



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ ALAN
HASTALARDA PSİKİYATRİK BOZUKLUK İLE BESLENME
DURUMU, İNFLAMASYON VE RADYOTERAPİ'YE BAĞLI
TOKSİSİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK ÜNAL

KAYSERİ – 2011



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ ALAN
HASTALARDA PSİKİYATRİK BOZUKLUK İLE BESLENME
DURUMU, İNFLAMASYON VE RADYOTERAPİ'YE BAĞLI
TOKSİSİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK ÜNAL

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Okan ORHAN

KAYSERİ –2011

TEŞEKKÜR

Yetişmemde emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bünyamin KAPLAN, Prof. Dr. Serdar Soyuer, Doç. Dr. Oğuz Galip Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Okan ORHAN, Yrd. Doç. Dr. Celalettin Eroğlu'na, tezimin hazırlanmasında katkıları olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bünyamin KAPLAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Okan ORHAN'a, psikiyatrik değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY'a ve Dr. Aslı BEŞİRLİ'ye, biyokimyasal analizlerde destekleri için Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU'na, teknisyen Celil TEKCAN'a , tezim sırasında desteklerinden dolayı Dr. Neslihan Kurtul ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen eşime, oğullarıma, anne ve babama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii-iv
TABLO LİSTESİ.....	v-vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
EK LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix-x
ABSTRACT.....	xi-xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	
BAŞ VE BOYUN KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ.....	3
KANSERLİ HASTALARDA PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR.....	6
KANSERLİ HASTALARDA MALNÜTRİSYON.....	8
KANSER, İNFLAMASYON ve SİTOKİNLER.....	13
HASTALAR VE YÖNTEM.....	16-20
BULGULAR.....	21-35
TARTIŞMA.....	36-46
SONUÇLAR.....	47-48
KAYNAKLAR.....	49-61
TEZ ONAY SAYFASI.....	62
EK 1.....	63
EK 2.....	64
EK 3.....	65-66
EK 4.....	67
EK 5.....	68-70

KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ATP	: Adenozin trifosfat
BDI-II	: Beck depresyon envanteri-II
C-26	: Kolon-26
CRP	: C reaktif protein
ECOG	: Doğu Birleşik Onkoloji Grubu
ELISA	: Enzim bağlı immun analiz
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSM-IV	: Ruhsal hastalıkların tanısal ve istatistiksel kılavuzu, 4. Baskı
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
Gy	: Gray
HADS-A	: Hastane anksiyete depresyon skalası-A
HADS-D	: Hastane anksiyete depresyon skalası-D
HAM-D	: Hamilton depresyon ölçeği
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HHAA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
HMGB-1	: Yüksek mobilite grup B-1
HPV	: İnsan papilloma virüs
hsCRP	: Yüksek sensitif C reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
IFN-γ	: İnterferon gamma
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin-1

IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IP3K	: Fosfotidil-3 kinaz
JAK/STAT	: Janus kinaz/transkripsiyonun sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
mTOR	: Memeli rapamisin hedefi
NCI-CTC	: Amerikan Ulusal Kanser Kurumu genel toksisite ölçütleri
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
RT	: Radyoterapi
SGA	: Subjective global değerlendirme
SGD	: Subjektif global değerlendirme
SPSS	: Sosyal bilim için istatistik programı
TLR2	: Toll benzeri reseptör 2
TNM	: Tümör, lenf bezi, metastaz
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
VEGF	: Damar endoteli büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Normal vücut ağırlığının yüzdesi olarak kilo kaybına göre malnütrisyonun sınıflandırılması.....	12
Tablo 2 : Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	22
Tablo 3 : Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar verileri ile HAM-D skorlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 4 : Hasta ve kontrol gruplarının beslenme parametrelerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 5 : Hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 6 : Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 7 : Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası dönemlerdeki HAM-D skorlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 8 : Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası beslenme parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 9 : Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 10 : Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 11 : Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların beslenme parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 12 : Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 13 : Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo 14 : Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.....	31

Tablo 15 : Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların RT sonrası dönemdeki beslenme parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 16 : Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon olan hastalar ile olmayan hastaların RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 17 : Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 18 : Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların depresyon skorlarının karşılaştırılması.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : RT öncesi dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar	25
Şekil 2 : RT sonrası dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar	25
Şekil 3 : RT sırasında hastalarda görülen bulantı sıklığı.....	27
Şekil 4 : RT sırasında hastalarda görülen radyodermatit sıklığı.....	27
Şekil 5 : RT sırasında hastalarda görülen mukozit sıklığı.....	28
Şekil 6 : RT sırasında hastalarda görülen yutma gücü sıklığı.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : RT öncesi dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar	25
Şekil 2 : RT sonrası dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar	25
Şekil 3 : RT sırasında hastalarda görülen bulantı sıklığı.....	27
Şekil 4 : RT sırasında hastalarda görülen radyodermatit sıklığı.....	27
Şekil 5 : RT sırasında hastalarda görülen mukozit sıklığı.....	28
Şekil 6 : RT sırasında hastalarda görülen yutma gücü sıklığı.....	28

EKLER LİSTESİ

Ek 1: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skalası	63
Ek 2: Subjektif global değerlendirme formu.....	64
Ek 3: Hamilton depresyon ölçeği.....	65-66
Ek 4: CTC Version 2.0 (Radyoterapiye Bağlı Gelişen Toksikler)	67
Ek 5: Hasta ve kontrol listesi.....	68-70

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi (RT) alan hastalarda psikiyatrik bozukluk sıklığını araştırmak ve psikiyatrik bozukluk ile beslenme durumu, inflamasyon ve RT ile ilişkili olarak gelişen toksisite arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya 51 baş-boyun kanseri nedeniyle RT uygulanan hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan 20 birey alındı. Hastaların ve kontrol grubunun serum total protein, albümin, serum lipitleri, ferritin, yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), interlökin 1 β (IL-1 β), IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve prealbümin düzeylerine bakıldı. Hastaların psikiyatrik muayeneleri ve psikometrik testleri, aynı psikiyatrist tarafından, RT başlanmadan önce ve RT tamamlandıktan sonra yapıldı. Kontrol grubuna alınan bireylere de psikiyatrik muayene yapıldı ve Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D) uygulandı.

Bulgular: RT öncesinde 14 hastada psikiyatrik bozukluk saptanırken, RT sonrasında hastaların 16'sında bir psikiyatrik bozukluk saptanmış olup aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). RT sonrasında psikiyatrik bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında beslenme ve inflamasyon parametreleri ile RT'ye bağlı toksisite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). RT sonrası dönemde değerlendirilen HAM-D skoru ile kilo kaybı yüzdesi, subjektif global değerlendirme (SGD) skoru ve RT sırasında ciddi yutma güçlüğü gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0.05$). HAM-D skoru ile inflamasyon parametreleri, diğer beslenme parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Baş-boyun kanserli hastalarda RT uygulanmadan önce bile psikiyatrik bozukluk sıklığı yüksektir. RT sonrasında bu sıklık yüksek kalmaya devam etmektedir. Öte yandan RT'nin psikiyatrik bozukluk üzerine önemli bir negatif etkisi bulunmamaktadır. Psikiyatrik bozukluk gelişimi üzerine inflamasyonun, beslenme durumunun ve RT'ye bağlı toksisite gelişiminin önemli bir

katkısı bulunmamaktadır. RT sonrası dönemde değerlendirilen HAM-D skoru ile kilo kaybı yüzdesi, SGD skoru ve RT sırasında ciddi yutma güçlüğü gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Baş-boyun kanseri, inflamasyon, malnütrisyon, psikiyatrik bozukluk, RT ile ilişkili toksisite.

THE ASSOCIATION BETWEEN PSYCHIATRIC DISORDER AND NUTRITIONAL STATUS, INFLAMMATION, AND RADIOTHERAPY- RELATED TOXICITY IN PATIENTS UNDERGOING RADIOTHERAPY FOR HEAD-NECK CANCER

ABSTRACT

Aim: Aim of the study was to determine the prevalence of psychiatric disorder and to evaluate the association between psychiatric disorder and nutritional status, inflammation, and radiotherapy (RT)-related toxicity in patients undergoing RT for head-neck cancer.

Patients and Method: Fifty-one patients undergoing RT for head and neck cancer and 20 healthy as control group were included in the prospective study. Levels of serum total protein, albumin, serum lipids, ferritin, high sensitive C-reactive protein (hsCRP), the complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin 1β (IL- 1β), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and prealbumin of the patients and the control group were studied. Psychiatric examinations and psychometric tests of the patients were performed by the same psychiatrist before and after RT. The psychiatric examinations and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) were also performed in control subjects.

Results: Fourteen patients had psychiatric disorder before RT treatment, while 16 patients had psychiatric disorder after RT treatment. There was no significant difference between two periods in terms of the prevalence of psychiatric disorder ($p > 0.05$). There was no significant difference between patients with psychiatric disorder and those without psychiatric disorder in terms of parameters of nutrition and inflammation, and development of RT-related toxicity ($p > 0.05$). HAM-D score, which is evaluated after RT, correlated significantly with percentage of weight loss, subjective global assessment (SGA) score and development of severe dysphagia

during RT ($p < 0.05$). There was no significant correlation between HAM-D score and parameters of inflammation and other nutrition parameters ($P > 0.05$).

Conclusion: The prevalence of psychiatric disorder is high in patients with head and neck cancer even before RT treatment. Its high prevalence continues after RT treatment. On the other hand, there is no significant effect of RT treatment on development of psychiatric disorder. There is no significant effect of inflammation, nutritional status, and RT-related toxicity on development of psychiatric disorder. There is significant correlation between HAM-D score, which is evaluated after RT, and percentage of weight loss, SGA score, and development of severe dysphagia during RT.

Key Words: Head-neck cancer, inflammation, malnutrition, psychiatric disorder, RT-related toxicity

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanserli hastalarda sağkalımın yanında son zamanlarda yaşam kalitesine de büyük önem verilmektedir. Baş-boyun kanseri tanısı ve ardından verilecek tedavilerin psikososyal durum üzerinde potansiyel yıkıcı etkileri olabilir. Gerçekten de bu etki intihar oranlarının baş-boyun kanserli hastalarda, genel popülasyona kıyasla 4 kattan daha fazla olması ile dramatik bir şekilde ortaya konmuştur (1).

Baş-boyun kanserinin tedavisi için uygulanan radyoterapinin (RT) fiziksel yan etkileri çok sayıda çalışmada doyurucu bir şekilde ortaya konmuş olmasına rağmen, psikososyal fonksiyonlar üzerine olan etkileri sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir (2). Klinik açıdan bakıldığında ise bunun özel bir önemi vardır. Çünkü depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar kanserli hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını negatif bir şekilde etkilemektedirler (3). Bu bozukluklar tedaviye oldukça iyi yanıt verirler ve ayrıca psikososyal tedavinin kanserli hastalarda sağ kalımı anlamlı bir şekilde arttırdığı da gösterilmiştir (4). Diğer yandan baş-boyun kanserli hastalarda RT tedavisi boyunca psikososyal bozukluk sıklığında anlamlı bir şekilde artışın olduğu belirtilmektedir (2).

Malnütrisyon ve tedavi edilmediğinde onun nihai sonucu olan kaşeksi kanserli hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. En önemli sonucu, kemoterapi (KT), RT ve cerrahi tedavinin seyri süresince artmış komplikasyonlar ve ölüm riskidir (5). Ek olarak malnütrisyon, depresyon ve yaşam kalitesinde belirgin azalma ile de yakından ilişkilidir (5,6). Ancak bunların hangilerinin sebep, hangilerinin sonuç olduğu belirsizdir.

Proinflamatuvar sitokinlerin depresyonun patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Birkaç çalışmada depresyonu da içeren psikososyal bozukluğu olan hastalarda özellikle interlökin-6 (IL-6) başta olmak üzere sitokinler ile depresyon arasında belirgin bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (7-9). Dahası kanser ve tedavisinde kullanılan RT de inflamasyonu tetikler (10).

Baş-boyun kanserli hastalarda RT ile ilişkili fiziksel toksisite artışı bazı psikososyal sorunlara da neden olmaktadır. Bunun nedeni yemek vakitlerinin değişmesi, öğün sayısının artması, yiyecek seçiminin kısıtlı olması ve bunlar için özel pişirme yöntemleri gerekmesi ve yemekleri dökmeden yiyememe gibi birçok neden hastaların sosyal ortamlarda yemek yiyememesine sebep olur. Yüz görünümündeki değişiklikler de sosyal izolasyona ve psikolojik bozukluğa katkıda bulunabilir (11).

Bu prospektif çalışmanın birinci amacı, yeni tanı almış baş-boyun kanserli hastalarda RT ile psikiyatrik bozukluk, psikososyal fonksiyonlar, inflamasyon ve malnütrisyon arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. İkinci amacı ise psikososyal fonksiyonlar üzerine RT'nin, RT ile ilişkili inflamasyonun, malnütrisyonun ve RT ile ilişkili toksisite gelişiminin etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. BAŞ-BOYUN KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ

Baş-boyun kanseri oral kavite, farinks, larinks, nazal kavite, paranazal sinüsler, tiroid ve tükürük bezlerini içeren baş-boyun alanlarından köken alan kanserleri belirtmek için kullanılan bir terimdir. Dünya genelinde her yıl yarım milyonu aşkın insanı etkileyen beşinci en sık görülen kanserdir (12).

1.1 Baş-boyun Kanserlerinde Patoloji ve Sınıflandırma

Baş-boyun kanserleri baş-boyun bölgesindeki bir dizi anatomik yapıdan köken alır. Bu bölge kanserlerin sınıflandırılması açısından 5 bölgeye ayrılır;

- (1) Oral kavite: Dudaklar, yanak mukozası, dilin ön kısmı, ağız tabanı, sert damak, diş etleri ve retromolar trigonu kapsar.
- (2) Farinks: Nazofarinks, orofarinks ve hipofarinks kapsar.
- (3) Larinks: Supraglottis, glottis ve subglottisi kapsar.
- (4) Nazal kavite ve paranazal sinüsler: Maksiller, etmoid, sfenoid ve frontal sinüsleri ve burun boşluğunu kapsar.
- (5) Tükürük bezleri

1.2 Baş-boyun Skuamöz Hücreli Kanseri

Baş-boyun bölgesi skuamöz mukozal epitel, tükürük, tiroid ve paratiroid bezleri, sinüsler, kemik, kıkırdak, kas, sinir, vasküler yapılar ve lenfoid yapılar gibi birçok anatomik yapı ve hücre tipini içeren bir bölgedir. Baş-boyun kanserleri büyük çoğunluğu üst aerodijestif sistem mukozasından kaynaklanırlar ve ağırlıklı olarak

skuamöz hücre orijinlidirler (13). Bu yüzden burada daha çok baş-boyun skuamöz hücreli kanseri hakkında bilgi verilecektir.

1.2.1. Baş-boyun Skuamöz Hücreli Kanserin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Baş-boyun skuamöz hücreli kanserinin sıklığı ve primer alanı açısından çok geniş bir coğrafi değişkenlik bulunmaktadır. Bunun nedeni de olasılıkla toplumlar arasında etnik, genetik farklılıklar ve sigara-alkol tüketimi gibi risk faktörleridir (14,15).

Yaşlı erkeklerde görülmesine rağmen, kadınların sigara içme alışkanlığı arttığı için kadınlarda da sıklığı artmaktadır (15,16). Özellikle sigara içmeyen gençlerde insan papilloma virüs (HPV) orofaringeal skuamöz hücreli kanser gelişiminde etiyolojik bir faktör olarak giderek artan bir rol oynamaktadır (17).

Sigara bilinen en önemli risk faktörüdür ve diğer önemli bir risk faktörü olan alkol tüketimi ile sinerjistik bir etkiye sahip gibi görünmektedir (18,19). Üst aerodijestif mukozanın sigara ve alkolün karsinojenik etkilerine maruziyeti, bu mukozada multipl primer ve sekonder tümörlerin gelişimine neden olmaktadır (13). Diğer risk faktörleri arasında bir tür palmiyenin fındığa benzer meyvesi olan “betel nut” çiğnemek (20), radyasyona maruziyet (21), periodontal hastalıklar (22) ve mesleki maruziyetler (23) sayılabilir.

1.2.2. Baş-boyun Skuamöz Hücreli Kanserin Patolojisi

Lökoplaki, eritroplaki gibi birçok invaziv olmayan lezyon, baş-boyun bölgesindeki yapıların çoğunun yüzeyini döşeyen skuamöz mukozanın içinde gelişebilir. Bu klonal olarak bağımsız premalign lezyonlar invaziv kansere transforme olabilir. Bu transformasyon sürecinin hiperplazi, displazi, in situ karsinom ve invaziv karsinom şeklinde basamak tarzında ilerlediği düşünülmektedir. Bu çok basamaklı karsinogenez, invaziv karsinom gelişimine neden olan olayların seri bir şekilde (başlangıç, bir üst basamağa geçiş, ilerleme) oluştuğunu gösterir. Sonuç olarak bir premalign lezyon saptanırsa, daha fazla karsinojenik maruziyetten kaçınma ve/veya kimyasal korunma (chemoprevention) karsinojenik ilerlemeyi önleyebilir veya tersine çevirebilir (13).

1.2.3. Baş-boyun Skuamöz Hücreli Kanserin Klinik Bulguları, Tanısı ve Evrelemesi

Klinik bulgular primer alana göre değişkenlik göstermektedir. En sık rastlanan semptomlar iyileşmeyen mukozal ülserler, boğaz ağrısı ve kulak ağrısını da içeren ağrı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, kronik öksürük ve boyunda kitledir. Dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi gibi görüntüleme yöntemleri, özellikle lokal invazyonun derecesini, bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, uzak metastazların ve ikinci bir primer tümörün varlığını değerlendirmek için kullanılabilir. En sık metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer ve kemiktir. Buna karşılık ikinci bir primer malignitenin en sık görülen alanları baş-boyunun diğer yerleri, akciğer ve özefagustur. İdeal olarak görüntüleme biyopsiden önce yapılmalıdır. Çünkü biyopsi ile anatomi bozulabilir ve yanlış pozitif bulgulara neden olabilir (13). Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi kesin tanı biyopsi ile konulur. Evreleme için genellikle Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin tümör, lenf bezi, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır (24).

1.2.4. Baş-boyun Skuamöz Hücreli Kanserin Tedavi ve Prognozu

Baş-boyun skuamöz hücreli kanserin tedavisi farklı tümör alt tiplerinin bulunması, anatomik kısıtlamalar ve organ işlevlerinin idame ettirilmesinin önemi nedeniyle kompleks bir tedavidir. Tedavinin planlanması ve yürütülmesinde cerrahi, radyasyon onkologu, medikal onkolog ve bunların yanı sıra diş hekimi, diyetisyen ve rehabilitasyon uzmanını kapsayan multidisipliner bir yaklaşım zorunludur (13).

