

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

**YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ UYGULANAN BAŞ-  
BOYUN KANSERLİ OLGULARDA EORTC QLQ-OES18  
YAŞAM KALİTESİ MODÜLÜNÜN TÜRKÇE ÇEVİRİSİ VE  
VALİDASYONU**

**Dr. SEZİN YÜCE SARI**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**

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

**YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ UYGULANAN BAŞ-  
BOYUN KANSERLİ OLGULARDA EORTC QLQ-OES18  
YAŞAM KALİTESİ MODÜLÜNÜN TÜRKÇE ÇEVİRİSİ VE  
VALİDASYONU**

**Dr. SEZİN YÜCE SARI**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. Gökhan Özyiğit**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda eğitimime başladığım günden itibaren bu alanda yetişmemde büyük emekleri olan, sonsuz bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Gökhan Özyiğit ve Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Murat Gürkaynak olmak üzere Prof. Dr. Faruk Zorlu, Prof. Dr. Fadıl Akyol, Prof. Dr. Ferah Yıldız, Prof. Dr. Mustafa Cengiz, Yrd. Doç. Dr. Gözde Yazıcı, Yrd. Doç. Dr. Pervin Hürmüz ve Yrd. Doç. Dr. Melis Gültekin'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalımızda geçirdiğim 5 yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, fizik odasına ve tüm personele en içten şekilde teşekkür ederim.

Tezimin istatistiklerini yapmamda bana büyük yardımları olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Erdem Karabulut ve Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Deniz Yüce'ye ve çevirileri yapmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Selma Yörükan ve Aydanur Lynn Bennett Ünsal'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hep yanımda ve arkamda olduklarını hissettiğim aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Sezin Yüce Sarı, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Uygulanan Baş-Boyun Kanserli Olgularda EORTC QLQ-OES18 Yaşam Kalitesi Modülünün Türkçe Çevirisi ve Validasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.** Bu çalışmanın amacı ‘European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Oesophagus 18’ (EORTC QLQ-OES18) modülünün Türkçe’ye çevrilmesi ve validasyonu, sonrasında bu modül ile birlikte ‘Quality of Life Questionnaire-Core 30’ (QLQ-C30) ve ‘Head and Neck 35’ (H&N35) modüllerinin baş-boyun kanserli hastalara uygulanarak genel yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi ve arjinin içerikli solüsyon kullanan (Abound®) grupta arjininin oral mukozit ve özefajite etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya 27.12.2012-19.07.2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda baş-boyun kanseri tanısıyla Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) uygulanan, tedavi öncesinde oral beslenmesi normal olan 31 hasta dahil edildi. Hastaların %90’ı eş zamanlı kemoterapi (KT), %45’i indüksiyon KT’si aldı, %29’una ise radyoterapi (RT) öncesinde cerrahi uygulanmıştı. Hastaların 17’sine günde 2 kez Abound® verildi. Çalışmanın ilk aşamasında EORTC ile iletişime geçilerek QLQ-OES18 modülü Türkçe’ye çevrildi ve EORTC’den onay alındı. 2. aşamasında ise bu hastalara bu modül ile birlikte QLQ-C30 ve H&N35 modülleri RT’nin ilk (bazal), 15. ve son günü uygulandı. Hastaların ayrıca RT sırasında her hafta Radiation Therapy Oncology Group Cooperative Group Common Toxicity Criteria (RTOG CGCTT) Stomatit, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji skorlamaları yönünden fizik muayeneleri yapıldı. EORTC QLQ-C30, H&N35 ve OES18 modüllerinde tüm hastalarda RT ile genel sağlık durumu, fonksiyonel skalalar ve semptomların kötüleştiği gösterildi. RTOG ve CTCAE skorlamalarında da RT’nin ilerleyen haftalarında semptom ve bulgularda artış gözlemlendi. Abound® kullanan hastalarla kullanmayanlar karşılaştırıldığında genel yaşam kalitesinde fark bulunmadı ancak duygusal ve sosyal fonksiyonların Abound® kullanan grupta daha iyi, ağrı, iştah kaybı, ağız kuruluğu, kendini hasta hissetme, ağızını açabilme, yapışkan tükürük, sosyal yeme problemleri, duyu problemleri, yutma, sosyal iletişimde zorluklar, disfaji, yeme, reflü, tükürüğünü yutmada zorluk ve tat almada zorluk semptomlarının

daha az görüldüğü gözlemlendi. RTOG ve CTCAE skorlamalarında da RT'nin ilerleyen haftalarında bu semptom ve bulguların Abound® kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha az geliştiği ve daha hafif derecede olduğu gösterildi. Bu tez çalışması sonucunda EORTC QLQ-OES18 modülünün YART uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda Türk toplumunda uygulanabilirliği kanıtlandı. Ayrıca RT ile hastaların yaşam kalitelerinin bozulduğu ancak arjinin içerikli solüsyonlar kullanılarak yaşam kalitesindeki bozulmanın azaltılabileceği gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam Kalitesi, Baş-Boyun Kanseri, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, Arjinin

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 9 Ekim 2012 tarihinde LUT 12/123 kayıt numarası ile onay alınmıştır.

## ABSTRACT

**Sezin Yüce Sarı, Turkish Translation and Validation of EORTC QLQ-OES18 Quality of Life Questionnaire in Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity Modulated Radiotherapy, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology, Ankara, 2013.** We intended to translate the ‘European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Oesophagus 18’ (EORTC QLQ-OES18) module into Turkish, and validate it. We also aimed to evaluate the quality of life in head and neck cancer patients by using this module together with the ‘Quality of Life Questionnaire-Core 30’ (QLQ-C30), and ‘Head and Neck 35’ (H&N35) modules, and the effect of arginine in oral mucositis, and esophagitis in the subgroup who used arginine containing solution (Abound®). We identified 31 head and neck patients who received Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology between December 27<sup>th</sup>, 2012, and July 19<sup>th</sup>, 2013, and whose oral feeding was normal prior to treatment. 90% of the patients received concurrent, and 45% received induction CT, where 29% of them had surgery prior to radiotherapy (RT). 17 of the patients used Abound® twice daily. In the first part of this study, we translated QLQ-OES18 module into Turkish, and validated it with the approval of EORTC. In the second part, we applied this module together with the QLQ-C30 and H&N35 modules to the patients on the first, 15<sup>th</sup>, and the last days of RT. The patients were also evaluated for oral mucositis and esophagitis weekly during RT in terms of Radiation Therapy Oncology Group Cooperative Group Common Toxicity Criteria (RTOG CGCTT) Stomatitis, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Oral Mucositis, Oral Pain, and Dysphagia. In EORTC QLQ-C30, H&N35, and OES18 modules the global health, functional scales, and the symptoms were found to be deteriorated in all patients. Worsening in scores of RTOG and CTCAE criteria were also seen in proceeding RT weeks. When we compared patients who used Abound® to who did not, no statistical difference was found in global health status, but emotional and social functions, and symptoms of pain, loss of appetite, dry mouth, feeling ill, opening mouth, sticky saliva, social eating problems, sense problems, swallowing, social contact problems, dysphagia, eating, reflux, swallowing saliva, and taste

