., Riesenbeck, D., Lockhart, P. B., Elting, L. S., Spijkervet, F. K., and Brennan, M. T. (2010). A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1033-1038.
51. Bhatia, K. S., King, A. D., Paunipagar, B. K., Abrigo, J., Vlantis, A. C., Leung, S. F., and Ahuja, A. T. (2009). MRI findings in patients with severe trismus following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *European Radiology*, 19(11), 2586.
52. Dijkstra, P., Kalk, W. and Roodenburg, J. (2004). Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncology*, 40(9), 879-889.
53. Pauli, N., Andréll, P., Johansson, M., Fagerberg-Mohlin, B. and Finizia, C. (2015). Treating trismus: a prospective study on effect and compliance to jaw exercise therapy in head and neck cancer. *Head & Neck*, 37(12), 1738-1744.
54. Goldstein, M., Maxymiw, W. G., Cummings, B. J., and Wood, R. E. (1999). The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(3), 365-373.
55. Loh, S.Y., Mcleod, R.W., and Elhassan, H.A. (2017). Trismus following different treatment modalities for head and neck cancer: a systematic review of subjective measures. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(7), 2695-2707.
56. Kamstra, J. I., van Leeuwen, M., Roodenburg, J. L., and Dijkstra, P. U. (2017). Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: a systematic review. *Head & Neck*, 39(11), 2352-2362.
57. Beasley, W., Thor, M., McWilliam, A., Green, A., Mackay, R., Slevin, N., and Riaz, N. (2018). Image-based data mining to probe dosimetric correlates of radiation-induced trismus. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 102(4), 1330-1338.
58. Pauli, N., Olsson, C., Pettersson, N., Johansson, M., Haugen, H., Wilderäng, U., and Finizia, C. (2016). Risk structures for radiation-induced trismus in head and neck cancer. *Acta Oncologica*, 55(6), 788-792.
59. Lindblom, U., Gärskog, O., Kjellén, E., Laurell, G., Levring Jäghagen, E., Wahlberg, P., and Nilsson, P. (2014). Radiation-induced trismus in the ARTSCAN head and neck trial. *Acta Oncologica*, 53(5), 620-627.
60. Rao, S. D., Saleh, Z. H., Setton, J., Tam, M., McBride, S. M., Riaz, N., and Lee, N. Y. (2016). Dose-volume factors correlating with trismus following chemoradiation for head and neck cancer. *Acta Oncologica*, 2016. 55(1), 99-104.

61. van der Molen, L., Heemsbergen, W. D., de Jong, R., van Rossum, M. A., Smeele, L. E., Rasch, C. R., and Hilgers, F. J. (2013). Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose–effect relationships for swallowing and mastication structures. *Radiotherapy and Oncology*, 106(3), 364-369.
62. Govindan, R. and DeVita, V.T. (2009). *DeVita, hellman, and rosenberg's cancer: Principles & Practice of Oncology Review*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 422-473
63. Loorents, V., Rosell, J., Karlsson, C., Lidbäck, M., Hultman, K., and Börjeson, S. (2014). Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus—a randomised study. *Acta Oncologica*, 53(4), 530-538.
64. Watters, A. L., Cope, S., Keller, M. N., Padilla, M., and Enciso, R. (2019). Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. *Head Neck*, 41(9),3408-3421.
65. Cohen, E. G., Deschler, D. G., Walsh, K., andHayden, R. E. (2005). Early use of a mechanical stretching device to improve mandibular mobility after composite resection: a pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(7), 1416-1419.
66. Million, R.R., and Cassisi, N.J. (1994). *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 517-561
67. van der Geer, S. J., van Rijn, P. V., Kamstra, J. I., Roodenburg, J. L., and Dijkstra, P. U. (2019). Criterion for trismus in head and neck cancer patients: a verification study. *Supportive Care in Cancer*, 27(3), 1129-1137.
68. Lyons, A.J., Crichton, S., and Pezier, T. (2013). Trismus following radiotherapy to the head and neck is likely to have distinct genotype dependent cause. *Oral Oncology*, 49(9),932-936.
69. Morimoto, M., Bijl, H. P., van der Schaaf, A., Xu, C. J., Steenbakkens, R. J., Chouvalova, O., andLangendijk, J. A. (2019). Development of normal tissue complication probability model for trismus in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: the role of dosimetric and clinical factors. *Anticancer Research*, 39(12), 6787-6798.
70. Gebre-Medhin, M., Haghanegi, M., Robért, L., Kjellén, E., and Nilsson, P. (2016). Dose-volume analysis of radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Acta Oncologica*, 55(11), 1313-1317.
71. Hague, C., Beasley, W., Garcez, K., Lee, L. W., McPartlin, A., McWilliam, A., and West, C. (2018). Prospective evaluation of relationships between radiotherapy dose to masticatory apparatus and trismus. *Acta Oncologica*, 57(8), 1038-1042.