Baş-boyun skuamöz hücreli kanserler sıklıkla servikal lenf bezlerine metastaz yaptıkları için, tutulum klinik olarak okkült olsa bile, servikal lenf bezlerinin tedavisi sıklıkla tedavinin bir parçası olarak değerlendirilir (13).

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

Lokorejiyonal olarak ileri hastalığı (evre III, evre IVa veya IVb) olan hastalar genellikle cerrahi, RT ve/veya KT'den oluşan kombine tedavi ile tedavi edilirler. Kombinasyon tedavisine rağmen lokal veya uzak nüks ciddi bir problemdir. Beş yıllık sağkalım % 30-60 civarındadır (13,25).

Lokal nüks gelişen hastalar, salvage (kurtarma) cerrahisi ve/veya ikinci seri RT'den fayda görebilirler. Genellikle sağkalım kötüdür. Uzak metastatik hastalığı

olan hastaların çoğunda palyatif KT ve/veya destek tedavisi en uygun yaklaşımdır (25).

2. KANSERLİ HASTALARDA PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Psikiyatrik bozukluklar kanserli hastalarda sık görülen bir problemdir. Psikolojik komplikasyonlar genellikle uyum bozukluğu, depresyon, anksiyete, yaşam memnuniyetinde azalma, kişinin kendine duyduğu saygıda azalma şeklinde karşımıza çıkabilir (26). Depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar için yüksek risk taşıyan kanserli hastaların çoğu ileri evre hastalığa, bir psikiyatrik bozukluk öyküsüne, kontrol altında olmayan ağrıya veya diğer yaşam stresörlerine sahiptir (27).

Bu psikiyatrik bozukluklara ilave olarak, non-spesifik distres de kanserli hastalarda çok yaygındır. Bu multipl psikolojik, sosyal ve ruhsal faktörlerin bir toplamıdır. Eğer bu distres yeterince ciddi ise, hastaların hastalık, hastalığın semptomları ve tedavinin komplikasyonları ile etkin bir biçimde başa çıkma yeteneğini bozabilir (26). Bu nedenlerden dolayı tüm kanserli hastaların psikolojik bozukluklar açısından taranması önerilmektedir (28).

2.1. Depresyon ve İnflamasyonla İlişkisi

Baş-boyun kanserli hastalarda depresyon gelişimi için bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri; kanser öncesi depresif hastalık öyküsü, duygusal destek eksikliği, sosyal iletişim eksikliği, çekingen kişilik, tümör evresinin ileri olması, kadın cinsiyet ve aile içinde kanseri tartışmada eksiklikler (29).

Depresyon hem stres hormonlarında hem de sitokin düzeylerinde bir artış ile ilişkilidir. Öte yandan stresli bir hayata sahip olan insanların hepsi değil, sadece bazıları böylesi bir hayatın depresojenik (çökkünlüğe yönelik) etkilerine karşı koyamazlar. Günümüzde genel olarak kabul gören görüş; genetik yatkınlık, hayatın erken dönemlerinden itibaren strese maruz kalma ve stresin devam edip gitmesi gibi faktörlerin kombinasyonuna ilave olarak, kanser tanısı alma gibi bir stresörün de devreye girmesi, kişinin yanıtını belirlediği yönündedir (30). Psikolojik strese yanıtın ana bileşeni stres hormonu aksı, yani hipotalamus-hipofiz-adrenal aksıdır (HHAA) ve günümüzde bu aksdaki anormalliklerin bir depresif bozukluğun gelişiminde başlıca nedensel rolü oynadığı ortaya konmuştur (31). Depresyonu olan hastalarda, kortikotropin salgılatıcı hormon artışının eşlik ettiği HHAA'nın disregülasyonu ve

aşırı aktivasyonu ile kortizol düzeylerinde artışa neden olan kortikosteroid reseptör fonksiyonlarında bir bozulma vardır (31). HHAA aynı zamanda immün yanıtlarda da önemli bir düzenleyici işleve sahiptir. Sitokinlerin etkisi vasıtasıyla inflamasyona yanıt olarak HHAA aktivasyonu söz konusudur (32).

Sitokinler immün yanıtı düzenleyen küçük mesajcı moleküllerdir ve genel itibariyle iki kategoriye ayrılırlar: (1) proinflamatuvar ve (2) antiinflamatuvar. Psikolojik ve fiziksel stres bazı sitokin düzeylerinde artışa neden olabilir (33). Dahası inflamatuvar sitokinlerin depresyonda görülen nöroendokrin ve nöropatolojik değişikliklerin potansiyel mediyatörleri olduğu ileri sürülmektedir (34).

Kanser hastalarında da sıklıkla, depresyonu olan hastalarda olduğu gibi, proinflamatuvar sitokinlerde bir artış söz konusudur. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve hastalığa karşı fizyolojik yanıtta rol oynar (9). IL-6'nın bu hassas rolü hedefe bağımlı olarak değişiyor gibi görünmektedir ama artmış IL-6 düzeylerinin kanser hastalarında kötü prognozu gösterdiğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (35). IL-6 çeşitli sistemik fonksiyonları olan pleiotropik bir sitokindir ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynar. Akut inflamatuvar durumlarda birkaç karaciğer spesifik genin, özellikle de C-reaktif proteinin (CRP), transkripsiyonunu düzenler ve normal plazmablastik hücrelerin sağ kalımını kontrol eder. Ek olarak kök hücre çoğalması ve farklılaşmasında bir kofaktör olarak hematopoezde rol oynamaktadır (35).

Kanser tanısı önemli bir psikolojik stres nedenidir ve HHAA aktive eder ve böylece sitokin düzeylerini artırır. Aynı zamanda kanser tedavisi de proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerini artırır. Depresyon öyküsüne sahip olan bireylerde olduğu gibi strese karşı artmış hassasiyete sahip olanlarda, bu faktörler daha da uzamış HHAA aktivasyonuna neden olabilir ve bir depresif atağı tetikleyebilir. Akut depresyon stres hormonlarının ve sitokinlerin yapımının artışına ve dolayısıyla baş-boyun kanserli hastalarda tedaviye yanıtta ve yaşam kalitesinde olumsuz etkilere neden olur (31-34,36,37).

Artmış IL-6 düzeylerinin baş-boyun kanserli hücrelerde, olasılıkla otokrin ve parakrin etkilerle, hücre proliferasyonunu ve tümör metastazının ilk adımı olan invazyon potansiyelini artırdığı gösterilmiştir (38). Ayrıca artmış sitokin düzeylerine sahip kolorektal kanserli olgularda sağkalımının anlamlı olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir (39).

Kanserli olgularda depresyon tüm nedenlere bağlı ölüm riskini anlamlı olarak artırır ve ölüm riski üzerine depresyonun bu negatif etkisi kanserin türüne göre

farklılık göstermektedir. Onitilo ve ark. bu riskin akciğer ve gastrointestinal kanserli hastalarda en yüksek, cilt kanserli olgularda en düşük olduğunu göstermişlerdir (40). Baş boyun kanserli hastalarda depresyon anlamlı olarak daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (41).

Tüm bu faktörler birlikte düşünüldüğünde depresyonlu hastaların prognozunun kötü olduğu açık olarak görülmektedir. Bundan dolayı bu hastaların saptanması ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Depresif bozukluk açısından yüksek risk taşıyan hastalar, geçmişte bir duygu-durum bozukluğunun olup olmadığı sorgulanarak veya bir tarama anketi kullanılarak saptanabilirler. Ayrıca son zamanlardaki yayınlarda, IL-6 gibi sitokinlerin ve plazma kortizolünün diüurnal ritmindeki anormalliklerin, kanserli hastalarda depresyonun tanısı için yararlı olabilecek belirteçler olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (42).

Ayrıca kanserli hastalarda, eşzamanlı olarak ortaya çıkabilecek bir depresif bozukluğun negatif etkisini en aza indirmek için koruyucu önlemler alınmalıdır. Bazı yazarlar bu hasta grubunda cerrahi gibi inflamasyonu indükleyebilen tedaviler verilmeden önce, depresyon gelişimine duyarlı hastaların antidepresan ilaçlar gibi yaklaşımlarla profilaktik olarak tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (43). Ayrıca anlamlı bir yararının olmadığını gösteren yayınlar da olmasına rağmen (44), bazı yayınlarda psikiyatrik tedavinin kanserli hastalarda sağkalım üzerine faydasının olduğu belirtilmektedir (4,45).

3. KANSERLİ HASTALARDA MALNÜTRİSYON

Malnütrisyon ve tedavi edilmezse onun nihai formu olan kaşeksi kanserli hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Kanserli hastalarda malnütrisyon konak üzerinde tümörün “parazitik” metabolizmasından, konağın metabolizması üzerine tümörün etkilerinden ve giderek daha agresifleşen antikanser tedavilerden kaynaklanır. Majör sonucu KT, RT ve cerrahi tedavinin seyri süresince artmış komplikasyon ve ölüm riskidir (5). Ek olarak malnütrisyon depresyon, yaşam kalitesinde belirgin azalma, hastanın performansında ciddi bir bozulma, enfeksiyonlara duyarlılıkta artış ve sosyoekonomik sorunlarla ilişkilidir. Bundan dolayı nütrisyonel destek malnütrisyon sürecini durdurmak veya tersine çevirmek açısından önemli bir konudur (5,6).

3.1. Kanserli Hastalarda Malnütrisyon Sıklığı

Kanserin seyri boyunca malnütrisyonun global olarak sıklığı % 30 ila % 90 arasındadır ve sıklığı tümörün tipine, yerleşim yerine, evresine, yayılımına ve uygulanan antikanser tedavilere göre değişkenlik gösterir. Özefagus, mide ve pankreas gibi üst gastrointestinal sistem tümörlerinde ve baş-boyun kanserlerinde hastalar sıklıkla tanı anında malnütrisyonla sahiptirler ve genellikle malnütrisyon sıklığının en yüksek olduğu kanser tipini oluştururlar (5). Öte yandan hematolojik kanserli hastalar en düşük malnütrisyon oranlarına sahiptirler. Çünkü bu kanserler göreceli olarak daha genç hastalarda görülürler ve sıklıkla da daha hızlı seyirli malignitelerdir ve bu tür malignitesi olan hastaların çoğunun başlangıçta nütrisyonel durumları normaldir (46,47).

3.2. Kanserli Hastalarda Malnütrisyonun Patofizyolojisi

Kanserli hastalarda malnütrisyon ve kaşeksinin nedeni multifaktöriyeldir ve 3 ana başlık altında gruplanabilir: (1) Yetersiz besin alımı, (2) Metabolik değişiklikler, (3) Spesifik humoral ve inflamatuvar yanıtlar.

3.2.1 Yetersiz Besin Alımında Anoreksi (İştah Kaybı) ve İlişkili Faktörler

Anoreksi (iştah kaybı) kanser hastalarında beslenmenin bozulmasında en sık gözlenen ve en önemli katkıda bulunan faktördür. Anoreksinin gelişimiyle ilgili patofizyolojik birçok mekanizma bildirilmiştir (48). Ayrıca depresyon gibi psikolojik faktörler de etkilidir (49). RT alan baş-boyun kanserli hastaların önemli bir kısmında değişen derecelerde tat duyusu bozukluğu gelişmektedir (50). Tat duyusundaki bu değişiklikler de besin alımını azaltabilmektedir. Yutma güclüğü özellikle baş-boyun ve özefagus kanserli hastalarda malnütrisyonla katkıda bulunan başlıca önemli sorunlar arasındadır. Ayrıca gastrointestinal tümörler kısmi veya tam tıkanmaya neden olarak bulantı, kusma ve erken doyma hissine sebep olabilirler. Peritoneal malignitesi veya abdominal tümörü olan hastalarda, motilite bozukluğu veya tekrarlayan (sub)ileus atakları bulantı, kusmaya ve bundan dolayı besin alımında azalmaya neden olabilir (51).

Antikanser tedaviler de malnütrisyonun major nedenlerinden biridir. KT ajanları bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve kramplar, mukozit, özefajit, oral ülserasyonlar ve parolitik ileusa neden olabilirler (5). RT mukozit, yutma güclüğü ve enterokolit gibi komplikasyonlara neden olabilir (52).

Özet olarak malnütrisyonu katkıda bulunan bir faktör olarak anoreksi önemli bir sorundur. Gerçekten de kanser hastalarında kilo kaybında primer faktör sıklıkla anoreksidir ve hastalığın progresyonu ile daha da artma eğilimindedir. Öte yandan besin alımı kanserin seyri boyunca her zaman azalmayabilir ve besin alımının derecesi ile beslenme durumu arasında her zaman açık bir ilişki olmayabilir. Bu durum ise kansere bağlı malnütrisyonun hem sistemik hem de metabolik değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

3.2.2 Metabolik Değişiklikler

Kanser ile ilişkili olarak hem enerji tüketimi hem de protein, yağ, karbonhidrat, vitamin ve eser elementlerin metabolizması etkilenir (5).

Protein metabolizması ele alınacak olunursa; tüm vücutta total olarak protein sentez ve katabolizması artmıştır. Öte yandan iskelet kası sentezi azalmış, katabolizması ise artmıştır. Hepatik protein sentezi, özellikle akut faz proteinlerinin sentezi artmıştır. Nitrojen dengesi ise negatife kaymıştır (5).

Karbonhidrat metabolizması ele alındığında; glukoz turnoveri artmıştır. Öte yandan insülin sensitivitesi azalmış ve glukoz intoleransı ortaya çıkmıştır (5,53,54).

Lipit metabolizmasına bakacak olursak; yağ hücresi lipolizi artmıştır. Öte yandan lipogenezde bir azalma veya adiposit hücre ölümünde bir artış söz konusu değildir (55).

Malnütrisyonu olan kanserli hastalarda enerji tüketiminde artışın olup olmadığı konusunda çelişkiler vardır. Bazı çalışmalarda enerji tüketiminin arttığı ve belirgin kilo kaybına katkıda bulunduğu gösterilmesine rağmen (56), bazı çalışmalarda herhangi bir değişikliğin olmadığı veya minimal değişikliğin olduğu bildirilmiştir (57,58). Tümör rezeksiyonundan sonra enerji tüketiminin normale dönmesi, enerji tüketimindeki artışın tümör ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (57). Enerji tüketimindeki değişiklikler artmış adrenerjik aktivite (59) ve/veya kansere karşı sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkili gibi görünmektedir (60). Enerji tüketimindeki artış genellikle düşük olmasına rağmen, aylar süren bir süreçte vücut ağırlığında birkaç kilogram azalmayı açıklayabilir (5).

3.2.3. Humoral ve İnflamatuvar Değişiklikler

Kanser kaşeksisinde ve iştahın kaybında rol alan birçok inflamatuvar ve humoral faktör ortaya konmuştur. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, interferon-gama (IFN- γ), nöropeptit Y ve proteoglikan bunlardan birkaçıdır (61-63). Sitokinlerde artış, anormal eikosanoid üretimi, TNF aktivasyonu ile aşırı monosit ve makrofaj aktivasyonu, lenfosit işlevlerinde değişiklikler ve anormal interlökin-2 (IL-2) üretimi kaşektik hastalarda tanımlanmıştır. Bu bozukluklar katabolik durumun indüklenmesi ve sürdürülmesinde rol oynarlar (5,64). Bu sitokinler kan-beyin bariyerini geçerek beyine taşınırlar ve orada iştahı etkileyen maddelerin salınması için beyin endotel hücrelerinin lüminal yüzleri ile karşılıklı etkileşime geçerler (65). Beynin hipotalamik bölgelerinde besin alımını düzenleyen, TNF- α ve IL-1 için reseptörler mevcuttur. Hem TNF- α hem de IL-1 tarafından indüklenen anoreksi siklooksijenaz inhibitörleri ile bloke edilebilir. Bu da prostoglandin E₂ gibi bir prostoglandinin iştahın baskılanmasında direkt bir mediyatör olabileceğini düşündürmektedir (66). Benzer olarak antiinflamatuvar tedavilerin, malnütrisyonu olan kanserli hastaların tedavilerinde kullanılabileceği ve sağkalım üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir (67).

3.3. Kanser Hastalarında Beslenmenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Bu değerlendirmenin amacı malnütrisyonun nedenlerini ve ciddiyetini belirlemek, bir diyetisyen gözetiminde diyet önerilerinden yarar görebilecek hasta grubunu belirlemek, antikanser tedavilerin komplikasyonları açısından riskli olan hastaları belirlemek ve nütrisyonel desteğin etkinliğini değerlendirmektir. Beslenmenin değerlendirilmesi hastanın performans durumu ve yaşam kalitesi ile kombine edilmelidir ve böylece beslenme ile tedaviler hastanın gerçek ihtiyaçları ile uyumlu hale getirilebilir (5,68). Beslenme durumunu değerlendirmek için standardize edilmiş bir yöntem zorunludur. Kullanılacak yöntemin kullanımı kolay ve geçerliliği yüksek olmalıdır (69).

Subjektif global değerlendirme (SGA) bu yöntemlerden biridir. Destky ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu yöntem, kolay uygulanabilirliği ve sonuçlarının duyarlılığı nedeni ile yaygın kabul görmüştür (70). Destky ve arkadaşları nütrisyonel durumu değerlendirmek için objektif ölçümlerle subjektif kriterler arasında iyi bir korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Özetle bu değerlendirme hem basittir,

hem de objektif ölçümler kadar geçerli etkinliğe sahiptir. Ayrıca kanser hastalarına adapte edilmiştir (71). Öte yandan bu yöntem sadece nütrisyonel depleksyonun derecesini değerlendirir ve malnütrisyon açısından riskli olan hastaları belirler.

Diğer nütrisyonel indeksler ve skorlar basit diyet tavsiyelerine ihtiyacı olan hastalar ile acil nütrisyonel desteğe gereksinimi olan hastaları birbirinden ayırmak için önerilmektedir. Örneğin Scrinio çalışma grubu tarafından kanser hastaları için bir nütrisyonel skora geliştirilmiştir. Bu skora hastaları asemptomatik prekaşeksiden semptomatik kaşeksiye doğru 4 ana grupta sınıflandırmıştır (72).

Bu gibi anket tarzı sorular soran değerlendirme yöntemleri invaziv olmayan, ücretsiz, zaman almayan, kolay uygulanabilir yöntemlerdir ve malnütrisyon gelişmiş veya gelişme riski olan hastaları doğru bir şekilde tespit ederler.