problems were found to be worse in the subgroup of not using- Abound<sup>®</sup>. Patients using Abound<sup>®</sup> had less, and slighter symptoms than the ones who did not in the proceeding weeks of RT in terms of RTOG and CTCAE scores. This study has proved the applicability of EORTC QLQ-OES18 module in Turkish population of head and neck cancer patients who receives IMRT. We have also shown the quality of life is deteriorated with RT, but can be less deteriorated by using arginine-containing solutions.

**Key Words:** Quality of Life, Head and Neck Cancer, Intensity Modulated Radiation Therapy, Arginine.

This study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee of Non-Invasive Clinical Research with the registration number of LUT 12/123 on October 9<sup>th</sup>, 2012.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
EKLER	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Baş-Boyun Kanserlerinde Radyoterapinin Akut Yan Etkileri	4
2.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin Yan Etkileri	6
2.3. Baş-Boyun Kanserlerinde Yaşam Kalitesi ile İlgili Modüller	7
2.4. Baş-Boyun Kanserlerinde EORTC QLQ-C30, H&N35 ve OES18 Modülleri ile İlgili Literatür ve Genel Bilgiler	9
2.5. Arjinin ve Yara İyileşmesi	12
2.6. Arjinin Kullanımı ve Radyoterapi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. EORTC QLQ-OES18'in Türkçe Validasyonu	18
3.2. Abound® Kullanan Hastalarda Genel Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	20
3.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlaması	20
3.4. Kemoterapi	22
3.5. İstatistik	22
4. BULGULAR	24
4.1. Olguların Genel Özellikleri	24
4.2. EORTC QLQ-C30, HN35 ve OES18 Anketlerinin Genel Sonuçları	25
4.3. RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlamalarının Genel Sonuçları	35
4.4. Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	45



4.5. Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda EORTC QLQ-C30, HN35 ve OES18'in Karşılaştırılması	47
4.6. Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlamalarının Karşılaştırılması	51
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	
Ek.1. EORTC QLQ-C30 Anketi	
Ek.2. EORTC QLQ-HN35 Modülü	
Ek.3. EORTC QLQ-EOS18'in İngilizce Aslı	
Ek.4. EORTC QLQ-EOS18'in Onay Almış Olan Soruları	
Ek.5. Dr. Sezin Yüce Sarı'nın Tercümesi	
Ek.6. Yrd. Doç. Dr. Gözde Yazıcı'nın Tercümesi	
Ek.7. Prof. Dr. Gökhan Özyiğit Tarafından Onaylanan Ortak Tercüme	
Ek.8. Prof. Dr. Selma Yörükan'ın Geri Tercümesi	
Ek.9. Aydanur Lynn Bennett Ünsal'ın Geri Tercümesi	
Ek.10. EORTC'ye Gönderilen Son Rapor	
Ek.11. EORTC QLQ-OES18'in Türkçe'ye Çevrilerek Onaylanmış Son Hali	
Ek.12. RTOG CGCTT Stomatit Skorlaması	
Ek.13. CTCAE v4.0 Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlamaları	
Ek.14. Bilgilendirilmiş Onam Formu	
Ek.15. Etik Kurul Onayı	
Ek.16. AJCC Baş-Boyun Kanserlerinde TNM Evrelemesi	
Ek.17. EORTC QLQ-C30, H&N35 ve OES18 Skorlamalarının Hesaplanması	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>5-FU</b>	: 5-Fluorourasil
<b>Ab+</b>	: Abound® Kullananlar
<b>Ab-</b>	: Abound® Kullanmayanlar
<b>AJCC</b>	: American joint Committee on Cancer
<b>BCSQ-H&amp;N</b>	: Brief Core Set-Head and Neck
<b>BH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>cc</b>	: santimetreküp
<b>cm</b>	: santimetre
<b>CGCTT</b>	: Cooperative Group Common Toxicity Criteria
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CTV</b>	: Klinik Tümör Hacmi
<b>DAS24</b>	: Derriford Appearance Scale 24
<b>DAS59</b>	: Derriford Appearance Scale 59
<b>DAS136</b>	: Derriford Appearance Scale 136
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>FACT</b>	: Functional Assessment of Cancer Therapy
<b>FACT-E</b>	: Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus
<b>FACT-H&amp;N</b>	: Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck
<b>G</b>	: gram
<b>GRIX</b>	: Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia
<b>GS</b>	: Genel Sağlıkım
<b>GTV</b>	: Gros Tümör Hacmi
<b>Gy</b>	: gray
<b>HMB</b>	: Hidroksi Metil Bütirat
<b>HNS</b>	: Head and Neck Survey
<b>HS</b>	: Hastaliksız Sağlıkım
<b>ICF</b>	: International Classification of Functioning, Disability, and Health