72. Freitas, D. A., Caballero, A. D., Pereira, M. M., Oliveira, S. K. M., Silva, G. P. E., and Hernández, C. I. V. (2011). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Revista CEFAC*, 13(6), 1103-1108.
73. Grandi, G., Silva, M. L., Streit, C., and Wagner, J. C. B. (2007). A mobilization regimen to prevent mandibular hypomobility in irradiated patients: an analysis and comparison of two techniques. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 12(2), 105-109.
74. Okunieff, P., Augustine, E., Hicks, J. E., Cornelison, T. L., Altemus, R. M., Naydich, B. G., and Coleman, N. (2004). Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, 22(11), 2207-2213.
75. Scott, B., Butterworth, C., Lowe, D., and Rogers, S. N. (2008). Factors associated with restricted mouth opening and its relationship to health-related quality of life in patients attending a Maxillofacial Oncology clinic. *Oral Oncology*, 44(5), 430-438.
76. Pauli, N., Svensson, U., Karlsson, T., and Finizia, C. (2016). Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer—a prospective two-year follow-up study. *Acta Oncologica*, 55(6), 686-692.
77. Wu, V.W. and Lam, Y.N. (2016). Radiation-induced temporo-mandibular joint disorder in post-radiotherapy nasopharyngeal carcinoma patients: assessment and treatment. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 63(2), 124-132.
78. Dijkstra, P., Huisman, P. and Roodenburg, J. (2006). Criteria for trismus in head and neck oncology. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(4), 337-342.
79. Abdel-Galil, K., Anand, R., Pratt, C., Oeppen, B., and Brennan, P. (2007). Trismus: an unconventional approach to treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(4), 339-340.
80. İnternet: Sokolof, J., Aghalar, M. R., and Stubblefield, M. D. (2014). *Physical rehabilitation for cancer survivors*. URL: <http://www.uptodate.com>, adresinden 18 Ekim 2019'da alınmıştır.
81. Buchbinder, D., Currivan, R. B., Kaplan, A. J., and Urken, M. L. (1993). Mobilization regimens for the prevention of jaw hypomobility in the radiated patient: a comparison of three techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), 863-867.
82. Santos, R. B. (2003). *Efeito do estímulo mastigatório nas alterações sialométricas, de abertura bucal e xerostomia em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço*. Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio, Brasil.
83. Büyükbayram, M. E. (2015). *Baş-boyun kanserli olgularımız ve sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 3-27

84. Ragin, C.C., Modugno, F., and Gollin, S.M. (2007). The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *Journal of Dental Research*, 86(2), 104-114.
85. Terrell, J. E., Ronis, D. L., Fowler, K. E., Bradford, C. R., Chepeha, D. B., Prince, M. E., and Duffy, S. A. (2004). Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 130(4), 401-408.
86. Kraaijenga, S. A. C., Oskam, I. M., van der Molen, L., Hamming-Vrieze, O., Hilgers, F. J. M., and Van Den Brekel, M. W. M. (2015). Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral Oncology*, 51(8), 787-794.
87. Üçüncü-Kefeli, A. (2014). *Lokal ileri evre nazofarenks kanseri tanısı ile primer kemoradyoterapi uygulanmış hastalarda tedaviye bağlı geç dönem toksisitenin değerlendirilmesi, dozimetrik analizi ve yaşam kalitesine etkisi*.Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 76.
88. Teo, P. M. L., Leung, S. F., Chan, A. T. C., Leung, T. W. T., Choi, P. H. K., Kwan, W. H., and Johnson, P. J. (2000). Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 48(5),1311-1322.
89. Chen, Y. Y., Zhao, C., Wang, J., Ma, H. L., Lai, S. Z., Liu, Y., and Chen, M. (2011). Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: A prospective study with> 5 years of follow-up. *Cancer*, 117(13), 2910-2916.
90. Ichimura, K., and Tanaka, T. (1993). Trismus in patients with malignant tumours in the head and neck. *The Journal of Laryngology & Otology*, 107(11), 1017-1020.
91. Jansma, J., Vissink, A., Spijkervet, F. K., Roodenburg, J. L., Panders, A. K., Vermey, A., and Johannes's-Gravenmade, E. (1992). Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer*, 70(8), 2171-2180.
92. Kamstra, J. I., Roodenburg, J. L., Beurskens, C. H., Reintsema, H., and Dijkstra, P. U. (2013). TheraBite exercises to treat trismus secondary to head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*, 21(4), 951-957.
93. Jeremic, G., Venkatesan, V., Hallock, A., Scott, D., Hammond, A., Read, N., and Fung, K. (2011). Trismus following treatment of head and neck cancer. *Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 40(4).
94. Dijkstra, P. U., Sterken, M. W., Pater, R., Spijkervet, F. K. L., and Roodenburg, J. L. N. (2007). Exercise therapy for trismus in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 43(4), 389-394.