Birkaç değişken antropometrik ölçümler, serum protein düzeyleri ve biyoimpedans gibi subjektif değerlendirmeler ile elde edilen bilgileri tamamlamak için kombine edilebilir.

Kilo kaybı nütrisyonel eksikliğin iyi bir göstergesidir. Hastalar normal veya Tablo 1’de gösterildiği üzere ılımlı malnütrisyonlu ve ciddi malnütrisyonlu olarak sınıflandırılabilir. Kilo kaybının yüzdesi ile klinik sonuçlar arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (5).

Tablo 1: Normal vücut ağırlığının yüzdesi olarak kilo kaybına göre malnütrisyonun sınıflandırılması

Zaman dilimi	İlmlı malnütrisyon	Ciddi malnütrisyon
1 hafta	%1-2	>%2
1 ay	%5	>%5
3 ay	%7.5	>%7.5
6 ay	%10	>%10

Hem kanserli hem de kanserli olmayan hastalarda albümin, transferin ve prealbümin gibi anabolik proteinler olarak adlandırılan plazma proteinleri sıklıkla beslenme durumunu değerlendirmek ve nütrisyonel desteğin etkinliğini izlemek için kullanılmaktadır (73-75). Öte yandan kanser hastalarında karşılaşılan hipervolemi, nefrotik sendrom ve hepatoselüler yetmezlik gibi bir çok klinik durum bu proteinlerin konsantrasyonlarını etkileyebilir. Transferrin ve prealbümin kısa bir

plazma yarı ömrüne sahiptirler ve son zamanlardaki nütrisyonel değişiklikleri yansıtırlar (74). Albüminin serum yarı ömrü 21 gündür. Böylesi uzun bir yarı ömür ile yeni bir kararlı durum düzeyine yaklaşık 100 günde ulaşılr. Hidrasyon durumunun stabil kaldığı kabul edilerek, albümin düzeyinde bir azalma göreceli olarak daha uzun süreli bir nütrisyonel bozukluğu yansıtır. Kanseri hastalarında hipoalbüminemi ile kötü prognoz arasında ilişki bulunmaktadır (76). Bu nütrisyonel proteinler diğer nütrisyonel risk indeksleri ile birleştirilmelidir.

Özellikle insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi biyolojik ölçümlerin malnütrisyon, sepsis ve böbrek yetmezliği gibi var olan klinik durumlarda kullanımı umut vericidir. IGF-1 düzeylerinin beslenme durumu ve nitrojen dengesi ile korele olduğu bildirilmiştir (77). Ayrıca biyoimpedans analiz gibi yeni yöntemlerde beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte bu pahalı yöntemlerin rutin kullanılmaları pek pratik görülmemektedir.

4. KANSER, İNFLAMASYON ve S TOK NLER

Günümüzde inflamasyonun tümör gelişiminde kritik bir rol oynadığı genel kabul gören bir antitedir. Hatta hayvan çalışmalarında probiyotik yoğurt ile inflamatuvar sitokinlerin azaltılmasının tümör gelişimini baskıladığı yönünde çarpıcı yayınlar bulunmaktadır (78). Her ne kadar inflamasyon ile doğrudan nedensel bir ilişki henüz gösterilemese de bir inflamatuvar mikroçevrenin tüm tümörlerin esansiyel bir bileşeni olduğu gösterilmiştir (79). Tüm tümörlerin çok az kısmına genetik mutasyonlar neden olurken, geri kalan çoğu somatik mutasyonlar ve çevresel faktörler ile ilişkilidir. Kanseri birçok nedeni ve kanser için risk faktörlerinin çoğu bazı kronik inflamasyon formları ile ilişkilidir. Kanseriilerin yaklaşık % 20'si kronik enfeksiyon ile ilişkilidir. Yaklaşık % 30'una sigara, silika ve asbest gibi inhale kimyasallar katkıda bulunurken, yaklaşık % 35'i diyetssel faktörler ve obezite ile ilişkilidir (80).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların neden olduğu inflamasyonun indüksiyonu kanseri riskini artırır (81). Öte yandan sigara içimi, içerdiği birçok kanserojen maddenin tümör oluşumunu tetikleemesinin yanı sıra, ayrıca kronik inflamasyonu tetikleyerek de bu oluşuma katkıda bulunur (82). Benzer olarak obezite IL-6 ve TNF ekspresyonunu artırarak karaciğerde inflamasyonu ve t m rigenesi tetikleyebilir (83). Yine obezite inflamasyon ve mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili olarak t m rigenesi uyabilir (84). Solid malignitelerin çoğu yaşlılarda görülür.

Yaşın ilerlemesi ile IL-6 gen ekspresyonunun arttığı (85) ve persistan deoksiribonükleik asit (DNA) hasarının hücre yaşlanması ile ilişkili inflamatuvar sitokin salgılanmasını artırdığı (86) gösterilmiştir ve inflamatuvar mekanizmalar vasıtasıyla etki gösteren tümör tetikleyicilerinin olduğu ifade edilmektedir.

Kronik inflamasyonun bazı tipleri de immün regülasyonu bozarak ve otoimmüniteyi uyarak tümör gelişimine neden olabilir. İnflamatuvar barsak hastalığında kolorektal kanser gelişme riskinin artışı buna örnek olarak verilebilir (87).

Öte yandan kronik inflamatuvar hastalıkların hepsi kanser riskini artırmaz. Örneğin psöriazis gibi bazıları bu riski azaltabilir (88).

Protümörojenik etkilerinin yanı sıra inflamasyon aynı zamanda konağın tümöre karşı bağışıklık yanıtı da etkiler. Bu özelliği ile kanser immunoterapisinde kullanılabilir (89) ve KT'ye yanıtı artırabilir (90). Öte yandan bazı vakalarda inflamasyon tedavinin yararlı etkilerini azaltabilir (91).

Kronik inflamasyon onkojenik mutasyonların ve genomik instabilitenin indüksiyonu aracılığıyla tümör gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca neoanjiyogenezi uyarak tümörün progresyonuna katkıda bulunabilir (80). Tüm solid tümörler kan desteğine ihtiyaç duyarlar. Oksijen ve besin desteğinden yoksunluk tümör çekirdeğinde nekrotik hücre ölümüne ve IL-1 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olur (92). Bu inflamatuvar yanıt neoanjiyogenezi uyarır ve ortama yeni gelen inflamatuvar ve immün hücreler tarafından üretilen ilave büyüme faktörleri ile kanser hücrelerinin yaşamasını sağlar (92,93).

Çoğu kanser türü konakta inflamasyonu tetikler. Tümörün tetiklediği bu inflamasyon mevcut tümör ile el ele gider. Bu inflamatuvar yanıt neoanjiyogenezi, tümör progresyonunu ve metastatik yayılımı artırabilir, lokal immunsupresyona neden olabilir ve genomik instabiliteyi daha da artırabilir (80).

Akciğer kanseri gibi bazı tümörler Toll benzeri reseptör 2 (TLR2) vasıtasıyla makrofajları aktive eden hücre dışı matriks bileşenlerinin aktif olarak salgılanması yoluyla inflamasyonu tetikleyebilir (94).

Cerrahi, KT ve RT günümüzde kanser tedavisindeki majör seçeneklerdir. Her üçü de doku hasarı ve kanser hücresi ölümü aracılığıyla lokal ve sistemik inflamasyonu indükleyebilir. Cerrahi enfeksiyonun veya stresin indüklediği yolakların aktivasyonuna neden olarak inflamasyonu indükler. KT ve RT ise sıklıkla hücre ölümünün proinflamatuvar bir formu olan nekroz yoluyla hücre ölümüne neden

olur (80,92). Nekrotik hücrelerden adenozin tri fosfat (ATP), nükleik asitler, ısı şok proteinleri, yüksek mobilite grup B-1 (HMGB-1), S100 kalsiyum bağlayıcı proteinler gibi proteinler ve IL-1 gibi sitokinler salınır (80) ve bu da yara iyileşmesi yanıtına benzer bir inflamatuvar olayı tetikler (95). Kanseri tedavisi aynı zamanda travma ve doku hasarına neden olarak da bir inflamatuvar yanıtı tetikler. Tedavinin indüklediği bu inflamasyonun net sonucu çelişkilidir. Bazen hızlı tümör büyümesine neden olabilen bir fonksiyon gösterebilir veya tümörün yeniden ortaya çıkmasına neden olarak tedaviye direnç neden olabilir (91,92). Öte yandan tedavinin neden olduğu inflamasyon antijen sunumunu artırabilir ve anti tümör immün yanıtın indüksiyonu ile tümör eradikasyonuna neden olabilir (90).

Baş-boyun kanserinin en sık görülen tipi olan skuamöz hücreli kanserler hayli inflamatuvar ve agresif doğadadırlar ve inflamasyonda rol alan bir dizi sitokin ve büyüme faktörünü eksprese ederler. Bu sitokin ve büyüme faktörleri nükleer faktör kappa-B (NF-kB), janus kinaz/transkripsiyonun sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü (JAK/STAT), fosfotidil-3 kinaz/Akt/memeli rapamisin hedefi (PI3K/Akt/mTOR) gibi sinyal iletim yollarını aktive ederler (96). Son zamanlarda bu yolların blokajının bu kanserin tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmektedir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi sitokinler ve büyüme faktörlerinin düzeylerindeki değişiklikler baş-boyun skuamöz hücreli kanseri dahil olmak üzere bir çok kanserde tümörögenizde majör bir rol oynarlar. IL-1, IL-6, interlökin-8 (IL-8), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi bir dizi faktör baş-boyun kanserli hastaların tümör örnekleri ve serumlarının yanı sıra, baş-boyun skuamöz hücreli kanseri hücre kültürlerinde de bulunurlar (97-101). Sitokin ve büyüme faktörü düzeylerinde azalma tedaviye iyi yanıt ile ilişkili iken, bunların düzeylerinde artış kanser progresyonu ve nüks ile ilişkilidir (100). Bu faktörlerin serum düzeylerinde longitudinal bir artış KT ve RT alan lokal ileri orofaringeal skuamöz hücreli kanserli hastalarda azalmış sağkalım ile ilişkilidir (100). Örneğin bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8 akciğer kanseri hücrelerinde bir otokrin ve/veya parakrin büyüme faktörü gibi davranarak mitojenik etki gösterebilir (102). Ayrıca IL-6 baş-boyun kanserli hastalarda nüks ve sağ kalımı predikte eder ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir (103).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Aralık 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi gören yeni tanı alan non-metastatik baş-boyun kanserli 51 hastada yapıldı. Hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan 20 birey çalışmaya alındı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı (Etik Kurul karar numarası: 2008/520). Çalışmada lokal etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje numarası: B-664).

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. Ağır hastalık durumu (ciddi kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi) olan hastalar,
3. Son iki hafta içerisinde geçirilmiş sepsis gibi şiddetli enfeksiyon varlığı olan hastalar,
4. RT için tıbben uygun olmayan hastalar,
5. Öyküsünde başka bir malignite öyküsü olan hastalar,
6. Daha önce RT alma öyküsü olan hastalar,
7. Özgeçmişinde depresyon veya diğer psikiyatrik bozukluk tanısı almış olanlar ve/veya antideprasan ilaç kullanımı olan hastalar,
8. Sistemik vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı, bağ dokusu hastalığı gibi

inflamatuvar hasara neden olan hastalık öyküsü olan hastalar,

9. Çalışmaya katılmak için onay vermeyen hastalar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma öncesi hastalara ve kontrol bireylerine yüz yüze görüşme yapılarak çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için izin alındı. RT öncesi tüm değerlendirmeler tedavi başlamadan önceki gün yapıldı. RT sonrası değerlendirmeler de RT tedavisi bittikten sonraki gün yapıldı. Hastaların kanser yerleşim bölgesi, hastalığın evresi, patoloji bulguları gibi baş-boyun kanseri ile ilgili klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastalarla görüşülerek hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ailede kanser öyküsü gibi demografik verileri ile Diabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Koroner Arter Hastalığı (KAH) gibi eş zamanlı hastalık açısından klinik ve laboratuvar bulguları da kaydedildi. Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildi. Vücut ağırlığı ve boy uzunlukları ölçüldü. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans değerlendirmesi yapıldı (Ek 1).

Hem obezitenin hem de protein enerji malnütrisyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir parametre olan vücut kitle indeksi (VKİ) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır;

$$\text{VKİ: ağırlık (kg)/boy}^2 \text{ (m)}$$

Subjektif Global Değerlendirme

Anamnez bölümünde son altı ay ve iki hafta içinde vücut ağırlığında olan değişiklikler, diyetle değişiklik, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal gibi gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite, metabolik stres oluşturan ek hastalık varlığı sorgulandı. Fizik muayenede ise cilt altı yağ dokusu kaybı, klavikula, omuz, skapula, diz çıkıntı ve biçimi, temporal, interosseus, kuadriseps ve deltoid kaslarda hacim ve tonus bakılarak kas kaybı değerlendirildi (70) (Ek 2).

Hastalar beslenme durumu açısından üç gruba ayrıldı:

A: iyi beslenme

B: orta dereceli beslenme

C: kötü beslenme

Malnütrisyonun Tanımı

RT süresince meydana gelen kilo kaybının, RT öncesi ölçülen vücut ağırlığına oranı kilo kaybı yüzdesi olarak tanımlandı. Bu oran %5 veya daha üstünde ise malnütrisyon olarak tanımlandı.

Psikiyatrik Muayene ve Psikometrik testler

Hastaların psikiyatrik muayeneleri ve psikometrik testler, aynı psikiyatrist tarafından, hem RT başlanmadan önce hem de RT tamamlandıktan sonra yapıldı. Psikiyatrik hastalığın tanısı DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition) (104) ölçütleri kullanılarak, klinik görüşme yapılarak konuldu. Psikolojik bozukluğun derecesini ölçmek için psikometrik test olan Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) kullanıldı (105). Bu testin Türkçe'ye uyarlamasının güvenilirliği ve doğruluğu Akdemir ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (106) (Ek 3).

RT'ye başlamadan önce yapılan ilk psikiyatrik muayenede psikiyatrik bozukluk tanısı alan hastalara uygun tedaviler başlandı. Ancak psikiyatrik bozukluk için tedavi başlanan hastalar tedavilerini düzenli kullanmadı. Bundan dolayı bu hastalarda psikiyatrik bozukluk için ilaç kullanımının etkileri değerlendirilemedi.

Biyokimyasal Değerlendirmeler

Hastalardan kan örnekleri RT'ye başlamadan önce ve RT tamamlandıktan sonra alındı. Hastaların laboratuvar bilgileri olarak serum kreatinin, alkalen fosfataz, glukoz, total protein, albümin, LDH düzeyleri, serum lipidleri, ferritin, yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP), tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) tayini için rutin kontrolleri sırasındaki değerleri kullanıldı. İnterlökin 1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α ve prealbümin düzeylerinin tespiti için alınan kan örnekleri 4000 rpm'de (dakikada devir hızı) 8 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve bu serumlar oda ısısında bekletilmeden -80 ⁰C'de çalışılacağı güne kadar saklandı. Tüm serumlar aynı anda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Seroloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Prealbümin nefelometrik yöntem ile (Dade Behring, USA); IL-1 β , IL-6 ve TNF- α (BioSource, Belgium) ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışıldı. ELISA için yıkama cihazı Biotec ELX-50 ve spektrometri (okuma cihazı) Biotec ELX-800 kullanıldı.

Radyoterapi Uygulaması

Hastalar 6-MV linear akselatör (Varian CDX 2300) ile ışınıldı. Primer tümör ve direne eden lenfatikler paralel karşılıklı alanlar ile, supraklavikular ve alt boyun lenf bezleri ise anterior alan ile ışınıldı. RT konvansiyonel fraksiyonasyon ile 1.8-2.0 Gray/gün (Gy/gün), haftanın 5 günü uygulandı. Total radyasyon dozu medyan 70 Gy (50-70 Gy) idi. Lateral alan dozları spinal korda aşırı dozdan kaçınmak için 46 Gy’de spinal kord koruması yapıldı.

Kemoterapi

KT endikasyonu olan hastalarda RT ile eşzamanlı olarak sisplatin 50 mg/hafta verildi.

Toksisite Değerlendirmesi

RT tedavisine bağlı bulantı, mukozit, radyodermatit, yutma güçlüğü ve nötropeni gibi toksisite gelişimi Amerikan Ulusal Kanser Kurumu genel toksisite ölçütleri (NCI-CTC) versiyon 2.0’ ye göre haftada bir kez değerlendirildi (107) (EK 4). Ciddi bulantı, ciddi radyodermatit, ciddi mukozit ve ciddi yutma güçlüğü sırasıyla RT sırasında gelişen grade 3 veya grade 4 bulantı, radyodermatit, mukozit ve yutma güçlüğü olarak tanımlandı.

Kontrol Grubunun Değerlendirilmesi

Kontrol grubuna alınan bireylerin de demografik ve klinik bulguları kaydedildi. Psikiyatrik muayene yapıldı ve HAM-D testi uygulandı. SGD yapıldı. Aynı gün biyokimyasal değerlendirmeler için kan örnekleri alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistics Programme for Social Science) 15.0 software istatistik programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak gösterildi. Sayısal olmayan (kategorize edilebilen) veriler yüzde (%) olarak verildi.

İki grup arasındaki karşılaştırmalar; normal dağılımın olduğu sayısal veriler de Student-t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal

verilerde Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal olmayan verilerin karşılaştırılması ise ki-kare (χ^2) testi veya Fisher'in kesin ki kare testi kullanılarak yapıldı.

Hasta grubunda RT uygulanmadan önceki dönemdeki veriler ile RT uygulaması tamamlandıktan sonraki dönemdeki verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması ise, normal dağılıma uyan sayısal veriler için eşleştirilmiş (paired) t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizi de Wilcoxon testi ile yapıldı. Sayısal olmayan veriler ise Mc Nemar testi kullanılarak analiz edildi.

Korelasyon analizi, parametrik veriler için Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Parametrik olmayan veriler de ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık, p değerinin 0.05'den küçük olması olarak tanımlandı.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 2’de görülmektedir. Elli bir hastanın ortalama yaşı 57.6 ± 11.2 yıldır. Hastaların 46 tanesi (% 90.2) erkek, kalanı kadındır. Hastaların biri hariç hepsi evliydi ve hepsi ailesi ile birlikte yaşıyordu. RT hastaların 32 (% 62.8) tanesinde küratif amaçlı verilirken, 19 (% 37.2) tanesinde adjuvan amaçlı verildi. Sekiz (% 15.7) hastada ailede kanser öyküsü mevcuttu. Sigara ve alkol kullanım öyküsü sırasıyla 44 (% 86.3) ve 13 (% 25.5) hastada mevcuttu. Otuz iki (% 62.7) hasta RT ile eşzamanlı olarak KT alırken, 1 hasta KT tedavisini yarıda bıraktı. Hastaların geri kalanı ise eşzamanlı KT almadı. Evreleme açısından bakıldığında ise hastaların çoğu evre IV ve evre III idi. Tümör patolojisi hastaların çoğunda skuamöz hücreli karsinomdu.