<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>İKT</b>	: İndüksiyon Kemoterapisi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>MBFI</b>	: Modified Brief Fatigue Inventory
<b>MDADI</b>	: MD Anderson Disphagia Inventory
<b>mg</b>	: miligram
<b>mg/m<sup>2</sup></b>	: milligram/metrekare
<b>mm</b>	: milimetre
<b>mm<sup>3</sup></b>	: milimetreküp
<b>N</b>	: Hasta Sayısı
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>NS</b>	: Not Significant (İstatistiksel Olarak Anlamsız)
<b>PSS</b>	: Performance Status Scale
<b>PTV</b>	: Planlanan Tümör Hacmi
<b>QLICP-HN</b>	: Quality of Life Instruments in Cancer Patients-Head and Neck
<b>QLQ-C30</b>	: Quality of Life Questionnaire-Core 30
<b>QLQ-H&amp;N35</b>	: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35
<b>QLQ-OES18</b>	: Quality of Life Questionnaire-Oesophagus 18
<b>QLQ-OES24</b>	: Quality of Life Questionnaire-Oesophagus 24
<b>R</b>	: Korelasyon Katsayısı
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RTOG</b>	: Radiation Therapy Oncology Group
<b>SSQ</b>	: Sydney Swallow Questionnaire
<b>SSS</b>	: Shame and Stigma Scale
<b>SWAL-QoL</b>	: Swallowing Quality of Life Questionnaire
<b>TCF</b>	: Dosetaksel + Sisplatin + 5-Florourasil
<b>THYCA-QoL</b>	: Thyroid Cancer-Quality of Life
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nutrisyon

<b>TBI</b>	: Tüm Beden Işınlaması
<b>UW-QOL</b>	: University of Washington-Quality of Life Questionnaire
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>YAAT</b>	: Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi
<b>YART</b>	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1.	EORTC QLQ-C30 Modülünün Genel Sağlık Durumu Skorlaması	26
4.2.	EORTC QLQ-C30 Modülünün Fonksiyonel Skalalarının Skorlaması	27
4.3.	EORTC QLQ-C30 Modülünün Semptom Skalalarının Skorlaması	28
4.4.	EORTC QLQ-H&N35 Modülünün Semptom Skalalarının Skorlaması	29
4.5.	EORTC QLQ-OES18 Modülünün Semptom Skalaların Skorlaması	31
4.6.	RTOG CGCTT Stomatit Skorlaması Haftalık Ortanca Değerleri	36
4.7.	CTCAE Oral Mukozit Skorlamalarının Haftalık Ortanca Değerleri	37
4.8.	CTCAE Oral Ağrı Skorlamalarının Haftalık Ortanca Değerleri	38
4.9.	CTCAE Disfaji Skorlamalarının Haftalık Ortanca Değerleri	39
4.10.	RTOG CGCTT Stomatit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri	51
4.11.	CTCAE Oral Mukozit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri	52
4.12.	CTCAE Oral Ağrı Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri	53
4.13.	CTCAE Disfaji Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri	54

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> EORTC QLQ-C30 Modülünün Skalaları	10
<b>2.2.</b> EORTC QLQ-H&N35 Modülündeki Semptom Skalaları	11
<b>2.3.</b> EORTC QLQ-OES18 Modülündeki Semptom Skalaları	12
<b>3.1.</b> Kritik Doku ve Organ Doz Sınırlamaları	22
<b>4.1.</b> Hasta ve Tümör Özellikleri	24
<b>4.2.</b> Hastaların Kemoterapi ve Cerrahi ile İlgili Özellikleri	25
<b>4.3.</b> Radyoterapi ile İlgili Özellikler	25
<b>4.4.</b> EORTC QLQ-C30 Modülünün Fonksiyonel Skalalarının Değerlendirilmesi	27
<b>4.5.</b> EORTC QLQ-C30 Modülünün Semptom Skalalarının Değerlendirilmesi	28
<b>4.6.</b> EORTC QLQ-H&N35 Modülünün Semptom Skalalarının Değerlendirilmesi	30
<b>4.7.</b> EORTC QLQ-OES18 Modülünün Semptom Skalalarının Değerlendirilmesi	31
<b>4.8.</b> Yaşın Modül Skalaları Üzerine Etkisi	32
<b>4.9.</b> Primer Tümör Bölgesi, Cerrahi, İndüksiyon Kemoterapisi ve Boyun Radyoterapisinin Modül Skalalarına Etkisi ve p Değerleri	33
<b>4.10.</b> Oral Kavite Hacmi ve Ortalama Dozu, Özefagus Hacmi, Ortalama ve Maksimum Dozu, Primer, Boyun ve Primer+Boyun PTV'lerinin Modül Skalalarına Etkisi ve p Değerleri	34
<b>4.11.</b> RTOG CGCTT Stomatit Skorlarının Karşılaştırılması (p Değerleri)	36
<b>4.12.</b> CTCAE Oral Mukozit Skorlarının Karşılaştırılması (p Değerleri)	37
<b>4.13.</b> CTCAE Oral Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması (p Değerleri)	38
<b>4.14.</b> CTCAE Disfaji Skorlarının Karşılaştırılması (p Değerleri)	39
<b>4.15.</b> RTOG CGCTT Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlaması Üzerine Yaşın Etkileri	41
<b>4.16.</b> RTOG CGCTT Stomatit, CTCAE Oral Mukozit ve Oral Ağrı Skorlaması Üzerine Oral Kavite Hacmi ve Ortalama Dozunun Etkileri	42
<b>4.17.</b> CTCAE Disfaji Skorlaması Üzerine Özefagus Hacmi, Ortalama Dozu ve Maksimum Dozunun Etkileri	43

<b>4.18.</b> RTOG CGCTT Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlaması Üzerine Primer Tümör PTV'si, Boyun PTV'si ve Primer+Boyun PTV'sinin Etkileri	44
<b>4.19.</b> Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastaların ve Tümörlerinin Özellikleri	45
<b>4.20.</b> Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Kemoterapi ve Cerrahi ile İlgili Özellikleri	46
<b>4.21.</b> Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Radyoterapi ile İlgili Özellikleri	46
<b>4.22.</b> EORTC QLQ-C30 Modülünün Fonksiyonel Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	47
<b>4.23.</b> EORTC QLQ-C30 Modülünün Semptom Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	48
<b>4.24.</b> EORTC QLQ-H&N35 Anketinin Semptom Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	49
<b>4.25.</b> EORTC QLQ-OES18 Modülünün Semptom Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Karşılaştırılması	50
<b>4.26.</b> RTOG CGCTT Stomatit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	51
<b>4.27.</b> CTCAE Oral Mukozit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	52
<b>4.28.</b> CTCAE Oral Ağrı Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	53
<b>4.29.</b> CTCAE Disfaji Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması	54