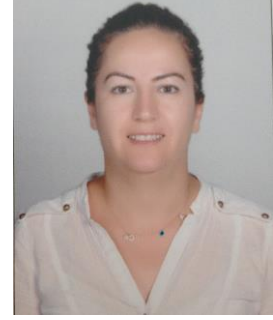
95. de Pablo, A., Chen, Y. T., Chen, J. K., and Tsao, C. K. (2018). Trismus surgical release and free flap reconstruction after radiation therapy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, 117(2), 142-149.
96. Tang, Y., Shen, Q., Wang, Y., Lu, K., and Peng, Y. (2011). A randomized prospective study of rehabilitation therapy in the treatment of radiation-induced dysphagia and trismus. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187(1), 39-44.
97. Van der Molen, L., van Rossum, M. A., Burkhead, L. M., Smeele, L. E., Rasch, C. R., and Hilgers, F. J. (2011). A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: feasibility, compliance, and short-term effects. *Dysphagia*, 26(2), 155-170.
98. Høgdal, N., Juhl, C., Aadahl, M., and Gluud, C. (2015). Early preventive exercises versus usual care does not seem to reduce trismus in patients treated with radiotherapy for cancer in the oral cavity or oropharynx: a randomised clinical trial. *Acta Oncologica*, 54(1), 80-87.
99. Sandler, M. L., Lazarus, C. L., Ru, M., Sharif, K. F., Yue, L. E., Griffin, M. J., and Ganz, C. (2019). Effects of jaw exercise intervention timing on outcomes following oral and oropharyngeal cancer surgery: Pilot study. *Head & Neck*, 41(11), 3806-3817.
100. Hsiung, C. Y., Huang, E. Y., Ting, H. M., and Huang, H. Y. (2008). Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: the reduction of radiation-induced trismus. *The British Journal of Radiology*, 81(970), 809-814.
101. Before-Treatment, O.A. (2003). Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *Journal of the Canadian Dental Association*, 69(9), 585-90.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ONAY KARAKAŞ, Ferah
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 15.07.1981 / Hakkari
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 05336893773
 e-mail : fokarakas@yahoo.com.tr



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/ Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Çukurova Üniversitesi/ Diş Hekimliği Fakültesi	2006
Lise	Hakkari Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi, Yıl	Yer	Görev
2019-2020	Bodrum Devlet Hastanesi	Diş Hekimi
2015-devam ediyor	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Asistan Hekim
2014-2019	Ankara Topraklık Ağız, Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi
2013-2014	Tufanbeyli Devlet Hastanesi	Diş Hekimi
2010-2013	Eskişehir Ağız, Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi
2008-2010	Hakkari Ağız, Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi
2007-2008	Hakkari Devlet Hastanesi	Diş Hekimi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Onay-Karakaş, F. ve Alpaslan, C. (2020). Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların yutma güçlüğü, ağız kuruluğu ve beslenme durumunda oluşan değişiklikler açısından değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 227-234.

Mesleki Dernek ve Kuruluşlardaki Üyelikleri

- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği
- Türk Diş Hekimleri Birliği





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