Çalışmaya alınan hastaların baş-boyun kanserinin yerleşim yeri 27 hastada larinks, 11 hastada nazofarinks, 5 hastada parotis, 2 hastada hipofarinks, 2 hastada dudak, birer hastada oral kavite, maksiler sinüs, cilt kanseri + boyun metastazı idi. Bir hastada ise kanserin primeri bilinmiyordu.

Hasta grubunda 36 hastanın eşzamanlı bir hastalık hikayesi yoktu. Geri kalan 15 hastanın eşzamanlı bir hastalığı mevcuttu. Dört hastada HT, ikişer hastada DM ve KAH vardı. Bir hastada DM + HT, 1 hastada DM + kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), 1 hastada HT + KAH mevcuttu. Yine birer hastada KOA, beningn prostat hipertrofisi ve hepatit B virüsü taşıyıcılığı vardı. Kontrol grubu ise daha önce de belirtildiği üzere sağlıklı bireylerden oluşuyordu.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	
Yaş (yıl)	57.6 ± 11.2
Cinsiyet	
Erkek/Kadın (%)	46 (90.2)/5 (9.8)
Evlilik durumu	
Evli (%)	50 (98)
Boşanmış/Dul (%)	1 (2)
Radyoterapi	
Küratif (%)	32 (62.8)
Adjuvan (%)	19 (37.2)
Ailede kanser öyküsü (%)	8 (15.7)
Alkol kullanım öyküsü (%)	13 (25.5)
Sigara kullanım öyküsü (%)	44 (86.3)
Evre (%)	
I	4 (7.8)
II	5 (9.8)
III	13 (25.5)
IV	29 (56.9)
Patoloji (%)	
Skuamoz hücreli	46 (90.2)
Nonskuamoz hücreli	5 (9.8)
Eşzamanlı KT (%)	
Var	32 (62.7)
Yok	18 (35.3)
Yarıda bırakmış	1 (2.0)

Tablo 3 hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar verileri ile HAM-D skorlarının karşılaştırılmasını göstermektedir. Hasta grubunda ortalama yaş, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Kontrol grubunda erkek ve kadın oranları göreceli olarak birbirine benzerken, hasta grubunda erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından önemli derecede fazlaydı. Trombosit sayısı hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ama her iki grupta da normal aralıkta idi. HAM-D skoru hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ama HDL düzeyi hasta grubunda daha düşüktü. Tablo 4’de de gösterildiği üzere, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bununla beraber, istatistiksel anlamlılık olmasa da, sayılan son iki lipit düzeyi hasta grubunda göreceli olarak daha yüksekti. Hasta ve

kontrol grupları arasında serum kreatinin, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz (LDH) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3: Hasta (RT öncesi) ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar verileri ile HAM-D skorlarının karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu (n:51)	Kontrol grubu (n: 20)	P
Yaş	57.6 ± 11.2	34.3 ± 6.0	<0.001
Cinsiyet			
Erkek (%)/Kadın (%)	46 (%90.2)/5 (%9.8)	9 (%45.0)/11 (%55)	<0.001
Serum kreatinin (mg/dL)	0.95 ± 0.16	0.97 ± 0.15	0.665
Alkalen fosfataz (IU/L)	79 ± 23	71 ± 33	0.218
HDL kolesterol (mg/dL)	44.2 ± 8.6	50.6 ± 12.8	0.052
LDL kolesterol (mg/dL)	134.4 ± 32.8	112.2 ± 23.5	0.003
LDH (IU/L)	214 ± 54	188 ± 36	0.055
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	270 ± 97	222 ± 43	0.035
HAM-D skoru	4 (0-26)	1 (0-8)	0.004

Tablo 4 hasta ve kontrol gruplarının beslenme parametrelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Serum albümin, prealbümin düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Buna karşılık serum glukoz değeri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum olasılıkla hasta grubunda kansere eşlik eden DM varlığı ile açıklanabilir. Hasta grubunda 4 hasta diyabetikti. Buna karşılık kontrol grubunda tüm bireyler sağlıklı kişilerdi. Öte yandan total protein, total kolesterol, trigliserid, hemoglobin, VKİ ve SGD skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4: Hasta (RT öncesi) ve kontrol gruplarının beslenme parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu (n:51)	Kontrol grubu (n: 20)	P
Total protein (g/dL)	7.36 ± 0.60	7.52 ± 0.45	0.246
Albümin (g/dL)	3.96 ± 0.40	4.45 ± 0.30	<0.001
Prealbümin (mg/dL)	26 ± 6	32 ± 8	0.004
Total kolesterol (mg/dL)	211 ± 42	191 ± 30	0.054
Trigliserid (mg/dL)	139 (53-499)	124 (62-344)	0.655
Glukoz (mg/dL)	89 (61-202)	77 (63-95)	0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 2.1	13.9 ± 1.6	0.407
VKİ (kg/m ²)	25.1 ± 4.1	25.4 ± 4.1	0.812
SGD skoru	A:46 (%90.2) B: 5 (%9.8)	A: 20 (%100)	0.180

Tablo 5 hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Beyaz küre sayısı, serum ferritin düzeyi, ESH ve TNF- α düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β ve IL-6 düzeyleri açısından hasta grubu

ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer olarak her iki grup arasında hsCRP açısından da anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu (n:51)	Kontrol grubu (n: 20)	P
Beyaz küre sayısı ($\times 10^9/L$)	7.66 $\pm$ 2.50	6.09 $\pm$ 1.60	0.011
Ferritin (ng/mL)	136 (1-950)	32 (4-291)	<0.001
ESH (mm/saat)	32 (4-117)	22 (2-49)	0.011
hsCRP (mg/dL)	3.98 (3.08-95.00)	3.22 (3.22-9.69)	0.338
IL-1 β (pg/mL)	0 (0-7.7)	0 (0-9)	0.137
IL-6 (pg/mL)	2 (0-90)	0.25 (0-5)	0.202
TNF- α (pg/mL)	3 (0-13)	1.9 (0.3-5.7)	0.001

Tablo 6 hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Hasta grubunda RT sonrası dönemde ferritin, ESH, hsCRP ve IL-6 düzeyleri RT öncesi döneme kıyasla anlamlı bir şekilde artmıştı. Öte yandan beyaz küre sayısı RT sonrası dönemde anlamlı bir şekilde azalmıştı. Buna karşılık IL-1 β ve TNF- α düzeyleri açısından iki dönem arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 6: Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

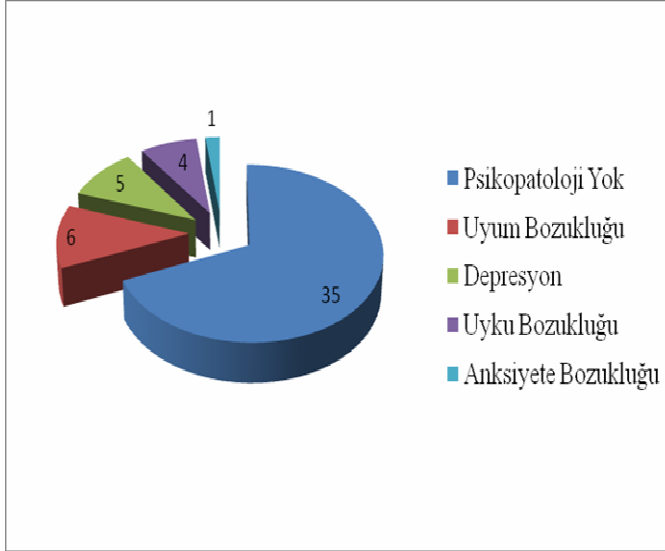
Parametre	RT öncesi	RT sonrası	P
Beyaz küre sayısı ($\times 10^9/L$)	7.66 $\pm$ 2.50	4.38 $\pm$ 2.09	<0.001
Ferritin (ng/mL)	136 (1-950)	262 (6-1010)	<0.001
ESH (mm/saat)	32 (4-117)	64 (5-108)	0.005
hsCRP (mg/dL)	3.98 (3.08-95.00)	10.50 (3.08-168.00)	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	0 (0-7.7)	0 (0-6.0)	0.582
IL-6 (pg/mL)	2 (0-90)	16 (0-180)	<0.001
TNF- α (pg/mL)	3 (0-13)	2.9 (0-42)	0.221

Tablo 7 hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası dönemlerdeki HAM-D skorlarının karşılaştırılmasını göstermektedir. HAM-D skoru RT sonrası dönemde artmış olmasına rağmen, bu yükselme istatistiksel olarak anlamlılık taşımıyordu.

Tablo 7: Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası dönemlerdeki HAM-D skorlarının karşılaştırılması

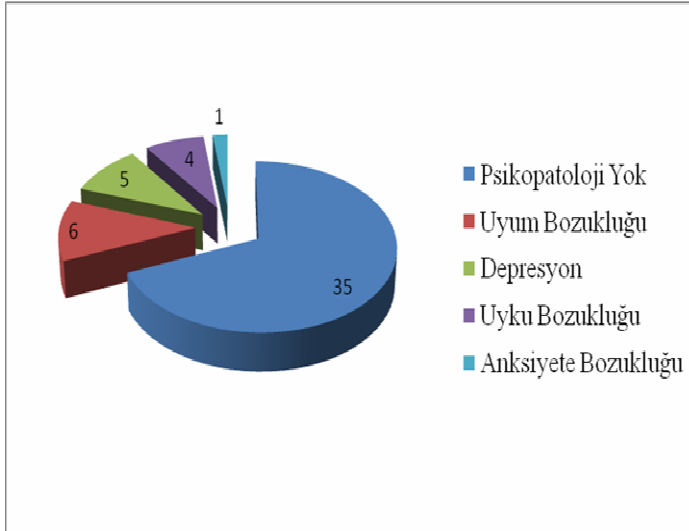
Parametre	RT öncesi dönem	RT sonrası dönem	P
HAM-D skoru	4 (0-26)	7 (0-24)	0.108

Şekil 1 RT öncesi dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozuklukları göstermektedir. Hastaların 14 (% 27.5) tanesinde bir psikiyatrik bozukluk saptandı. Uyum bozukluğu ve depresyon ise en sık görülen sorundu.



Şekil 1: RT öncesi dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar

Şekil 2 RT sonrası dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozuklukları göstermektedir. Hastaların 16 (% 31.4) tanesinde bir psiyatrik bozukluk söz konusuydu. Uyum bozukluğu ve depresyon yine en sık görülen sorundu.



Şekil 2: RT sonrası dönemde hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar

RT öncesi dönem ve RT sonrası dönem psikiyatrik bozukluk açısından karşılaştırıldığında, her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.721$).

Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası beslenme parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8’de görülmektedir. Total protein, albümin, prealbümin, trigliserid ve hemoglobin düzeyleri ile VKİ RT sonrası dönemde, RT öncesi döneme kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı. SGD skoru açısından bakıldığında ise iki dönem arasında anlamlı bir fark gözlemlendi. RT sonrası dönemde SGD skoru ciddi olarak bozulmuştu. Öte yandan total kolesterol ve glukoz düzeyleri açısından iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası beslenme parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	RT öncesi	RT sonrası	P
Total protein (g/dL)	7.36 ± 0.60	7.11 ± 0.57	0.014
Albümin (g/dL)	3.96 ± 0.40	3.79 ± 0.38	0.002
Prealbümin (mg/dL)	26 ± 6	19 ± 6	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	211 ± 42	203 ± 48	0.085
Trigliserid (mg/dL)	139 (53-499)	115 (49-392)	0.001
Glukoz (mg/dL)	89 (61-202)	92 (54-166)	0.162
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 2.1	12.8 ± 2.2	0.003
VKİ (kg/m ²)	25.1 ± 4.1	22.9 ± 3.8	<0.001
SGD skoru	A: 46 (%90.2) B: 5 (%9.8)	A: 8(%15.7) B: 34 (%66.7) C: 9 (%17.6)	<0.001

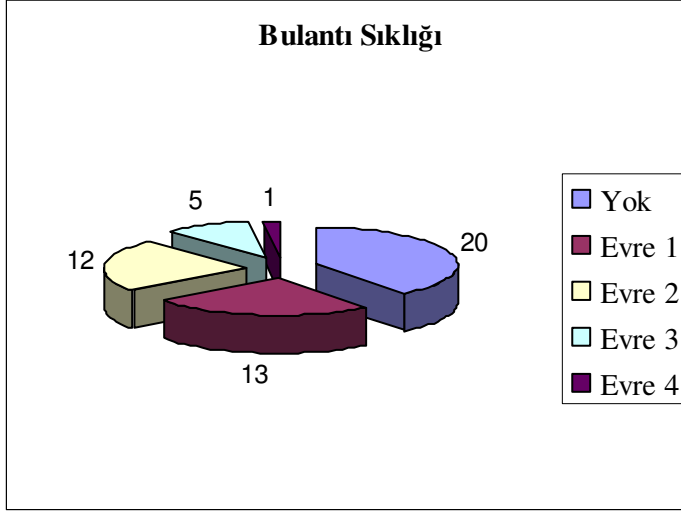
Tablo 9: Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	RT öncesi	RT sonrası	P
Serum kreatinin (mg/dL)	0.95 ± 0.16	1.01 ± 0.21	0.005
Alkalen fosfataz (IU/L)	79 ± 23	68 ± 19	<0.001
HDL kolesterol (mg/dL)	44.2 ± 8.6	41.0 ± 9.7	0.013
LDL kolesterol (mg/dL)	134.4 ± 32.8	137.6 ± 42.3	0.363
LDH (IU/L)	214 ± 54	183 ± 52	0.002
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	270 ± 97	221 ± 88	0.002
ECOG skoru	1 (0-2)	2 (0-3)	<0.001

Tablo 9 hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Serum alkalen fosfataz, HDL kolesterol, LDH, trombosit sayısı RT sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı. Serum kreatinin düzeyi ve ECOG skoru RT sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı. Öte yandan LDL kolesterol açısından her iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı.

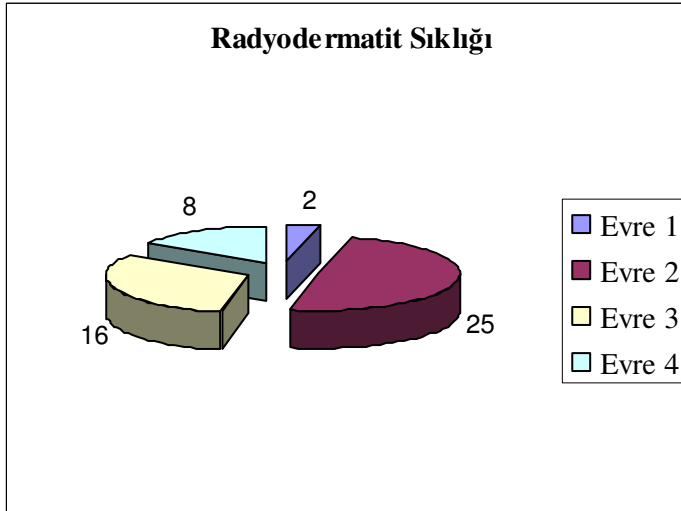
RT süresince hastalarda RT ile ilişkili gelişen toksisiteler Şekil 3, 4, 5 ve 6’da gösterilmiştir.

Şekil 3 RT esnasında gelişen bulantı sıklığını göstermektedir. Hastaların önemli bir kısmında bulantı gelişmezken, bulantı gelişen hastaların çoğunda bulantının şiddeti evre 1 ve evre 2 idi.



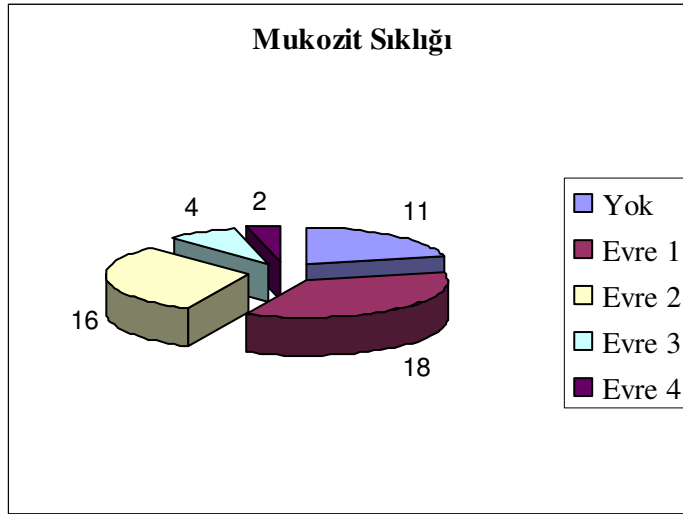
Şekil 3: RT sırasında hastalarda görülen bulantı sıklığı

Şekil 4’te de görüldüğü üzere hastaların hepsinde radyodermatit gelişti. Gelişen bu komplikasyonun çoğu evre 2 ve evre 3 idi.



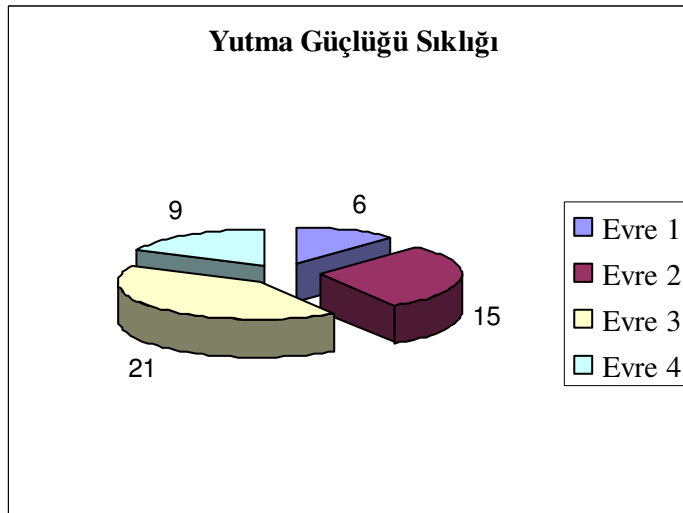
Şekil 4: RT sırasında hastalarda görülen radyodermatit sıklığı

Şekil 5 hastalarda RT sırasında gelişen mukozit sıklığını göstermektedir. Hastaların çoğunda bu komplikasyon gelişirken, çoğunluğu evre 1 ve evre 2 idi.