## 1. GİRİŞ

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 600.000 kişi baş-boyun kanseri tanısı almakta ve bunların yaklaşık üçte ikisi lokal ileri evrede yakalanmaktadır [1]. Cerrahi yöntemler bazı yerleşimlerde tercih edilen tedavi yöntemi olsa da larinks ve hipofarinks gibi bazı yerleşim yerlerinde ciddi fonksiyonel kayıplara yol açtığı için bu tür hastalarda radyoterapi (RT) veya kemoradyoterapi (KRT) radikal tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Tümörü küçük, çevre dokulara yayılımı az olan ve lenf nodu tutulumu olmayan erken evre baş-boyun kanserli hastalarda genellikle tek başına RT uygulanmaktadır. Bununla birlikte büyük tümörlü ve lenf nodu tutulumu olan lokal ileri evre hastalarda ise genellikle indüksiyon kemoterapisi (İKT) sonrasında veya hemen tanı sonrası eş zamanlı KRT ile genel sağkalımda (GS) ve hastaliksız sağkalımda (HS) artış ve ölüm riskinde azalma bildirilmiştir [2, 3].

Baş-boyun kanserli hastalarda tümörün radyobiyojik özellikleri nedeniyle daha yüksek RT dozlarına çıkmak gereklidir. Ayrıca baş-boyun bölgesinde tolerans dozları düşük olan çok sayıda normal doku ve organ yer almaktadır. Bu nedenle RT'ye bağlı yan etkiler de diğer bölgelere kıyasla çok daha fazla gözlenmektedir. Bunun yanı sıra baş-boyun kanserli olguların çoğunda KRT standart tedavi olduğu için bu tür akut yan etkiler belirgin olarak artmaktadır. Bunlar arasında oral mukozit, oral kandidiyazis, ağız kuruluğu, ağızda tat kaybı, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, yemek yerken takılma hissi, ses kısıklığı, dermatit bulunmaktadır.

Geçmişte kullanmış olduğumuz RT teknikleri ile bu akut yan etkiler daha fazla görülmekteydi. Ancak Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) tekniğinin geliştirilmesi ve baş-boyun kanserlerinde standart teknik olması ile birlikte parotis bezleri önemli ölçüde korunmaya başlanmış ve buna bağlı olarak akut dönemlerde bile ağız kuruluğunun görülme sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir [4-9]. Ancak gelişen teknolojilere rağmen oral mukozit halen baş-boyun kanserleri tedavisinde ciddi bir problemdir. RT alan tüm baş-boyun kanserli hastaların %80'inde oral mukozit gelişmektedir [10]. Oral mukozit tipik olarak RT'nin 3. haftasında görülmeye başlar. Önce mukozanın rengi soluklaşır, sonrasında yamalı veya akıntılı mukozite dönüşebilir. RT bitiminde de tamamen iyileşmesi 8-12 haftayı bulabilmektedir [11]. Mukozite bağlı ağrıyı gidermek için öncelikle basit



antiinflamatuvar ajanlar denenmekte, ancak grad II ya da III mukozitte ağrı kontrolü için narkotik analjezikler gerekli olabilmektedir [12].

Radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda mukozit ile beraber özefajite bağlı disfaji birlikteliği oral alımda ve dolayısıyla beslenmede ciddi sorunlara yol açmaktadır. Katı gıdaları almakta sorun yaşayan bu tür hastaların tedaviye devamı açısından beslenme solüsyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu solüsyonların bazıları içeriğinde yer alan bazı aminoasitler nedeni ile hastadaki kalori ihtiyacını karşılamanın yanı sıra mukozitin şiddetini de azaltabilmektedir [13, 14].

Sonuç olarak başta oral mukozit olmak üzere RT alan hastalarda bu gibi akut yan etkiler yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara yol açmaktadır. Hastaların genel yaşam kalitesinin objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla çeşitli yaşam kalitesi değerlendirme modülleri geliştirilmiştir. Merkezi Brüksel, Belçika'da olan 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Avrupa'da kanser tedavisi ve araştırmalarında öncü olan kuruluşlardan biridir. Hem kanserin tedavisi üzerine çalışmalar yürütmekte hem de bu tedaviyi alan hastaların yaşam kalitesine de önem göstermekte ve geliştirdiği anketlerle hastaların yaşam kalitesini uluslararası ortak bir dille sorgulamaya olanak sağlamaktadır. EORTC'nin geliştirdiği anketlerden en yaygın kullanılan modülü 'Quality of Life Questionnaire-Core30' (QLQ-C30) genel yaşam kalitesi anketidir (EK-1). Ayrıca EORTC'nin farklı vücut bölgeleri ve organlarıyla ilgili birçok başka anketi de bulunmaktadır. Ancak bu anketlerde ana dil İngilizce'dir ve farklı dillerde kullanılması için EORTC ile işbirliği içinde o dile tercüme edilmesi ve geçerliliğinin test edilmesi gerekmektedir. Baş-boyun kanserlerinin en önemli yan etkilerinden biri olan özefajitin değerlendirilmesi ile ilgili de EORTC'nin 'Quality of Life Questionnaire-Oesophagus18' (QLQ-OES18) isimli bir anketi bulunmaktadır. Ancak QLQ-OES18 modülünün Türkçe çevirisi ve geçerliliğini test eden bir çalışma bulunmamaktaydı. Bu tez çalışması kapsamında öncelikle bu modülün EORTC ile işbirliği içinde Türkçe çevirisinin literatüre kazandırılması planlanmıştır.