Şekil 5: RT sırasında hastalarda görülen mukozit sıklığı

Şekil 6’da görüldüğü üzere hastaların hepsinde RT sırasında yutma güçlüğü gelişti. Gelişen yutma güçlüğüünün çoğu evre 3 ve evre 2 idi. Öte yandan RT sırasında sadece bir hastada grade 4 nötropeni gelişti.



Şekil 6: RT sırasında hastalarda görülen yutma güçlüğü sıklığı

Tablo 10 psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Her iki dönemde de HAMD skoru psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. RT öncesi dönemde ECOG skoru psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda olmayan hastalardan anlamlı olarak daha kötü

iken, RT sonrası dönemde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki dönemde de yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ve ailede kanser öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca tabloda gösterilmemesine rağmen, kanser yerleşim bölgesi, kanser evresi, kansere eşlik eden hastalık açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 10: Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	RT öncesi dönem			RT sonrası dönem		
	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 14)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 37)	P	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 16)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 35)	P
Yaş	61.8 ± 10.1	56.1 ± 11.3	0.102	60.6 ± 10.1	56.3 ± 11.5	0.207
Cinsiyet			0.421			0.505
Erkek(%) / Kadın(%)	12 (85.7) / 2 (14.3)	34 (91.9) / 3 (8.1)		14 (87.5) / 2 (12.5)	32 (91.4) / 3 (8.6)	
Sigara kullanımı (%)	12 (85.7)	32 (86.5)	0.630	14 (87.5)	30 (85.7)	0.619
Alkol kullanımı (%)	4 (28.6)	9 (24.3)	0.508	6 (37.5)	7 (20.0)	0.162
Ailede kanser öyküsü (%)	2 (14.3)	6 (16.2)	0.619	2 (12.5)	6 (17.1)	0.512
ECOG skoru	0: 4 (%28.6) 1: 8 (%57.1) 2: 2 (%14.3)	0: 18 (%48.6) 1: 19 (51.4) 2: 0 (0)	0.043	0: 0 1: 4 (%25) 2: 8 (%50) 3: 4 (%25)	0: 1 (%2.9) 1: 9 (%25.7) 2: 22 (%62.9) 3: 3 (%8.6)	0.403
HAMD skoru	16 (3-26)	2 (0-10)	<0.001	10.5 (5-24)	7 (0-12)	0.003

Tablo 11’de psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların beslenme parametrelerinin karşılaştırılması görülmektedir. RT öncesi dönemde prealbümin ve total kolesterol düzeyleri ile SGD skoru psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü. RT öncesi dönemde iki grup arasında total protein, albümin, trigliserid, glukoz ve hemoglobin düzeyleri ile kilo kaybı yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RT sonrası dönemde de total kolesterol düzeyi dışında iki grup arasında beslenme parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sadece total kolesterol düzeyi psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü.

Tablo 11: Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların beslenme parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	RT öncesi dönem			RT sonrası dönem		
	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 14)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 37)	P	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 16)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 35)	P
Total protein (g/dL)	7.33 ± 0.57	7.36 ± 0.62	0.869	6.97 ± 0.52	7.16 ± 0.58	0.207
Albümin (g/dL)	3.82 ± 0.32	4.02 ± 0.42	0.137	3.74 ± 0.42	3.80 ± 0.36	0.590
Prealbumin (mg/dL)	22 ± 7	28 ± 6	0.008	17 ± 5	19 ± 6	0.375
Total kolesterol (mg/dL)	185 ± 37	221 ± 39	0.005	172 ± 38	218 ± 46	0.001
Trigliserid (mg/dL)	114 (76-258)	142 (53-385)	0.221	109 (49-175)	115 (60-392)	0.475
Glukoz (mg/dL)	89 (61-202)	90 (64-152)	0.983	88 (54-166)	94 (67-166)	0.340
Hemoglobin (g/dL)	13.0 ± 2.4	13.7 ± 2.0	0.254	12.9 ± 2.1	12.8 ± 2.2	0.901
Kilo kaybı yüzdesi (%)	10.9 (0-27.7)	7.8 ([18.3])	0.166	8.0 (0-27.7)	8.4 ([18.3])	0.465
SGD skoru	A: 10 (%71.4) B: 4 (%28.6)	A: 36 (%97.3) B: 1 (%2.7)	0.017	A: 2 (%12.5) B: 10 (%50) C: 4 (%25)	A: 6 (%17.1) B: 24 (%68.6) C: 5 (%14.3)	0.629

Tablo 12 psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılmasını gösterir. Her iki dönemde de iki grup arasında inflamasyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12: Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	RT öncesi dönem			RT sonrası dönem		
	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 14)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 37)	P	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 16)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 35)	P
Beyaz küre sayısı (x 10 ⁹ /L)	7.58 ± 2.80	7.69 ± 2.41	0.892	4.79 ± 2.74	4.19 ± 1.72	0.354
Ferritin (ng/mL)	97 (8-401)	140 (1-1010)	0.726	265 (6-829)	261 (23-1010)	0.819
ESH (mm/saat)	40 (11-117)	23 (4-114)	0.136	63 (5-101)	64 (10-108)	0.650
hsCRP (mg/dL)	4.84 (3.08-21.1)	3.24 (3.08-95)	0.438	13.9 (3.08-43.4)	8.27 (3.08-168.0)	0.557
IL-1β (pg/mL)	0 (0-7.7)	0 (0-2.5)	0.172	0 (0-3.7)	0 (0-6.0)	0.598
IL-6 (pg/mL)	3.25 (0-13)	0 (0-90)	0.551	16 (0-47)	17.5 (0-180)	0.699
TNF-α (pg/mL)	2.9 (0-7)	3 (0-13)	0.665	2.75 (0-32)	2.90(0-42)	0.847

Tablo 13: Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırılması

Özellik	RT öncesi dönem			RT sonrası dönem		
	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 14)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 37)	P	Psikiyatrik bozukluğu olan (n: 16)	Psikiyatrik bozukluğu olmayan (n: 35)	P
Ciddi bulantı (%)	2 (14.3)	4 (10.8)	0.532	1 (6.3)	5 (14.3)	0.379
Ciddi radyodermatit (%)	6 (42.9)	18 (48.6)	0.479	6 (37.5)	18 (51.4)	0.268
Ciddi mukozit (%)	1 (7.1)	5 (13.5)	0.468	1 (6.3)	5 (14.3)	0.379
Ciddi yutma güçlüğü (%)	9 (64.3)	21 (56.8)	0.437	10 (62.5)	20 (57.1)	0.481

Tablo 13'te psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırılması görülmektedir. Her iki dönemde de iki grup arasında toksisite açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 14: Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması*

Özellik	Malnütrisyonu olmayan (n: 18)	Malnütrisyonu olan (n: 33)	P
Yaş	57.4 ± 10.0	57.8 ± 11.9	0.912
Cinsiyet			0.101
Erkek (%) / Kadın (%)	18 (100) / 0 (0)	28 (84.8) / 5 (15.2)	
Sigara kullanımı (%)	17 (94.4)	27 (81.8)	0.209
Alkol kullanımı (%)	4 (22.2)	9 (27.3)	0.483
Ailede kanser öyküsü varlığı (%)	2 (11.1)	6 (18.2)	0.409
ECOG önce	0: 8 (%44.4)	0: 14 (%42.4)	0.884
	1: 9 (%50.0)	1: 18 (54.5)	
	2: 1 (%5.6)	2: 1 (3.0)	
ECOG sonra	0: 0 (%0)	0: 1 (%3.0)	0.024
	1: 9 (%50.0)	1: 4 (%12.1)	
	2: 8 (%44.4)	2: 22 (%66.7)	
	3: 1 (%5.6)	3: 6 (%18.2)	
Eşzamanlı KT kullanımı (%)	5 (27.8)	27 (81.8)	<0.001
RT dozu	6422 ± 483	6715 ± 515	0.053

* Önce ile RT başlanmadan önceki dönemdeki veriler, sonra ile ise RT bittikten sonraki dönemdeki veriler kastedilmiştir.

RT sonrası dönemde 33 (% 64.7) hastada malnütrisyon gelişti. Tablo 14'te hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması görülmektedir. Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ve ailede kanser öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ECOG skorları açısından bakıldığında ise RT öncesi dönemdeki skor açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken,

bu skor RT sonrası dönemde malnütrisyon gelişen hastalarda, malnütrisyon gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kötü saptandı. Malnütrisyon gelişen hastalarda eşzamanlı KT uygulaması, malnütrisyon gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sıkı. Ayrıca uygulanan RT dozu, her ne kadar aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık taşıyacak boyutta olmasa bile, malnütrisyon gelişen hastalarda malnütrisyon gelişmeyen hastalardan daha yüksekti. Tabloda gösterilmemiş olsa da malnütrisyon gelişen hastalar ile malnütrisyon gelişmeyen hastalar arasında baş-boyun kanseri yerleşim bölgesi, tümör evrelemesi ve kansere eşlik eden ek hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 15 hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların RT sonrası dönemdeki beslenme parametrelerinin karşılaştırılmasını gösterir. Serum prealbümin ve hemoglobin düzeyleri ile SGD skoru malnütrisyon gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak düşük saptandı. Benzer olarak, her ne kadar aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık taşıyacak boyutta olmasa bile, total protein, albümin, total kolesterol, trigliserid ve glukoz düzeyleri gibi beslenme parametreleri malnütrisyon gelişen hastalarda gelişmeyen hastalardan daha düşük saptandı.

Tablo 15: Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların RT sonrası dönemdeki beslenme parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Malnütrisyonu olmayan (n: 18)	Malnütrisyonu olan (n: 33)	P
Total protein (g/dL)	7.31 $\pm$ 0.68	7.00 $\pm$ 0.48	0.063
Albümin (g/dL)	3.92 $\pm$ 0.40	3.71 $\pm$ 0.35	0.063
Prealbümin (g/dL)	22 $\pm$ 5	17 $\pm$ 5	0.004
Total kolesterol (mg/dL)	211 $\pm$ 42	199 $\pm$ 51	0.399
Trigliserid (mg/dL)	118 (60-392)	115 (49-385)	0.585
Glukoz (mg/dL)	95 (56-146)	90 (54-166)	0.782
Hemoglobin (g/dL)	13.8 $\pm$ 2.3	12.2 $\pm$ 1.9	0.011
SGD skoru	A: 7 (%38.9) B: 10 (%55.6) C: 1 (%5.6)	A: 1 (%3.0) B: 24 (%72.7) C: 8 (%24.2)	0.002

Tablo 16 hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırılmasını göstermektedir. Malnütrisyon gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ciddi yutma güçlüğünün olduğu gözlemlendi.

Benzer olarak, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık taşıyacak boyutta olmasa bile, ciddi bulantı, ciddi radyodermatit ve ciddi mukozit gibi RT ile ilişkili toksisiteler malnütrisyon gelişen hastalarda gelişmeyen hastalardan daha sık gözlemlendi.

Tablo 16: Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon olan hastalar ile olmayan hastaların RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırılması

Özellik	Malnütrisyonu olmayan (n: 18)	Malnütrisyonu olan (n: 33)	P
Ciddi bulantı varlığı (%)	1 (5.6)	5 (15.2)	0.299
Ciddi radyodermatit varlığı (%)	6 (33.3)	18 (54.5)	0.123
Ciddi mukozit varlığı (%)	0 (0)	6 (18.2)	0.061
Ciddi yutma güçlüğü varlığı (%)	4 (22.2)	26 (78.8)	<0.001

Tablo 17’de hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması görülmektedir. Beyaz küre sayısı malnütrisyon gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu. ESH malnütrisyon gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ferritin, hsCRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeyleri malnütrisyon gelişen hastalarda, malnütrisyon gelişmeyen hastalara kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 17: Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Malnütrisyonu olmayan (n: 18)	Malnütrisyonu olan (n: 33)	P
Beyaz küre sayısı ($\times 10^9/L$)	5.78 $\pm$ 2.48	3.62 $\pm$ 1.36	<0.001
Ferritin (ng/mL)	246 (6-524)	326 (17-1010)	0.138
ESH (mm/saat)	49 (5-105)	70.5 (7-108)	0.032
hsCRP (mg/dL)	6.37 (3.08-168)	18.5 (3.08-108)	0.138
IL-1 β (pg/mL)	0 (0-6)	0 (0-3.7)	0.232
IL-6 (pg/mL)	8.75 (0-180)	17.5 (0-44)	0.300
TNF- α (pg/mL)	2.55 (1-42)	3 (0-32)	0.364

Tablo 18: Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların depresyon skorlarının karşılaştırılması*

	Malnütrisyonu olmayan (n: 18)	Malnütrisyonu olan (n: 33)	P
HAM-D skoru önce	5 (0-22)	3 (0-26)	0.599
HAM-D skoru sonra	6 (0-12)	9 (0-24)	0.013
Psikiyatrik bozukluk varlığı (%)	3 (16.7)	11 (33.3)	0.173

* Önce ile RT başlanmadan önceki dönemdeki veriler, sonra ile ise RT bittikten sonraki dönemdeki veriler kastedilmiştir.

Tablo 18’de hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların depresyon skorlarının karşılaştırılması görülmektedir. Malnütrisyon gelişen hastaların RT sonrası HAM-D skoru, malnütrisyon gelişmeyen hastalardan anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. Öte yandan RT öncesi bu iki grubun HAM-D skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Psikiyatrik bozukluk malnütrisyonu olan hastalarda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Malnütrisyonun ölçüsü olarak tanımlanan kilo kaybı yüzdesi ile RT sonrası HAM-D skoru (r: 0.327, p: 0.019), ferritin (r: 0.379, p: 0.009), ESH (r: 0.348, p: 0.019), SGD skoru (r: 0.621, p <0.001), ECOG skoru (r: 0.515, p <0.001), RT dozu (r: 0.283, p: 0.044), RT sırasında ciddi radyodermatit gelişimi (r: 0.287, p: 0.041), ciddi mukozit gelişimi (r: 0.281, p: 0.045), ciddi yutma güçlüğü gelişimi (r: 0.662, p <0.001) ve eşzamanlı KT uygulanması (r: 0.535, p <0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Öte yandan kilo kaybı yüzdesi ile RT sonrası prealbümin (r: -0.430, p: 0.002) ve beyaz küre sayısı (r: -0.374, p: 0.007) arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Buna karşılık kilo kaybı yüzdesi ile IL-1 β , IL-6, TNF- α ve hsCRP gibi inflamasyon parametreleri; total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, glukoz ve hemoglobin gibi beslenme parametreleri; yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, kanser evresi ve eşzamanlı hastalık varlığı gibi demografik ve klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p >0.05).

RT sonrası dönemde değerlendirilen HAM-D skoru ile kilo kaybı yüzdesi (r: 0.327, p: 0.019), SGD skoru (r: 0.299, p: 0.033), ECOG skoru (r: 0.409, p: 0.003) ve RT sırasında ciddi yutma güçlüğü gelişimi (r: 0.324, p: 0.020) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Öte yandan HAM-D skoru ile total kolesterol (r: -0.307, p: 0.032), glukoz (r: -0.284, p: 0.44) ve prealbümin (r: -0.380, p: 0.006) arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Buna karşılık HAM-D skoru ile

IL-1 β , IL-6, TNF- α , hsCRP, ESH gibi inflamasyon parametreleri; total protein, albümin, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve hemoglobin gibi beslenme parametreleri; ciddi bulantı gelişimi, ciddi radyodermatit gelişimi, ciddi mukozit gelişimi gibi RT sırasında gelişen toksisiteler; yaş, sigara ve alkol kullanımı, RT dozu, kanser evresi, eşzamanlı KT uygulanması ve eşzamanlı hastalık varlığı gibi demografik ve klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Ciddi bulantı, ciddi radyodermatit, ciddi mukozit ve ciddi yutma güçlüğü gelişimi gibi RT toksisitesi bulguları ile inflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Kanserli hastalarda sağkalımın yanında yaşam kalitesine de büyük önem verilmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmında bir depresif bozukluk gelişmektedir. DSM-IV'te tanımlandığı üzere (104), bu yelpazenin bir tarafında hafif depresif ruh hali, diğer tarafında majör depresyon bulunmaktadır. Öte yandan kanserin yol açtığı ve bir dereceye kadar anlaşılabilir olan hüznün ile klinik depresyon arasındaki ayrımı yapabilmek büyük önem taşımaktadır. Çünkü tedaviye uyumu azaltan ve yaşam kalitesini önemli oranda düşüren majör depresyonun tanınması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Daha da ötesi depresyonun kanserli hastalarda sağkalımı kayda değer şekilde azalttığı (3) ve psikososyal tedavinin kanserli hastalarda sağkalımı anlamlı bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir (4).

Baş-boyun kanseri için RT alan hastalarda psikososyal fonksiyonları değerlendiren bu prospektif çalışmanın sonuçları birkaç yönden dikkat çekicidir. İlk olarak baş-boyun kanserli hastaların önemli bir bölümü (% 27.4) RT'ye aktif olarak başlamadan önce bir psikiyatrik bozukluğa sahipti. Bu bulgu da psikiyatrik bozuklukların bu hasta popülasyonunda olasılıkla gözden kaçtığını ve gerekli önemin verilmediğini ve sıklıkla da tedavi edilmediğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular daha önce yapılan birkaç çalışmada bulunanlarla uyumluydu (2,108). İkinci olarak bu hastaların hiçbirisinde bilinen psikososyal bozukluk öyküsü yoktu. Bu da yeni konan kanser tanısının olasılıkla psikiyatrik bozukluğun nedeni olduğunu göstermektedir. Üçüncü olarak bu prospektif çalışmanın çıkış noktası olan RT'nin baş-boyun kanserli hastalarda psikiyatrik bozukluk sıklığını artırıp artırmadığının yanıtı da bulunmuş oldu. RT başlamadan önce göreceli olarak yüksek oranda

saptanan psikiyatrik bozukluk sıklığının RT sonrasında da sebat ettiği görüldü. RT başlamadan önce hastaların 14 (% 27.5) tanesinde bir psikiyatrik bozukluk söz konusuydu. Uyum bozukluğu ve depresyon ise en sık görülen sorundu. Sadece uyum bozukluğu veya depresyon hastaların 10 (% 19.6) tanesinde saptandı. RT sonrası da yine RT öncesi döneme çok benzer şekilde hastaların 16 (% 31.4) tanesinde bir psikiyatrik bozukluk söz konusuydu. Sadece uyum bozukluğu veya depresyon ise 11 (% 21.6) hastada saptandı. Bu bulgular aynı zamanda RT'nin baş-boyun kanserli hastalarda psikiyatrik bozukluk sıklığını artırmadığı anlamına da gelir. Bu durum RT sonrası psikiyatrik değerlendirmenin erken dönemde yapılmış olmasından da kaynaklanabilir. Bu çalışmada elde edilen bulgular daha önce Chen ve arkadaşlarının 40 baş-boyun kanserli hastada yaptığı çalışma ile örtüşmemektedir (2). Onlar bu hasta grubunda RT'nin psikososyal bozukluğu anlamlı olarak kötüleştirdiğini bulmuşlardır. Hastane anksiyete depresyon skalası-D (HADS-D) ve Beck depresyon envanteri-II (BDI-II) yöntemlerini kullanarak RT öncesi dönemde depresyon sıklığını sırasıyla % 58 ve % 45 olarak bulmuşlardır. RT sonrası dönemde ise depresyon sıklığını sırasıyla % 75 ve % 60 olarak bulmuşlardır. Yine RT sonrası dönemde saptanan HADS-D ve BID-II skorlarının [sırasıyla 11.2 (0-20) ve 18.0 (0-45)], RT öncesi döneme [sırasıyla 8.4 (0-20) ve 12.6 (0-49)] kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada ise RT öncesi dönemde gözlenen psikiyatrik bozukluk sıklığı (% 27.5) ile RT sonrası dönemde gözlenen psikiyatrik bozukluk sıklığı (% 31.4) arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Benzer olarak RT sonrası dönemde saptanan HAM-D skoru [7 (0-24)], RT öncesi döneme [4 (0-26)] kıyasla bir miktar artmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu çalışma ile bu çalışmaya çok benzer çalışma olan Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarının farklı olmasının olası birkaç nedeni olabilir. İlk olarak onlar psikolojik bozukluğu değerlendirmek için, bir psikiyatrist tarafından psikiyatrik muayene yapılmaksızın anket tarzında sorular soran HADS ve BDI-II yöntemlerini kullanmışlardır. Bu çalışmada, psikiyatrik bozukluk bir psikiyatrist tarafından tam bir psikiyatrik muayene yapılarak değerlendirildi. Bilindiği üzere depresyon gibi bir psikiyatrik bozukluk tanısı koymak için mutlaka psikiyatrik muayene yapmak gereklidir.

İkinci olarak onlar bekar veya boşanmış olmanın evli olmaya kıyasla psikososyal bozukluk gelişimi için olumsuz bir etkisi olduğunu bulmuşlardır. Hem HADS skorunun hem de BDI-II skorunun evli olmayanlarda anlamlı olarak yüksek

olduğunu gözlemlemişlerdir. Onların çalışmasında hastaların önemli bir oranının (17 hasta) evli olmadığı saptanmıştı. Yine benzer olarak tek başına yaşayanlarda (11 hasta) bu skorların, tek başına yaşamayanlara (29 hasta) kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada ise bulgular kısmında gösterilmiş olmamasına rağmen, hastaların biri hariç hepsi evliydi ve ailesi ile birlikte yaşıyordu. Bir hastanın ise eşi ölmüştü ama hasta çocukları ile birlikte yaşıyordu. Bu çalışmadaki hastaların bu yaşam paterni psikiyatrik bozukluğun daha az olmasını ve RT süresince de psikososyal bozukluk açısından negatif yönde değişiklik göstermemesinin önemli bir nedeni olabilir gibi gözükmektedir.

Sosyal desteğin kansere karşı daha iyi emosyonel adaptasyon sağladığı bilinmektedir (109,110). Kanserli hastalarda sosyal destek hastalığa adaptasyon ile yakından ilişkilidir (111). Ayrıca yalnız yaşamının kanser hastalarında psikolojik hastalık riskini anlamlı olarak artırdığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (112). Bu bilgiler de yukarıda bahsedilen fikri destekler niteliktedir.

Tek başına kanser korkusu bile sıklıkla, depresyonun bu hayatı tehdit eden hastalığa karşı anlaşılabilir bir reaksiyon olduğu yönündeki düşüncenin oluşmasına neden olur. Bununla beraber kanserli hastalardaki psikiyatrik bozukluk sıklığı, romatoid artrit ve koroner arter hastalığı gibi inflamasyon ile ilişkili hastalığı olan hastalarda gözlenen sıklığa benzerdir (113-115).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ateşçi ve ark. 150 kanser hastasında psikiyatrik bozukluk sıklığını araştırmışlardır. Psikiyatrik tanıların DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme ile konduğu bu çalışmada, hastaların % 27.8'ine psikiyatrik bozukluk tanısı konmuştur. Bu oran bizim çalışmamıza benzerdir. Uyum bozukluğu (% 14) ve majör depresyon (% 11.3) en sık karşılaşılan tanılar olarak saptanmıştır (116). Kugaya ve ark. 107 baş-boyun kanserli Japon hastada yaptıkları çalışmada, hastaların 18 (% 16.8) tanesinin uyum bozukluğu veya majör depresyona sahip olduğunu saptamışlardır (112). DSM-IV ölçütleri kullanılarak yapılan bir çalışmada depresyon sıklığı % 27 olarak bulunmuştur (117). Brintzenhofe-Szoc ve ark. 8265 kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların yaklaşık %30'nun anksiyete ve/veya depresyona sahip olduğunu göstermişlerdir (118). Yine Derogatis ve ark. 215 kanserli hastada yaptıkları çalışmada hastaların % 44'nün bir psikiyatrik bozukluğa sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Psikiyatrik bozukluğu olan bu hastaların % 68'inde tanının uyum bozukluğu ve %13'ünde ise depresyon olduğunu bildirmişlerdir (119). Akechi ve ark. ise 209 terminal dönem kanserli hastada

depresyonun hastaların % 6.7'sinde, uyum bozukluğunun ise hastaların % 16.3'ünde var olduğunu bildirmişlerdir (120).

Psikiyatrik bozukluk sıklığında bu derecede farkların olmasının birçok nedeni olabilir. Bu nedenlerden bir tanesi yürütülen çalışmanın boyutu ve çalışmaya alınan hasta popülasyonunun özellikleridir. Çalışmaya alınan hasta sayısı, kanser tipi, kanser yerleşim bölgesinin özellikleri, kanserin patolojisi (skuamöz veya nonskuamöz) ve kanserin evresi gibi birçok faktör sonuçları etkileyebilir. Ayrıca psikiyatrik bozukluğun tipi de sonuçları önemli derecede etkiliyor gibi görünmektedir. Çünkü bazı çalışmalarda sadece depresyon araştırılırken, diğerlerinde depresyonun yanı sıra uyum bozukluğu, anksiyete gibi bozukluklar da ele alınmıştır. Psikiyatrik bozukluğu tanımlamak için kullanılan tanısal yöntemler de homojen olmadığı için sonuçları etkileyebilir. Örneğin bu çalışmada psikiyatrik bozukluk bir psikiyatrist tarafından psikiyatrik muayene ve gözlem yapılarak değerlendirilirken, çoğu çalışmada sadece ölçekler uygulanmıştır. Öte yandan ırksal ve coğrafi farklar ve sosyal yapı farklılıkları gibi unsurlar da sonuçları anlamlı bir şekilde etkileyebilir.

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda depresyonun birkaç fizyolojik değişiklik ile ilişkili olduğu ve hatta olasılıkla bu değişikliklerin depresyonun patogeneğinde nedensel bir rol oynadığı rapor edilmiştir. Bu değişikliklerden özellikle iki bulgu önemlidir. İlk olarak depresyonlu hastalarda HHAA işlevlerinde belirgin değişikliklerin meydana geldiği ve bu değişikliklerin de bu hastalarda kortizol sekresyonunda artışa ve kortizolün sirkadyen ritminde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (121). Ayrıca remisyona girmiş depresyonu olan hastalarda, bu aksın disfonksiyonunun hastalığın nüksü için bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (122). Daha da ötesi HHAA'nın aşırı aktivitesinin antidepresan tedaviye yanıtı olumsuz yönde etkilediği de gösterilmiştir (123).

Proinflamatuvar sitokinlerin de depresyonun patogeneğinde bir rol oynayabileceği belirtilmektedir. Birkaç çalışmada depresyonlu hastalarda özellikle IL-6 olmak üzere sitokinler ile depresyon arasında belirgin bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (7-9). IL-6 monositler, lenfositler gibi bir dizi immün hücreler tarafından üretilir. Ayrıca endotel hücreleri, bazı endokrin hücreler ve kanser hücreleri gibi immün olmayan hücreler tarafından da üretilebilirler (124,125). IL-6 aynı zamanda hormonal olarak regüle edilebilen bir sitokindir. Katekolaminler üretimini uyarırlarken, glukokortikoidler baskılamaktadırlar (126). Depresyonu olan kanserli hastalarda plazma IL-6 konsantrasyonunun yüksek olduğu birkaç çalışmada

gösterilmiştir (9,42). Benzer olarak kanseri olmayan hastalarda da IL-6 ile depresyon arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (127). Öte yandan hem kanserli hem de kanserli olmayan hastalarda IL-6 düzeyleri ile depresyon arasındaki anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (128,129). Bu çalışmada IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Benzer olarak psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, olmayan hastalardan yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ve ayrıca HAMD skoru ile IL-6 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Beklenenin aksine depresyonun da içinde bulunduğu psikiyatrik bozukluklar ile IL-6 arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmamasının birkaç nedeni olabilir. Öncelikle bu durum bu çalışmadaki hasta sayısı azlığından ileri geliyor olabilir. Çünkü aslında IL-6 düzeyleri beklendiği gibi hasta grubunda kontrol grubundan ve hasta grubu içinde de psikiyatrik bozukluğu olanlarda daha yüksekti ama aradaki fark anlamlı düzeye erişmiyordu. Bu durum tipik olarak tip 2 istatistiksel hatayı gösteriyor gibi görünmektedir. Yani aslında olgu sayısı artırılırsa istatistiksel anlamlılığa ulaşılacak gibi görünmektedir. Ayrıca literatürdeki yayınlarda sıklıkla majör depresyonlu hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Bu çalışmada ise çok az sayıda hastada depresyon tespit edildi. Aynı şekilde literatürde de yukarıda bahsedildiği üzere bazı yayınlarda bu ilişki gösterilmişken (9,42,127), diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (128,129). Bu çalışmalardaki hasta sayısının farklı olması, çalışma popülasyonlarının homojen olmaması (kanseri tipinin ve evresinin, yaşı, hastaların performans durumunun farklı olması gibi) gibi faktörler bu duruma neden olmuş olabilir.

Kanser hastalarında kanserin ve tedavisinde kullanılan RT'nin inflamasyonu tetiklediği iyi bilinen bir gerçektir (10). Bu çalışmada RT uygulanmadan önceki dönemde bakılan TNF- α , kan beyaz küre sayısı, ferritin ve ESH gibi inflamasyon parametreleri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek saptandı. Yine, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılmasa da, IL-6 ve hsCRP düzeyleri de hasta grubunda yüksekti.

İnflamasyon süresince, sırasıyla inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 ve IL-6 salgılanır (130). Daha sonra IL-6, TNF- α ve IL-1 sekresyonunu inhibe ederken (131), karaciğerde akut faz reaktanlarının üretimini aktive eder (132) ve inflamasyonun kontrolüne yardım etmek için HHAA'yı uyarır (133). Yani IL-6 hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar bir sitokindir. Bu çalışmada da, hastaların RT

öncesi ve RT sonrası inflamatuvar parametreleri karşılaştırıldığında; proinflamatuvar sitokinlerden sadece IL-6 düzeyinde anlamlı bir artışın olduğu görüldü. Yukarıda da açıklandığı üzere olasılıkla IL-6'nın inhibitör etkisinin sonucu olarak IL-1 ve TNF-alfa düzeylerinde artış görülmezken, IL-6'nın stimülatör etkisiyle hsCRP, ferritin, ESH gibi akut faz reaktanlarının anlamlı olarak arttığı görüldü. Öte yandan olasılıkla RT'nin kemik iliğini baskılaması nedeniyle beyaz küre sayısında anlamlı bir azalma söz konusuydu.

Beslenme ile ilgili komplikasyonlar baş-boyun kanserli hastalarda siktir ve sıklıkla da oral kavitedeki veya boğazdaki tümörün kitle etkisi nedeniyle tedaviye başlamadan önce de mevcuttur (134). Bu çalışmada da benzer olarak, her ne kadar SGD skorları açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da, beslenme durumunu yansıtan serum albümin ve prealbümin düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Baş-boyun kanserli hastalar beslenmenin en bozuk olduğu kanserli hasta grubu arasındadır. Bu hastalardaki malnütrisyondan nedenleri; (a) tümörün veya RT hasarının indüklediği TNF- α ve interlökinler gibi katabolik faktörler (135), (b) tümörün veya RT ya da KT'nin indüklediği yutma güçlüğü, mukozit veya bulantı gibi nedenlerin sebep olduğu diyetle alımın azalması ve (c) aşırı alkol tüketimi ile birlikte olan kötü yemek yeme alışkanlıkları (136) olmak üzere birkaç başlık altında toplanabilir. Bizim çalışmamızda da hastaların beslenme parametreleri RT süresince olumsuz yönde değişiklik gösterdi. RT uygulandıktan sonraki dönemde serum total protein, albümin, prealbümin, hemoglobin ve trigliserid düzeyleri ile VKİ ve SGD skoru gibi beslenme parametreleri RT uygulanmadan önceki döneme kıyasla anlamlı olarak azaldı.

Literatürde kanserli hastalarda malnütrisyon ile ilgili çalışmalarda, malnütrisyonu tanımlamak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bazı yazarlar kilo kaybı ve VKİ kullanırken (137), bazı yazarlar SGA ve antropometrik ölçümleri kullanmışlardır (138). Optimal değerlendirme yöntemi olmamasına rağmen en sık kullanılan ve sıklıkla hastalık sonuçlarıyla korele olan yöntem, kilo kaybının ve VKİ'nin değerlendirilmesidir (137). Kanser hastaları malnütrisyon sıklığı en yüksek olan hasta gruplarından biridir. Nourissat ve ark. 447 kanser hastasının % 30.2'sinin hastalıklarının başlangıcından itibaren vücut ağırlıklarının % 10'dan fazlasını kaybettiklerini bildirmişlerdir (139). Baş-boyun kanserli hastaların yaklaşık üçte biri ciddi malnütrisyona sahiptir. Yine yaklaşık üçte birinde orta derecede malnütrisyon

gelişmektedir (140). Pressoir ve ark. yaptığı çalışmaya 1545 kanserli hasta dahil edilmiş ve malnütrisyon kilo kaybının % 10 veya daha fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların % 30.9'unda malnütrisyon tespit edilmiştir. Bu 1545 kanserli vakanın 179 tanesinin lokalizasyonu baş-boyun iken, bu hasta alt grubunda malnütrisyon sıklığı % 45.6 kadar yüksek saptanmıştır (137). Pirlich ve ark. Almanya'da yaptıkları çalışmada onkoloji hastalarında malnütrisyon sıklığını % 32.6 olarak saptamışlardır (138). İtalya'da 1000 kanserli hastada yapılan çalışmada hastaların % 39.7'sinde belirgin kilo kaybının (ki % 10 veya daha fazla kayıp olarak tanımlanmıştır) geliştiğini rapor edilmiştir (141). Erken evre baş-boyun kanserli hastalarda bile olguların yaklaşık % 25'inde kritik kilo kaybının (ki RT süresince % 5'den daha fazla kaybın gelişmesi olarak tanımlanmıştır) geliştiği ortaya konmuştur (142). Bu çalışmada RT süresince meydana gelen kilo kaybının, RT öncesi ölçülen vücut ağırlığına oranı %5 veya daha üstünde olması malnütrisyon olarak tanımlandı. Bu kriter kullanıldığında RT sonrası dönemde 33 (% 64.7) hastada malnütrisyon saptandı. Öte yandan hastaların 24 (% 47.1) tanesinde RT süresince meydana gelen kilo kaybının, RT öncesi ölçülen vücut ağırlığına oranı % 10 veya daha üstünde idi. Yine beslenme durumunun başka değerlendirme ölçüsü olan SGD kullanıldığında, RT sonrası değerlendirmede hastaların sadece % 15.7'sinin iyi beslendiği, % 66.7'sinin orta dereceli ve % 17.6'sının kötü beslendiği görüldü. Bu çalışmada gözlemlenen malnütrisyon sıklığı ile ilgili bu bulgular da literatürdeki baş-boyun kanserli hastalarda saptanan malnütrisyon sıklığı ile ilgili bulgulara benzemektedir.

Beslenme parametrelerinden prealbümin, hemoglobin ve SGD skoru malnütrisyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha kötü idi. Öte yandan total protein ve serum albümin düzeyleri de malnütrisyon gelişen hastalarda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılıkları sınırda idi. Bahsedilen parametrelerden hemoglobin düzeylerindeki düşüklük RT'nin Kİ üzerine olan toksisitesinin dolaylı bir yansıması olabilir.

Serum proteinlerinin ölçümü visseral protein düzeyleri hakkında dolaylı bir bilgi verebilir. Albümin ve prealbümin bu proteinlerden bazılarıdır. Prealbümin karaciğerde sentezlenir ve vücutta taşıyıcı bir protein olarak görev yapar. Yarı ömrünün 2-3 gün kadar düşük olması ve vücuttaki miktarının düşük olması nedeniyle, prealbümin ölçümü visseral protein durumunu yansıtmaması açısından iyi bir belirteçtir (73,74). Öte yandan sık olarak kullanılan albüminin serum yarı ömrü 21 gündür. Böylesi bir uzun yarı ömür ile yeni bir kararlı durum düzeyine yaklaşık 100

günde ulaşılır. Bu da onu malnütrisyonu değerlendirmek için daha az önemli kılan bir özelliktir. Çünkü bu çalışmada olduğu gibi malnütrisyonun kısa sürede ortaya çıktığı ve değerlendirildiği durumlarda, malnütrisyonu değerlendirmek için onu prealbümine kıyasla çok daha az önemli kılan bir özelliktir. Prealbüminin beslenme durumunu değerlendirmek için albümin veya transferrinden daha duyarlı bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (73,75). Benzer olarak bu çalışmada da prealbümin düzeyi malnütrisyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük idi. Öte yandan total protein ve serum albümin düzeyleri de malnütrisyon gelişen hastalarda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Ayrıca malnütrisyonu tanımlamak için kullanılan kilo kaybı yüzdesi prealbümin ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkilirken, serum albümin ve total protein düzeyleri ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı.