Bu ilk aşamada olgularımızda mukozit ve özefajit için sadece standart destek tedavisi uygulanacak, herhangi bir beslenme solüsyonu kullanılmayacaktır. Tezin tüm aşamalarında QLQ-OES18 modülü ile birlikte genel yaşam kalitesini sorgulayan QLQ-C30 ve baş-boyun kanserlerine özel 'Quality of Life Questionnaire-Head and

Neck35' (QLQ-HN35) (EK-2) anketleri uygulanarak yaşam kalitesinin bir bütün olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca ikinci aşamada rutin olarak tüm olgularımızda arjinin içerikli beslenme solusyonu (Abound®) kullanılmış ve ilk gruptaki kolla aralarında yaşam kaliteleri açısından bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Abound®'un bir poşeti 24 gram (g) olup içinde 7.4 g L-arjinin, 7.4 g L-glutamin, 1.3 g Hidroksi Metil Bütirat, 1.1 g karbonhidrat, 0.02 g doymuş yağ, 215 miligram (mg) kalsiyum ve eser miktarda sodyum bulunmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Baş-Boyun Kanserlerinde Radyoterapinin Akut Yan Etkileri

Baş-boyun kanserlerinde hedefin kritik yapılara anatomik yakınlığı nedeniyle uygun hedef alanları içinde yüksek dozlara çıkıldığında radyasyona bağlı toksisite riski çok artmaktadır [15]. Konvansiyonel radikal RT ile 1990'lı yıllara kadar yapılan tedavilerde mortalite riski %3 olarak bildirilmiştir. İlerleyen yıllarda ise gelişen teknolojilerle aynı merkezlerde ciddi toksisite riskinin %14-17'den %4-5'e indiği gösterilmiştir [16, 17]. Baş-boyun RT'si sırasında en sık gözlenen akut yan etkiler mukozit, halsizlik, tat değişiklikleri, dermatit ve ağız kuruluğu olmaktadır. Bunların ağız kuruluğu dışındaki önemli bir kısmı geçicidir ve genellikle tedavi bitiminden haftalar veya aylar sonra düzelmektedir [12].

Mukozit tipik olarak RT'nin 3. haftasında başlamaktadır. İlk önce mukozada solukluk olarak başlamakta, sonrasında yamalı veya akıntılı hale gelebilmektedir [12]. Mukozit ile disfaji birlikteliği ise iv hidrasyon ve TPN gerektirebilecek kadar ciddi beslenme bozukluğuna yol açabilmektedir. Bunlara eklenen bulantı ve kusma da bu bozukluğu arttırabilmektedir. Bu akut toksisiteler özellikle hiperfraksiyone şemalarda ve eş zamanlı KT ile artmaktadır [12].

Werner-Wasik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özefajitin İKT sonrasında RT alanlarda 17, eş zamanlı KRT alanlarda 19, akselere RT uygulananlarda ise 13. günde başladığı gösterilmiştir [18]. Aynı çalışmada disfajinin KRT alanlarda İKT alanlara göre daha uzun sürdüğü, en uzun sürenin ise akselere RT olduğu belirtilmiştir.

Ağız kuruluğu konvansiyonel RT yöntemleriyle neredeyse kaçınılmazdır [15]. Parotis bezi dozu 26-39 Gy'i geçtiğinde 1 yıllık ağız kuruluğu insidansının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [8, 19]. Parotis bezi ortalama dozu 7,2 Gy'i geçtiğinde tükürük salınımı yarisına, 36 Gy'i geçtiğinde ise nadir değere düşmektedir ve RT sonrasında 2 yıllık izlemde bu durumun düzelmediği, hatta tükürük salınımında azalmanın devam ettiği gösterilmiştir [20]. Ağız kuruluğu diş sağlığı açısından da önem taşımaktadır. Ağız kuruluğu nedeniyle dişlerde çürükler ve buna bağlı tedavilerden kaynaklanacak mandibula ve maksilla osteoradyonekrozlarının insidansı artmaktadır [21, 22]. Bu nedenle RT öncesinde hastaları oral ve dental muayeneye yönlendirmek büyük önem taşımaktadır. Ağız kuruluğunun ayrıca plak

ve debris birikimini arttırdığı, tükürük pH'sını düşürdüğü ve tükürüğün tamponlama yeteneğini azalttığı gösterilmiştir [23].

Larinks ve hipofarinks kanserleri ağırlıkta olmak üzere akut dönemde laringeal ödem de problem oluşturabilmektedir. Ödem gelişimi ve ciddiyeti RT dozu, ışınlanan doku hacmi, boyun diseksiyonu yapıp yapılmaması, alkol ve sigara kullanımı, primer tümörün büyüklüğü ve yaygınlığına göre değişmektedir [24]. Oluşan ödem çoğu hastada çok ciddi olmamakla birlikte %10-15 kadarında ciddi hava yolu darlıkları oluşturup trakeostomi gereksinimine neden olabilmektedir. Kronik dönemde bu ödem, mukozal dekonjesyon ve hatta fibrozise ilerleyebilmektedir [12]. RT sırasında gelişen ödem ciddi bası semptomlarına yol açtığına deksametazon kullanımı ile ödem azaltılarak semptomlar gerileyebilmektedir [24]. Bu dönemde aspirasyon problemlerini engellemek için hastalara yemekleri yavaş yemesini ve sıvıları yavaş içmesini önermek gerekmektedir [24].

Radyoterapinin 2. ve 3. haftalarında özellikle larinks kanserlerinde bozulmuş ses kalitesi tümörün küçülmesine bağlı olarak bir miktar düzelebilmekte ancak ilerleyen haftalarda, tümör küçülmeye devam etse bile seste kabalaşma görülebilmektedir [24]. RT bitiminden yaklaşık 3 hafta sonra ses düzelmeye başlamakta ve genellikle 2-3 ayda normale dönmektedir. RT'nin 2. haftası sonunda hafif boğaz ağrısı gelişebilmekte ancak bunların çoğu medikal tedavi gerektirmemektedir. RT sonrasında boğaz ağrısının tamamen kaybolması 3-4 haftayı bulabilmektedir [24].

Bütün bu akut yan etkilerin gelişme riski eş zamanlı KT kullanımı ile artmaktadır [15]. Özellikle sisplatin temelli KT ile eş zamanlı uygulanan RT nedeniyle kemik iliğinin baskılanma olasılığı yüksektir. Hemoglobün değerlerindeki düşme genellikle halsizlik semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır. Benzer şekilde sisplatin nedeniyle akut dönemde kulakta çınlamalar şeklinde başlayan şikayetler ilerleyen dönemlerde sensörinöral işitme kaybına kadar gidebilmektedir [25]. Bu yan etkinin azaltılmasında kohlea dozunun düşük tutulması büyük önem taşımaktadır [26]. Yapılan bir çalışmada kohlea 60 Gy veya üzerinde doz aldığına hastaların yaklaşık %60'ında işitme kaybı görülürken 60 Gy'in altında hiçbir hastada işitme kaybı gözlenmemiştir [27].