Malnütrisyonun derecesi hastanın tümör gelişmeden önceki beslenme durumu, tümörün özellikleri ve bizzat RT ve KT gibi kanser tedavisi ile ilişkilidir (143). Malnütrisyon baş-boyun kanserli hastalarda ciddi bir sorundur. Yaşam kalitesinin ve hasta performansının bozulması, tedaviye uyumun ve tedavi yanıtının azalması, yaşam beklentisinin azalması ve daha uzun süreli hastanede yatış ile yakından ilişkilidir. Malnütrisyon ayrıca enfeksiyon riskini ve tedavi toksisitesini ile tedavi maliyetlerini de artırabilir (5,137,144). Bu bulgularla uyumlu olarak bu çalışmada da hastaların performans skorları anlamlı olarak azaldı. Malnütrisyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında RT öncesinde ECOG skorları açısından benzer oranlar söz konusuyken, RT sonrası dönemde ECOG skorları malnütrisyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha kötü saptandı. SGD ise hem kanserli hastalarda hem de kanserli olmayan hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesinde, kilo kaybı ve VKİ ile birlikte malnütrisyonu tanımlamak için hali hazırda kullanılan bir parametredir (137,138) ve bu çalışmada malnütrisyonu olan hastaların daha kötü SGD skoruna sahip olması da beklenen bir bulgudur. RT dozu, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olsa bile, malnütrisyonu olan hastalarda daha yüksekti. Ayrıca RT dozu ile RT süresince gelişen kilo kaybı miktarı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Baş-boyun kanserli hastalar özellikle RT'nin daha da kötüleştirdiği anoreksinin neden olduğu malnütrisyona en hassas hasta grubunu oluşturur. IL-6, IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler anoreksi gelişimi ile ilişkilidir (145,146). Bu sitokinler iştahın baskılanması ve kilo kaybının indüklenmesinde rol

oyunlar (147,148). IL-6'nın farelerde kolon-26 (C-26) tümör sisteminde deneysel kanser kaşeksisinde önemli bir medyatör olduğu ve ayrıca bu farelerde monoklonal anti-IL-6 antikorunun kanser kaşeksisinin temel parametrelerini baskıladığı gösterilmiştir (149). Benzer olarak özefagus kanseri gibi diğer kanser türlerinde de yüksek IL-6 düzeylerinin tümörün invazyon potansiyelinin yanı sıra malnütrisyon ile de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Bu çalışmada RT sırasında malnütrisyon gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında RT sonrası dönemde bakılan IL-6 düzeyleri, her ne kadar aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilse de, daha yüksek saptandı. Öte yandan daha önce de belirtildiği üzere, hasta sayısı artırılırsa anlamlılık olabilecek gibi görünmektedir. Ferritin, ESH ve hsCRP düzeyleri açısından söylenecekler de IL-6 için olana benzemektedir. IL-1 ve TNF- α düzeyleri açısından iki grup arasında fark gözlenmedi. Bu durum ise daha önce de belirtildiği üzere IL-6'nın TNF- α ve IL-1'i baskılayıcı, hsCRP ve ferritin gibi akut faz reaktanlarını uyarıcı etkisini yansıtır olabilir.

Baş-boyun kanserli hastalarda beslenme sorunları bazı psikososyal sorunlara da neden olmaktadır. Hastaların sıklıkla alışkın oldukları yemek vakitleri değişmiştir ve bu durum onların izolasyonuna neden olabilir. Ayrıca öğün sayısının artması, yiyecek seçiminin kısıtlı olması ve bunlar için özel pişirme yöntemleri gerekmesi ve yemekleri dökmeden yiyememe gibi birçok neden hastaların sosyal ortamlarda yemek yiyememesine sebep olur. Yüz görünümündeki değişikliklerde hem beslenme bozukluğuna hem de sosyal izolasyona ve psikolojik bozukluğa katkıda bulunabilir (11). Ayrıca ağrı ve hastalığın ilerlemesi veya nüks etmesi korkusu da psikososyal sorunlara katkıda bulunabilir. Bunun zıddı olarak depresyon gibi psikososyal problemlerde bu hasta grubunda malnütrisyona katkıda bulunabilir (49) ve bir kısır döngü oluşabilir. Bu çalışmada da yukarıdaki bulgular ile uyumlu olarak, RT sonrası malnütrisyon gelişen hastaların RT öncesi dönemdeki HAM-D skorları ile malnütrisyon gelişmeyen hastaların skorları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken, RT sonrası dönemde HAM-D skorları malnütrisyon gelişen hastalarda anlamlı olarak yükseldi. Ayrıca RT sonrası dönemde HAM-D skorları ile RT süresince gelişen kilo kaybı yüzdesi anlamlı olarak koreleydi. Ayrıca her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık boyutunda olmasa bile, malnütrisyon gelişen hastalar, gelişmeyen hastalara kıyasla daha fazla oranda bir psikiyatrik bozukluğa sahiptiler.

RT'nin yutma fonksiyonları üzerine hem erken dönemde hem de geç dönemde ciddi yan etkileri bulunmaktadır ve bu yan etkiler kendini yutma güçlüğü olarak gösterir. Erken dönemde ciddi ağız kuruluğu, stomatit, yüzeysel mukozal ülserasyonlar, tat duyusunda bozukluk, kanama, ağrı ve mukozit gibi yan etkiler görülebilir (143). Geç dönemde ise osteoradyonekroz, trismus, hiposalivasyon, diş çürükleri ve tat duyusunda değişiklikler görülebilir (150). Beklenildiği üzere RT dozu artıkça toksisite de artmaktadır. Bu çalışmada RT'nin ciddi bir toksisitesi olan yutma güçlüğü malnütrisyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yani yutma güçlüğü literatür ile uyumlu olarak baş-boyun kanserli hastalarda malnütrisyona ciddi olarak katkıda bulunan bir faktördür. Yine ciddi mukozit varlığı ve ciddi bulantı varlığı da malnütrisyonu olan hastalarda daha sıklıkla ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla beraber hasta sayısı artırılırsa anlamlılık ortaya çıkacak gibi görünmektedir. Öte yandan ayrıca mukozit, yutma güçlüğü ve bulantı gibi RT ilişkili toksisite gelişimi ile RT süresince gelişen kilo kaybı miktarı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Oral mukozit baş-boyun kanserli hastalarda RT süresince sıklıkla gelişen bir komplikasyondur. Oral mukozitin başlangıç fazı radyasyondan hemen sonra başlar. Reaktif oksijen radikallerinin üretilmesi ile bazal epitelyal hücreleri hedef alan hücresel hasar gelişir ve bunu doku hasarına neden olan TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesi takip eder (151). Baş-boyun kanseri için uygulanan RT süresince mukozit gelişen hastalarda TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin indüklendiği sitolojik olarak da gösterilmiştir (152). Öte yandan bu çalışmada mukozit gelişimi ile inflamatuvar sitokinler TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum mukozit gelişiminde inflamatuvar sitokinlerin sistemik artışından ziyade lokal artışını yansıtır olabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada radyasyonun tetiklediği pnömonitis gibi doku hasarının gelişiminde lokal interleukin-4 (IL-4) üretiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (153). Bu bilgi de mukozit gelişiminde inflamatuvar sitokinlerin sistemik artışından ziyade lokal artışının söz konusu olabileceği fikrini destekler niteliktedir.

Baş-boyun kanserli hastalarda RT ilişkili toksisite artışı bazı psikososyal sorunlara da neden olmaktadır. Bu çalışmada da grade 3-4 yutma güçlüğü ile HAM-D skoru yükselmesi arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Bunun nedeni daha önce malnutrisyon için açıklanan muhtemel nedenlere benzerdir.

Kemoterapötik ilaçlar beslenmeyi olumsuz yönde etkileyebilirler. Bu genellikle oral kavite, orofarinks ve özefagus mukozasına olan yan etkilerin bir sonucudur ve bunun sonucu olarak mukozit ve odinofaji gelişebilir. Malnütrisyon ve kaşeksiye katkıda bulunan diğer yan etkiler arasında ise bulantı ve kusma bulunmaktadır. Sisplatin baş-boyun kanserli hastalarda sık kullanılan bir ajandır ve bulantı yapma potansiyeli hayli yüksek bir ilaçtır. Kombine kemoradyoterapi bu iki modalitenin toksisitelerinin de kombine olması nedeniyle yutma güçlüğünü ve malnütrisyonu daha da artırabilir (5). Bu çalışmada 32 hastada RT ile eşzamanlı olarak KT uygulandı. Kullanılan kemoterapötik ajan ise sisplatindi. Beklenildiği üzere malnütrisyon gelişen hastaların % 81.8 (27 hasta) gibi oldukça büyük bir bölümünde eşzamanlı KT uygulanmıştı veya başka bir ifadeyle sisplatin uygulanan 32 hastanın 27 tanesinde malnütrisyon gelişmişti. Olasılıkla sisplatinin sayılan bu yan etkileri bizim hasta grubumuzda malnütrisyonu ciddi anlamda katkıda bulunmuş gibi görünmektedir. Sisplatin ayrıca böbrek fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkileyen bir ilaçtır. Bu bilgi ile uyumlu olarak bizim hasta grubumuzda da RT sonrası serum kreatinin düzeyleri anlamlı olarak yükselmişti. Böbrek fonksiyonlarındaki bu bozulmaya ayrıca yutma güçlüğünden kaynaklanan dehidratasyon da katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak baş-boyun kanserli hastalarda RT uygulanmadan önce bile psikiyatrik bozukluk sıklığı oldukça yüksektir. Benzer olarak RT sonrasında da bu sıklık yüksek kalmaya devam etmektedir. Öte yandan RT'nin psikiyatrik bozukluk üzerine önemli bir negatif etkisi bulunmamaktadır. Benzer olarak psikiyatrik bozukluk gelişimi üzerine inflamasyonun, beslenme durumunun ve RT ile ilişkili toksisite gelişiminin önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Önemli bir bulgu da RT süresince özellikle başta IL-6 olmak üzere inflamasyonda bir artış söz konusudur. Diğer önemli bir bulgu da baş-boyun kanserli hastalarda RT süresince yüksek oranda malnütrisyon gelişimidir. Malnütrisyon gelişimi ise önemli oranda RT ile eşzamanlı KT uygulaması ve RT'ye bağlı olarak gelişen bir toksisite olan yutma güçlüğü ile ilişkilidir.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 51 baş-boyun kanserli hastanın 42 tanesinde hastalık ileri evreydi ve büyük çoğunluğunda (% 90.2) patoloji skuamöz hücreli kanser ve tümör yerleşim yeri larinks ve farinksti.
2. Hasta ve kontrol gruplarının beslenme parametreleri karşılaştırıldığında; serum albümin, prealbümin düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü.
3. Hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında; beyaz küre sayısı, serum ferritin düzeyi, ESH ve TNF- α düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. İnflamatuar sitokinlerden IL-1 β ve IL-6 ile hsCRP düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
4. Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası inflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında; RT sonrası dönemde ferritin, ESH, hsCRP ve IL-6 düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştı. Öte yandan beyaz küre sayısı RT sonrası dönemde anlamlı bir şekilde azalmıştı.
5. Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası depresyon parametreleri karşılaştırıldığında; HAM-D skoru RT sonrası dönemde artmış olmasına rağmen, bu yükselme istatistiksel olarak anlamlılık taşımıyordu. Benzer olarak RT öncesi dönem ve RT sonrası dönem arasında psikiyatrik sorunlar açısından anlamlı fark saptanmadı.
6. Hasta grubunda RT öncesi ve RT sonrası beslenme parametreleri karşılaştırıldığında; serum total protein, albümin, prealbümin, trigliserid ve hemoglobin düzeyleri ile VKİ RT sonrası dönemde anlamlı olarak azalmıştı. RT sonrası dönemde SGD skoru ciddi olarak bozulmuştu.
7. Hasta grubunda psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların beslenme parametreleri karşılaştırıldığında; RT öncesi dönemde prealbümin ve total kolesterol düzeyleri ile SGD skoru psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda anlamlı bir

şekilde daha düşüktü. İnflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında; hem RT öncesi dönemde hem de RT sonrası dönemde iki grup arasında inflamasyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8. RT öncesi dönemde ECOG skoru psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda olmayan hastalardan anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmadı.

9. Hasta grubunda psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastaların RT ile ilişkili toksisite gelişimi açısından karşılaştırıldığında; hem RT öncesi dönemde hem de RT sonrası dönemde iki grup arasında toksisite açısından anlamlı fark saptanmadı.

10. RT sonrası dönemde 33 (% 64.7) hastada malnütrisyon gelişti.

11. Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların beslenme parametreleri karşılaştırıldığında; serum prealbümin ve hemoglobin düzeyleri ile SGD skoru malnütrisyon gelişen hastalarda anlamlı olarak düşük saptandı.

12. Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar RT ile ilişkili toksisite açısından karşılaştırıldığında; malnütrisyon gelişen hastalarda anlamlı bir şekilde ciddi yutma güçlüğünün olduğu gözlemlendi.

13. Hasta grubunda RT sonrası malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların arasında inflamasyon parametreleri açısından önemli fark saptanmadı.

14. Hasta grubunda RT sonrası dönemde malnütrisyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların psikiyatrik bozukluk parametreleri karşılaştırıldığında; malnütrisyon gelişen hastaların RT sonrası HAM-D skoru anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı.

15. RT sonrası dönemde değerlendirilen HAM-D skoru ile kilo kaybı yüzdesi, SGD skoru, ECOG skoru ve RT sırasında ciddi yutma güçlüğü gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Öte yandan HAM-D skoru ile prealbümin arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.

16. Malnütrisyonun ölçüsü olarak tanımlanan kilo kaybı yüzdesi ile RT sonrası HAM-D skoru, SGD skoru, ECOG skoru, RT dozu, RT sırasında ciddi radyodermatit gelişimi, ciddi mukozit gelişimi, ciddi yutma güçlüğü gelişimi ve eşzamanlı KT uygulanması arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Öte yandan kilo kaybı yüzdesi ile RT sonrası prealbümin ve beyaz küre sayısı arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.

KAYNAKLAR

1. Zeller JL. High suicide risk found for patients with head and neck cancer. *JAMA* 2006;296:1716-7.
2. Chen AM, Jennelle RL, Grady V, et al. Prospective study of psychosocial distress among patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:187-93.
3. Suthahar A, Gurpreet K, Ambigga D, et al. Psychological distress, quality of life and coping in cancer patients: a prospective study. *Med J Malaysia* 2008;63:362-8.
4. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
5. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:137-68.
6. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:480-7.
7. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
8. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2007;167:174-81.
9. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-7.
10. Wu CT, Chen WC, Lin PY, Liao SK, Chen MF. Androgen deprivation modulates the inflammatory response induced by irradiation. *BMC Cancer* 2009;9:92.

11. Breitbart W, Holland J. Psychosocial aspects of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1988;15:61-9.
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
13. Stenson KM, Brockstein BE. Overview of head and neck cancer. Uptodate version 19.1. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
14. Báez A. Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26: 174–200.
15. Stenson KM. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Uptodate version 19.1. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid>
16. Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C; Lung Cancer Working Group. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 3:iii52-60.
17. van Monsjou H, van Velthuysen M, van den Brekel M, Jordanova E, Melief C, Balm A. HPV status in young HNSCC patients. *Int J Cancer* (baskıda, doi: 10.1002/ijc.26195).
18. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 1999;150:1129-37.
19. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282-7
20. Jeng JH, Chang MC, Hahn LJ. Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives. *Oral Oncol* 2001;37:477-92.
21. Miyahara H, Sato T, Yoshino K. Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;118:60-4.
22. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 1998;34:284-91.
23. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 1997;54:692-5.
24. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.

25. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
26. Passik SD, Kirsh KL. Diagnosis of psychiatric and psychologic disorders in patients with cancer. Uptodate version 19.2. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
27. Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001;2:499-505.
28. Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, et al. Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer* 2005;103:1494-502.
29. de Leeuw JR, de Graeff A, Ros WJ, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depressive symptomatology after treatment of head and neck cancer: the influence of pre-treatment physical and depressive symptoms, coping, and social support. *Head Neck* 2000;22:799-807.
30. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry* 2002;159:1133-45.
31. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001;62:77-91.
32. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-4.
33. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993;133:2523-30.
34. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-41.
35. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res* 2003;9:4653-65.
36. Mehanna HM, De Boer MF, Morton RP. The association of psycho-social factors and survival in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 2008;33:83-9.

37. Lazure KE, Lydiatt WM, Denman D, Burke WJ. Association between depression and survival or disease recurrence in patients with head and neck cancer enrolled in a depression prevention trial. *Head Neck* 2009;31:888-92.
38. Kanazawa T, Nishino H, Hasegawa M, et al. Interleukin-6 directly influences proliferation and invasion potential of head and neck cancer cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:815-21.
39. Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, Henderson DC, Davies M. Relation between depression and circulating immune products in patients with advanced colorectal cancer. *J R Soc Med* 1998;91:408-13.
40. Onitilo AA, Nietert PJ, Egede LE. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:396-402.
41. Llewellyn CD, McGurk M, Weinman J. Are psycho-social and behavioural factors related to health related-quality of life in patients with head and neck cancer? A systematic review. *Oral Oncol* 2005;41:440-54.
42. Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, et al. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 2006;107:2723-9.
43. Raison CL, Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:283-94.
44. Edelman S, Lemon J, Bell DR, Kidman AD. Effects of group CBT on the survival time of patients with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 1999;8:474-81.
45. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:681-9.
46. Delbecque-Boussard L, Gottrand F, Ategbo S, et al. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:95-100.
47. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, et al. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:34-7.
48. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:427-34.

49. Holland JC, Rowland J, Plumb M. Psychological aspects of anorexia in cancer patients. *Cancer Res* 1977;37(7 Pt2):2425-8.
50. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev* 2006;32:541-7.
51. Ockenga J, Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:583-94.
52. MacNaughton WK. Review article: new insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:523-8.
53. Holroyde CP, Skutches CL, Boden G, Reichard GA. Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1984;44(12 Pt 1):5910-3.
54. Lundholm K, Holm G, Scherstén T. Insulin resistance in patients with cancer. *Cancer Res* 1978;38:4665-70.
55. Rydén M, Agustsson T, Laurencikiene J, et al. Lipolysis--not inflammation, cell death, or lipogenesis--is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer* 2008;113:1695-704.
56. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994;219:325-31.
57. Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991;51:6138-41.
58. Hansell DT, Davies JW, Burns HJ. The relationship between resting energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. *Ann Surg* 1986;203:240-5.
59. Hyltander A, Körner U, Lundholm KG. Evaluation of mechanisms behind elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Clin Invest* 1993;23:46-52.
60. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:2600-5.
61. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381-410.

62. Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010;1:135-45.
63. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
64. Carson JA, Baltgalvis KA. Interleukin 6 as a key regulator of muscle mass during cachexia. *Exerc Sport Sci Rev* 2010;38:168-76.
65. Banks WA. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition* 2001;17:434-7.
66. Hellerstein MK, Meydani S, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat: influence of prostaglandins. *J Clin Invest* 1989;84:228-35.
67. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994;54:5602-6.
68. Grindel CG, Whitmer K, Barsevick A. Quality of life and nutritional support in patients with cancer. *Cancer Pract* 1996;4:81-7.
69. Delmore G. Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? *Support Care Cancer* 1997;5:376-80.
70. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
71. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996;12(1 Suppl):S15-9.
72. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO working group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:361-7.
73. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-31.
74. Guerra LT, Rosa AR, Romani RF, Gurski RR, Schirmer CC, Kruel CD. Serum transferrin and serum prealbumin as markers of response to nutritional support in patients with esophageal cancer. *Nutr Hosp* 2009;24:241-2.

75. Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;52:2281-5.
76. Crumley AB, Stuart RC, McKernan M, McMillan DC. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg* 2010;34:2393-8.
77. Donahue SP, Phillips LS. Response of IGF-1 to nutritional support in malnourished hospital patients: a possible indicator of short-term changes in nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1989;50:962-9.
78. Urbanska AM, Paul A, Bhahena J, Prakash S. Suppression of tumorigenesis: modulation of inflammatory cytokines by oral administration of microencapsulated probiotic yogurt formulation. *Int J Inflam* 2010;2010:894972.
79. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-44.
80. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-99.
81. de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:183-94.
82. Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, Broide DH, Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell* 2010;17:89-97.
83. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010;140:197-208.
84. Khasawneh J, Schulz MD, Walch A, et al. Inflammation and mitochondrial fatty acid beta-oxidation link obesity to early tumor promotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3354-9.
85. Ersahler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245-70.

86. Rodier F, Coppé JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009;11:973-9.
87. Waldner MJ, Neurath MF. Colitis-associated cancer: the role of T cells in tumor development. *Semin Immunopathol* 2009;31:249-56.
88. Nickoloff BJ, Ben-Neriah Y, Pikarsky E. Inflammation and cancer: is the link as simple as we think? *J Invest Dermatol* 2005;124:x-xiv.
89. Palena C, Schlom J. Vaccines against human carcinomas: strategies to improve antitumor immune responses. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:380697.
90. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:59-73.
91. Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, Nedospasov S, Karin M. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2010;464:302-5.
92. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004;4:641-8.
93. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006;441:431-6.
94. Kim S, Takahashi H, Lin WW, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature* 2009;457:102-6.
95. Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev* 2006;20:1-15.
96. Wang F, Arun P, Friedman J, Chen Z, Van Waes C. Current and potential inflammation targeted therapies in head and neck cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:389-95.
97. Pries R, Thiel A, Brocks C, Wollenberg B. Secretion of tumor-promoting and immune suppressive cytokines by cell lines of head and neck squamous cell carcinoma. *In Vivo* 2006;20:45-8.
98. Lee TL, Yeh J, Van Waes C, Chen Z. Epigenetic modification of SOCS-1 differentially regulates STAT3 activation in response to interleukin-6 receptor and epidermal growth factor receptor signaling through JAK and/or MEK in head and neck squamous cell carcinomas. *Mol Cancer Ther* 2006;5:8-19.

99. Lee TL, Yang XP, Yan B, et al. A novel nuclear factor-kappaB gene signature is differentially expressed in head and neck squamous cell carcinomas in association with TP53 status. *Clin Cancer Res* 2007;13:5680-91.
100. Allen C, Duffy S, Teknos T, et al. Nuclear factor-kappaB-related serum factors as longitudinal biomarkers of response and survival in advanced oropharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:3182-90.
101. Worden B, Yang XP, Lee TL, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor differentially regulates expression of proangiogenic factors through Egr-1 in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:7071-80.
102. Zhu YM, Webster SJ, Flower D, Woll PJ. Interleukin-8/CXCL8 is a growth factor for human lung cancer cells. *Br J Cancer* 2004;91:1970-6.
103. Duffy SA, Taylor JM, Terrell JE, et al. Interleukin-6 predicts recurrence and survival among head and neck cancer patients. *Cancer* 2008;113:750-7.
104. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, Text Revision, American Psychiatric Association, Washington, DC 2000.
105. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
106. Akdemir A, Türkçapar MG, Örsel SD, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001;42:161-5.
107. Cancer Therapy Evaluation Program Common Toxicity Criteria, Version 2.0, March 23,1998.
108. Fritzsche K, Liptai C, Henke M. Psychosocial distress and need for psychotherapeutic treatment in cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:183-9.
109. Maunsell E, Brisson J, Deschênes L. Social support and survival among women with breast cancer. *Cancer* 1995;76:631-7.
110. Tominaga K, Andow J, Koyama Y, et al. Family environment, hobbies and habits as psychosocial predictors of survival for surgically treated patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:36-41.

111. Söllner W, Zschocke I, Zingg-Schir M, et al. Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness. *Psychosomatics* 1999;40:239-50.
112. Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, et al. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer* 2000;88:2817-23.
113. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res* 2000;48:379-91.
114. Creed F. Psychological disorders in rheumatoid arthritis: a growing consensus? *Ann Rheum Dis* 1990;49:808-12.
115. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002;64:52-60.
116. Ateşci FC, Oğuzhanoglu NK, Baltalarlı B, Karadağ F, Ozdel O, Karagöz N. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler [Psychiatric disorders in cancer patients and associated factors]. *Turk Psikiyatri Derg* 2003;14:145-52.
117. Lloyd-Williams M, Dennis M, Taylor F. A prospective study to determine the association between physical symptoms and depression in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2004;18:558-63.
118. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics* 2009;50:383-91.
119. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-7.
120. Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Nakano T, Shima Y, Uchitomi Y. Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;22:1957-65.
121. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:234-8.
122. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in

- patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res* 2001;35:83-94.
123. Young EA, Altemus M, Lopez JF, et al. HPA axis activation in major depression and response to fluoxetine: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1198-1204.
 124. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-37.
 125. Oka M, Yamamoto K, Takahashi M, et al. Relationship between serum levels of interleukin 6, various disease parameters and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:2776-80.
 126. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996;271(3 Pt 1):E601-5.
 127. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:6-11.
 128. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, Sorosky J, Lubaroff DM. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer* 2005;104:305-13.
 129. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, et al. Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 2001;43:59-62.
 130. van Deventer SJ, Büller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990;76:2520-6.
 131. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990;75:40-7.
 132. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.

133. Lyson K, McCann SM. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991;54:262-6.
134. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8:133-6.
135. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996;379:739-42.
136. Casas-Rodera P, Gómez-Candela C, Benítez S, et al. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 2008;23:105-10.
137. Pressoir M, Desné S, Berchery D, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102:966-71.
138. Pirlich M, Schütz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006;25:563-72.
139. Nourissat A, Mille D, Delaroche G, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. *Ann Oncol* 2007;18:1882-6.
140. Goodwin WJ Jr, Byers PM. Nutritional management of the head and neck cancer patient. *Med Clin North Am* 1993;77:597-610.
141. Bozzetti F; SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009;17:279-84.
142. Nourissat A, Bairati I, Samson E, et al. Predictors of weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Cancer* 2010;116:2275-83.
143. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control* 2002;9:400-9.
144. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
145. Guney Y, Ozel Turkcu U, Hicsonmez A, Nalca Andrieu M, Kurtman C. Ghrelin may reduce radiation-induced mucositis and anorexia in head-neck cancer. *Med Hypotheses* 2007;68:538-40.

146. Stovroff MC, Fraker DL, Swedenborg JA, Norton JA. Cachectin/tumor necrosis factor: a possible mediator of cancer anorexia in the rat. *Cancer Res* 1988;48:4567-72.
147. Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salamán CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. *Am J Physiol* 1996;270:R1394-402.
148. Laviano A, Gleason JR, Meguid MM, Yang ZJ, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Investig Med* 2000;48:40-8.
149. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 1992;89:1681-4.
150. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:199-212.
151. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
152. Xanthinaki A, Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. *Support Care Cancer* 2008;16:1025-33.
153. Büttner C, Skupin A, Reimann T, et al. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:315-25.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Yrd. Doç. Dr. Okan ORHAN danışmanlığında Dr. Dilek ÜNAL tarafından hazırlanan “Baş ve boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda psikiyatrik bozukluk ile beslenme durumu, inflamasyon ve radyoterapi ile ilişkili toksisite arasındaki ilişki” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

07/10/2011

JÜRİ:

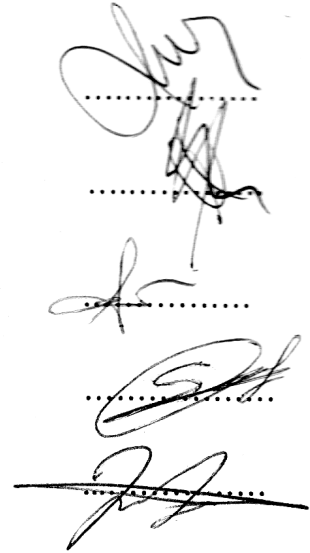
Başkan: Prof. Dr. Serdar Soyuer

Üye: Doç. Dr. Oğuz Galip Yıldız

Üye: Doç. Dr. Sedat ÇAĞLI

Üye: Doç. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY

Üye: Yrd. Doç. Dr. Okan ORHAN (Danışman)



EK 1: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skalası

ECOG performans skalası 0'dan 5'e kadar puan verir. 0 çok iyi sağlık durumuna, 5 ise ölüme tekabül eder.

- 0 - Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
- 1 - Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
- 2 - Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
- 3 - Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
- 4 - Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağına bağımlı)
- 5 - Ölüm

EK 2: SUBJEKTİF GLOBAL DEĞERLENDİRME FORMU

BÖLÜM I. ÖYKÜ:

I.AĞIRLIK DEĞİŞİKLİĞİ:

1.Son 6 ayda ağırlık değişikliği:

- A)%5'den az kilo değişimi, %5-10 kayıp var fakat düzelme var
- B)%5-10 kilo kaybı, %10'dan fazla kayıp var fakat düzelme var
- C)%10 kayıp var

2.Son 2 haftada ağırlık değişikliği

- A)Değişim yok, normal kilosunda,%5'den az kayıp var, kilo artışı olmuş
- B)Değişim yok fakat normal kilosunun altında, kilo alımı başlamış fakat yeterli değil
- C)Kilo kaybı mevcut

II.BESİN ALIMI:

1.Besin alımında değişiklik:

- A)Besin alımı iyi, değişim yok, kısa süreli önemsiz bir değişiklik
- B)Besin alımı fena değil ama giderek azalıyor, besin alımı kötü fakat giderek artıyor
- C)Besin alımı kötü ve azalıyor

2.Besin alım değişikliğinin süresi ve derecesi:

- A)2 haftadan az, değişim yok yahut minimal bir değişiklik
- B)2 haftadan uzun, orta düzeyli beslenme
- C)Şiddetli açlık, yetersiz beslenme

III.GİS

SEPTOMLARI:Bulantı,kusma,ishal,anorexia

- A)Birkaç septomun olması, aralıklı olması
- B)Bazı septomların 2 haftadan uzun sürmesi, şiddetli uzun süren septomların olması fakat iyileşme sürecine girmesi
- C)Bazı yada tüm septomların hergün yada sık sık olması, 2 haftadan uzun sürmesi

IV.FONKSİYONEL DURUM:(Beslenme ile bağlantılı)

- A)Bozulma yok, benzer fonksiyonel kapasite, hafif dereceli bozulma sonrası düzelme, tam fonksiyonel kapasite
- B)Hafif orta dereceli güç kaybı, olağan aktivitede bir miktar azalma, şiddetli bozulma sonrasında fonksiyonel kapasitede artış
- C)Fonksiyonel kapasitede şiddetli azalma

V.HASTALIK DURUMU/EŞLİK EDEN

HASTALIKLAR:

- A)Stresör faktör yok
- B>Düşük orta dereceli stres (enfeksiyon, kas-iskelet travması, malinite)
- C)Şiddetli stres (diarenin eşlik ettiği ülseratif kolit...)

BÖLÜM II. FİZİK MUAYENE

I.Subcutan yağ doku:

1.Göz altı yağ doku:

- A)Hafif şişmiş yağ yastığı

- C)Çukurlaşma, çökme, gevşek cilt, mor çember

2.Triceps/Biceps:(parmaklar arasında cildin topaklaşması, kol çevresi)

- A)Yeterli yağ doku
- C)Çok az parmaklar arası doku, parmakla ancak dokunabilmek

II.Kas kaybı:

1.Temporal:(kafaya yandan bakılır)

- A)Kas kaybı yok
- B)Hafif çökme
- C)Çukurlaşma, çökme

2.Clavicula:(çıkık kemiğe bakılır)

- A)Erkeklerde görülmez/görülebilir, fakat Kadınlarda belirgin değildir
- B)Biraz belirgin
- C)Belirgin çıkıntılı

3.Omuz:(kola yandan bakılır kemik çıkıntısı ve biçimi incelenir)

- A)Yuvarlak, omuz-kol-boyun kavşağında eğrilik
- B)Acromionun hafif çıkıntılı olması
- C)Omuz-kol eklemine çok net görülmesi,kemiğin çıkıntı yapması

4.Scapula:(kemik çıkıntısına bakılacak, kemiğe doğru bastırılacak)

- A)Kemik çıkıntılı değil, önemli depresyon
- B)Kemik hafifçe görülebilir, orta dereceli depresyon
- C)Çıkıntılı, görülebilir kemik

5.İnterosseus kaslar:(el sırtı, baş parmak, işaret parmağını ileri doğru hareket ettirmek)

- A)Kaslar dışarı doğru, iyi beslenen kadınlarda düz olabilir.
- B)Düz yada hafif deprese
- C)Düz yada başparmağı ile işaret parmağı arasında belirgin deprese alan

6.Diz:(alçak bir tabure üzerine bacak desteklenerek oturulur)

- A)Kas çıkıntılı, kemik çıkıntılı değil
- C)Kemik çıkıntılı

7.Quadriceps:

- A)Yuvarlak, deprese değil
- B)İnce, uyluk içinde orta depresyon
- C)Şiddetli ince, uyluk içi deprese

8.Baldır:

- A)İyi gelişmiş
- C)İnce, belirsiz kas

III.ÖDEM/ASİT:

- A)Ödem-asit yok ya da çok az
- B)Orta ödem-asit
- C)Şiddetli ödem-asit

BÖLÜM III. SGD SKORLAMA

A=İYİ BESLENME

B=ORTA DERECELİ BESLENME

C=KÖTÜ BESLENME

EK 3: HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
- 1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor.
- 2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
- 3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
- 4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Yok.
- 1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
- 2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
- 3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanırları var.
- 4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
- 1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
- 2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
- 3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
- 4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuyla dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
- 1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
- 2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
- 1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
- 2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
- 1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
- 2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
- 1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
- 3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirilmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelerle (hastane işi veya hobileri) ayırıyorsa 3 puan verin.
- 4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
- 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
- 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
- 3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
- 4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, turnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve iritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamını belirgin olarak etkileven sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb).
4= Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirilmesi yapılır).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

- 0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan).
Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.

- 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığının farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

EK 4: CTC Version 2.0 (RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN TOKSİTELER)

YAN ETKİLER	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Radiation dermatitis	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation ≥ 1.5 cm diameter and not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Note: Pain associated with radiation dermatitis is graded separately in the PAIN category as Pain due to radiation.					
Dysphagia-pharyngeal related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation.					
Note: Fistula is graded separately as Fistula-pharyngeal.					
Mucositis due to radiation	none	erythema of the mucosa	patchy pseudomembranous reaction (patches generally ≤ 1.5 cm in diameter and non-contiguous)	confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally > 1.5 cm in diameter)	necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Also consider Pain due to radiation.					
Notes: Grade radiation mucositis of the larynx here.					
Dysphagia related to radiation is also graded as <u>either</u> Dysphagia-esophageal related to radiation <u>or</u> Dysphagia-pharyngeal related to radiation, depending on the site of treatment.					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-

EK 5: HASTA ve KONTROL LİSTESİ

HASTA GRUBU

1. A.Ö. 1687255
2. A.H. 1544708
3. A.Z. 1302808
4. A.B. 1435885
5. A.O.B. 1733868
6. A.M. 1742843
7. A.D. 1782857
8. A.D. 1781670
9. A.A. 1691914
10. B.Ş. 1174386
11. B.T. 1693937
12. B.T. 1693905
13. D.S. 1726226
14. D.T. 1151641
15. D.A. 1738271
16. D.A. 1759812
17. F.D. 1786802
18. F.D. 1671466
19. F.G. 1764133
20. F.Ş. 1695256
21. F.T. 1724839
22. H.Y. 1184484
23. H.A. 1739422
24. H.M.B. 1744903
25. H.E. 1680508
26. İ.K. 1726519
27. İ.K. 1719642
28. K.G. 1781586
29. M.A.P. 1715160
30. M.G. 1294703
31. M.G. 1684777

32. M.Ç. 1715173
33. M.Ç. 1754649
34. M.N. 1695210
35. M.D. 1584898
36. H.M.Ö. 1644458
37. N.D. 1720765
38. N.D. 1764539
39. N.K. 1227603
40. N.D. 1631403
41. N.C.1716533
42. N.A. 1764060
43. O.D. 1695215
44. Ö.C. 1652500
45. R.B. 1543453
46. S.Ö. 1727889
47. Ş.Ş. 1662905
48. T.T. 1764579
49. V.A. 1759816
50. Y.K. 1754487
51. Z.K. 1742565

KONTROL GRUBU

1. A.Ç. 1917224
2. A.H. 1066162
3. A.K. 1159595
4. C.Ç. 993018
5. Ç.P. 1472357
6. E.D. 1385072
7. E.T. 1176992
8. F.D. 1449711
9. G.C.S. 1911161
10. G.K. 1186005
11. H.E. 1793227
12. H.K. 998328

- 13. Ī.A. 1680953
- 14. L.A. 1303979
- 15. M.K. 1458008
- 16. S.B. 1510979
- 17. S.D. 1258286
- 18. S.E. 1910266
- 19. S.K. 1683823
- 20. V.B. 939891