## 2.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin Yan Etkileri

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ile kritik organların daha iyi korunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [15]. Yapılan çalışmalarda özellikle parotis bezlerinin önemli bir kısmının korunabildiği bildirilmiştir [4, 28, 29]. Ortalama parotis bezi dozu 34 Gy'in altında tutulduğunda hem akut hem de kronik dönemde grad II ağız kuruluğunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir [4]. Yapılan bir dozimetrik çalışmada parotis bezinin ortalama dozu 26 Gy'in altında tutulduğunda daha yüksek doz verilenlere göre RT sonrası tükürük fonksiyonlarının daha iyi korunduğu bildirilmiştir [30]. Kam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken evre nazofarinks kanserli hastalarda 2-Boyutlu RT ile YART karşılaştırılmış ve tedavi sonrası 1. yılda YART kolunda ağız kuruluğunun daha az görüldüğü ve stimüle edilmiş parotis akımı ve tüm tükürük akımının daha fazla olduğu gösterilmiştir [31].

Mortensen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada YART ile baş-boyun kanserli hastalarda ağız kuruluğunun yanı sıra disfajinin de azaltıldığı gösterilmiştir [32]. Hollanda'da yapılan çok merkezli bir çalışmada uygulanan RT tekniğinin sıvıları ve katı gıdaları yutabilmeyi en çok etkileyen prediktif faktörlerden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre YART uygulanan hastalarda 3-boyutlu konformal RT'ye göre yutma fonksiyonu belirgin olarak daha iyi bulunmuştur [33]. İsviçre'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde YART ile yutmada görevli yapıları korumanın lokal kontrolü azaltmadan grad III-IV disfajiyi etkili olarak engellediği bildirilmiştir [34].

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin ağız kuruluğu ve disfajiyi azalttığına dair çok sayıda yayın bulunmasına rağmen oral mukoziti azalttığına dair çalışma çok sınırlı sayıdadır. Çin merkezli bir çalışmada dil kanserlerinde postoperatif YART ile Planlanan Hedef Hacim (PTV) dışındaki oral mukoza, her iki yanak ve dudakların ortalama dozu 32 Gy'in altında tutulduğunda grad II-III oral mukozitin daha az gözleendiği, grad IV ve üzeri mukozitin ise hiçbir hastada gözlenmediği bildirilmiştir. Bu şekilde hastaların ağrı kesici ve intravenöz (iv) antibiyotik kullanımında da azalma gözlenmiştir [35].

### 2.3. Baş-Boyun Kanserlerinde Yaşam Kalitesi ile İlgili Modüller

Birçok farklı kurum ve kuruluş tarafından hemen her anatomik bölgeye yönelik çeşitli yaşam kalitesi modülleri geliştirilmiştir. Bu modüller birçok araştırma protokolünde de rutin olarak kullanılmaktadır [36]. Baş-boyun kanserli hastalarda cerrahi sonrası yüz görünümünü sorgulamaya yönelik yaşam kalitesi modüllerini yayınlayan bir derlemede bu hasta grubuna uygulanmış olan 18 yaşam kalitesi anketi bulunduğu bildirilmiştir [37]. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri Washington Üniversitesi tarafından geliştirilen ‘University of Washington-Quality of Life Questionnaire’ (UW-QOL)’dir. Bu modülde hastalığa özgü ağrı, görünüm, aktivite, yutma, çiğneme, konuşma, tat alma, tükürük, ruh hali ve anksiyete ile ilgili semptomlar ve genel yaşam kalitesi sorgulanmaktadır. Bu anket 2011 yılında Hacettepe Üniversitesi tarafından Türkçe’ye kazandırılmıştır [38].

Bu modüllerden ‘Head and Neck Survey’ (HNS) anketinde konuşma ve iletişim, yeme ve yutma, görünüm ve ağrıyı sorgulayan bölümler bulunmaktadır. ‘Derriford Appearance Scale 59’ (DAS59) ve ‘Derriford Appearance Scale 24’ (DAS24) ise ‘Derriford Appearance Scale 136’ (DAS136)’dan geliştirilmiş olan, baş-boyun kanserli hastalara özgü olmayan, görünümünden memnun olmayan hastaların psikolojik durumlarını sorgulayan anketlerdir. Benzer şekilde ‘Shame and Stigma Scale’ (SSS) anketi de hastaların dış görünüşleriyle ilgili duygu ve düşüncelerini sorgulamaktadır [39].

Baş-boyun kanserleri için geliştirilmiş olan modüllerden biri de List ve arkadaşları tarafından geliştirilen ‘Performans Durumu Skalası’dır (PSS) [40, 41]. Bu modülde hastaların toplum içinde yeme, hastanın konuşmasının anlaşılabilirliği ve diyetinin özellikleri sorgulanmaktadır. Bu modül özel olarak hangi tümör bölgesinde hangi tedavinin tercih edilmesi gerektiği konusunda hekimlere yardımcı olmaktadır. Bu şekilde organ koruyucu tedavilerin önemi daha fazla ortaya konmaktadır [36].

Çinli bilim insanları Çin kültürüne uyacak şekilde diğer modüllerden yola çıkarak baş-boyun kanserli hastalara özgü olarak ‘Quality of Life Instruments in Cancer Patients-Head and Neck’ (QLICP-HN) modülünü geliştirmiştir [42]. Bu modülde baş-boyun bölgesine özgü semptomların yanı sıra psikolojik, sosyal ve fiziksel durum da sorgulanmaktadır.

Baş-boyun kanserli hastalarda geliştirilmiş çok sayıda başka yaşam kalitesi modülü de bulunmaktadır [43-46]. Bu modüllerde çok çeşitli semptomlar sorgulanmıştır. Dijkstra ve arkadaşlarının yapmış olduğu yaşam kalitesi anketlerinde trismus sorgulanmış ve RT ve cerrahi gibi tedaviler sonucu gelişen fibrozis ile insidansının arttığı gösterilmiştir [47]. van Gogh ve arkadaşlarının geliştirdiği 5 soruluk ankette ise larinks kanserli hastalarda konuşma problemleri araştırılmıştır [48, 49].

Geliştirilen başka bir modül olan ‘MD Anderson Disphagia Inventory’ (MDADI)’de RT dozu arttıkça ciddi yutma problemlerinin de arttığı gösterilmiştir [36]. Bu artış özellikle superior ve orta konstriktör farinks kaslarının dozu fazla olduğunda daha belirgin bulunmuştur. Aynı modül hipofarinks kanserli hastalara da uygulanmış ve KRT uygulanan hastalarda, cerrahi ve sonrasında RT alan hastalara göre duygusal ve fonksiyonel komponentlerin belirgin olarak daha iyi olduğu bulunmuştur [50]. Bu modüllerde yutma fonksiyonlarının özellikle RT ve cerrahi ile daha fazla bozulduğu gösterilmiştir [51]. 1 yıllık izlemde orofarinks kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde beslenme tüpü gereksiniminin ortaya çıktığı belirlenmiştir [52, 53].

‘Swallowing Quality of Life Questionnaire’ (SWAL-QOL) anketi de genel olarak disfajiyi sorgulayan ve baş-boyun kanserli hastalarda da uygulanabilen bir modül olarak geliştirilmiştir [54]. İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise yine yutma fonksiyonlarını sorgulayan ‘Sydney Swallow Questionnaire’ (SSQ) anketinin baş-boyun kanserli hastalarda uygulanabilirliği kanıtlanmıştır [55].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen ‘International Classification of Functioning, Disability, and Health’ (ICF) anketlerinden ‘Brief Core Set-Head and Neck’ (BCSQ-H&N) baş-boyun kanserli hastalar için geliştirilmiştir [56]. Bu ankette baş-boyun bölgesindeki organların yapıları ve fonksiyonları, hastaların yeme, içme, konuşma gibi aktiviteleri ve çevresel faktörleri sorgulanmaktadır.

İki bin on yılında geliştirilen ‘Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia’ (GRIX) anketi yalnızca ağız kuruluşunu sorgulamakta ve baş-boyun kanserli hastalarda da uygulanabilmektedir [57].

Hollanda’da yapılan bir çalışmada tiroit kanserli hastalara özgü ‘Thyroid Cancer-Quality of Life Questionnaire’ (THYCA-QoL) anketi geliştirilmiştir [58]. Bu ankette hastalara ağrı, yutma, ağız kuruluğu, sıcak basması, vücut ağırlığı değişiklikleri, anksiyete gibi birçok semptomla ilgili sorular yöneltilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, kanserli hastalarda halsizlik ve yorgunluğu sorgulayan ‘Modified Brief Fatigue Inventory’ (MBFI) anketi baş-boyun kanserli hastalara uygulanmış ve bu hasta grubunda uygulanabilir bulunmuştur [59].

‘Functional Assessment of Cancer Therapy’ (FACT) skalasında baş-boyun kanserli hastalarda uygulanan ‘Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck’ (FACT-H&N) ve özefagus kanserli hastalarda uygulanan ‘Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus’ (FACT-E) anketleri bu hasta gruplarında fiziksel, sosyal-ailesel, duygusal ve fonksiyonel iyilik halini sorgulamaktadır [60, 61].

#### **2.4. Baş-Boyun Kanserlerinde EORTC QLQ-C30, HN35 ve OES18 Modülleri ile İlgili Literatür ve Genel Bilgiler**

Yaşam kalitesi modüllerinin en çok kullanılanlarından biri EORTC’nin geliştirmiş olduğu QLQ-C30 genel yaşam kalitesi anketidir. Bu anket tek başına kullanılabildiği gibi anatomik bölgelere özel diğer modüllerle birlikte de uygulanabilmektedir. Baş-boyun kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda bu anketin oral alımı ve malnütrisyonu göstermede güvenilir olduğu bildirilmiştir [62, 63]. Bu anketteki sorular içeriği bakımından genel sağlık durumu, fonksiyonel skalalar ve semptom skalaları olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Skalalar Tablo 2.1.’de gösterilmiştir.



**Tablo 2.1.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Skalaları

Skala	Soru Sayısı	Soru Numaraları
<b>Genel Yaşam Kalitesi</b>		
Genel Sağlık Durumu	2	29, 30
<b>Fonksiyonel Skalalar</b>		
Fiziksel Fonksiyonlar	5	1-5
Rol Fonksiyonları	2	6, 7
Duygusal Fonksiyonlar	4	21-24
Bilişsel Fonksiyonlar	2	20, 25
Sosyal Fonksiyonlar	2	26, 27
<b>Semptom Skalaları</b>		
Halsizlik	3	10, 12, 18
Bulantı ve Kusma	2	14, 15
Ağrı	2	9, 19
Dispne	1	8
Uykusuzluk	1	11
İştah Kaybı	1	13
Konstipasyon	1	16
Diyare	1	17
Finansal Zorluklar	1	28

Baş-boyun kanserlerine özgü olan EORTC QLQ-H&N35 modülü 27 farklı ülkede Türkçe de dahil olmak üzere 19 dile çevrilmiştir [64]. QLQ-H&N35 modülünün QLQ-C30 anketiyle birlikte baş-boyun kanserli hastalarda RT, cerrahi veya KT tedavilerinin öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında uygulanabilirliği gösterilmiştir [65-67]. Çok merkezli yapılan bir çalışmada bu modüle eklenebilecek sorular hastalara danışılmış ve hastalar omuz ağrısı, kanama, ağız kokusu, hıçkırık, saç dökülmesi, diş problemleri gibi birçok semptomla ilgili sorunun eksik olduğunu belirtmişlerdir [68]. Çalışmaların çoğunda bu modül yutma fonksiyonlarını sorgulamak amacıyla kullanılmıştır [64]. EORTC QLQ-H&N35 modülünde yalnızca semptom skalaları bulunmaktadır. Bu skalaların özellikleri Tablo 2.2.'de verilmiştir.

**Tablo 2.2.** EORTC QLQ-H&N35 Modülündeki Semptom Skalaları

<b>Semptom Skalaları</b>	<b>Soru Sayısı</b>	<b>Soru Numaraları</b>
<b>Ağrı</b>	4	1-4
<b>Yutma</b>	4	5-8
<b>Duyu Problemleri</b>	2	13, 14
<b>Konuşma Problemleri</b>	3	16, 23, 24
<b>Sosyal Yeme Problemleri</b>	4	19-22
<b>Sosyal İletişimde Zorluklar</b>	5	18, 25-28
<b>Azalmış Cinsellik</b>	2	29, 30
<b>Dişler</b>	1	9
<b>Ağzı Açabilme</b>	1	10
<b>Ağız Kuruluğu</b>	1	11
<b>Yapışkan Tükürük</b>	1	12
<b>Öksürme</b>	1	15
<b>Kendini Hasta Hissetme</b>	1	17
<b>Ağrı Kesici Kullanma</b>	1	31
<b>Ek Beslenme Destekleri</b>	1	32
<b>Beslenme Tüpü</b>	1	33
<b>Kilo Kaybı</b>	1	34
<b>Kilo Alımı</b>	1	35

Özefagus ile ilgili semptomları sorgulayan EORTC QLQ-OES18 modülü QLQ-OES24 modülünün geliştirilmiş şeklidir [69]. Literatürdeki çalışmaların çoğunda özefagus kanserli hastalarda uygulanmıştır. Literatürde bu modülün baş-boyun hastalarına uygulandığı sadece 1 çalışma bulunmaktadır [70]. Bu modül yalnızca semptom skalalarını içermektedir. Bu skalaların özellikleri Tablo 2.3.'te verilmiştir.

**Tablo 2.3.** EORTC QLQ-OES18 Modülündeki Semptom Skalaları

Semptom Skalaları	Soru Sayısı	Soru Numaraları
<b>Disfaji</b>	3	1-3
<b>Yeme</b>	4	6-9
<b>Reflü</b>	2	14, 15
<b>Ağrı</b>	3	16-18
<b>Tükürüğünü Yutmada Zorluk</b>	1	4
<b>Aspirasyon Problemleri</b>	1	5
<b>Ağız Kuruluğu</b>	1	10
<b>Tat Almada Zorluk</b>	1	11
<b>Öksürmede Zorluk</b>	1	12
<b>Konuşmada Zorluk</b>	1	13

## 2.5. Arjinin ve Yara İyileşmesi

Aminoasitler esansiyel ve nonesansiyel olarak ikiye ayrılır. Esansiyel aminoasitler insan vücudunda üretilmeyip dışarıdan alınması gereken aminoasitlerdir. Bunlar fenilalanin, izolösin, lösin, lizin, metionin, valin, triptofan ve treonindir. Arjinin ve histidin ise büyüme çağında esansiyel olup ilerleyen yaşlarda vücut tarafından üretilmektedir. Arjinin özellikle posttravmatik durumlarda esansiyel hale gelir [71]. Dibazik bir aminoasittir ve glutamin tarafından sentezlenen sitrülinden oluşur [72]. Böbrekler sitrülünü arjinine metabolize eder ve arjinin sistemik dolaşıma karışır [13]. Arjinin üre, nitrik oksit, poliaminler, agmatin ve kreatinin fosfat sentezi gibi birçok yolakta görevlidir. Besinlerle günlük alınması gereken miktarı 5-6 gramdır [13]. Seifter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada minör travma geçiren, arjininden yoksun kalan sıçanlarda daha fazla kilo kaybı ve ölüm görülmüştür [71].

Arjininin yıkımı da çok çeşitli enzimatik yollarla olmaktadır. Arjinin yara iyileşmesi sırasında nitrik oksit sentaz (NOS) veya arjinazla katabolize edilir. Dolayısıyla yara iyileşmesi için arjinin esansiyeldir [73]. Arjininin iki formu vardır. Arjinin I yara yerindeki fibroblastlarda bulunan sitosolik izoformudur ve sadece karaciğerde bulunur [74]. Arjinin II ise makrofajlar, böbrek, meme, enterositler gibi

ekstrahepatik dokuların mitokondrilerinde bulunan formudur [75]. Yara yerinde hangi formun baskın olduğuna dair net bir bilgi bulunmamaktadır [13].

Arjinin arjinazla yıkıldığında ornitin açığa çıkar. Bu aminoasit kollajen sentezi ve hücre proliferasyonunda görevlidir ve yara iyileşmesinde arjininle birlikte çalışan tek aminoasittir [13]. Ancak arjinaz hücre proliferasyonunu yavaşlattığından ornitin arjininin yerini tam olarak alamamaktadır [76]. Arjinin NOS'la yıkıldığında ise çeşitli formlarda nitrik oksit (NO) açığa çıkar. Bunların bir kısmı kollajen sentezinde görevliken bir kısmı anjiogenezi sağlar, bir kısmı ise fagositoza yardımcı olur [77-79]. Shi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada NOS yolu durdurulan sıçanlarda ornitin aktivitesine devam ederken arjininin yara iyileşmesini arttırmadığı gösterilmiştir [80]. Dolayısıyla iki katabolik yol her ne kadar farklı ajanlarla stimüle olsa da birbirlerini etkilemektedir.

Arjininin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Arjinin başta lenfositler olmak üzere birçok hücrenin gelişmesinde esansiyeldir [81]. Yine arjinin metabolizmasından elde edilen poliaminler hücre proliferasyonunda görev yapmaktadır [13]. Poliaminlerin sentezinde ilk basamak olan arjinazın induksiyonu ile endotel hücrelerinde proliferasyon başlatılır [82]. Ancak poliaminlerin plazmadaki yüksek konsantrasyonları toksik olabilmektedir [83]. Arjinin ayrıca T-hücre fonksiyonları üzerine de etkilidir. Timotropik bir ajan gibi davranarak hem in vivo hem de in vitro T-hücre yanıtını uyarır, travmanın T-hücre fonksiyonları üzerine olumsuz etkisini de azaltır [14, 84-86]. T-hücreleri yara iyileşmesini hızlandırır [87-89]. Dolayısıyla arjinin konakta ve yara yerinde T-hücre ve buna bağlı olarak fibroblast yanıtlarını da artırır [83]. Sağlıklı insanlarda arjinin periferik kan hücrelerindeki mitojenik aktiviteyi artırır ve travma sonrasında gelişen lenfosit sentezindeki bozukluğu azaltır [14, 90-92]. Arjininin kemik iliğinde B-hücre farklılaşmasında görev yaptığı da gösterilmiştir [93, 94].

Arjinin hipofiz bezi ve pankreastan hormon salınımını artırır [95-99]. Yapılan çalışmalarda arjininin hormon salınımı üzerine etkisi travma ya da yanık sonrasında Büyüme Hormonu'nun (BH) etkisine benzer bulunmuştur [100-102]. Hipofizektomili hayvanlarda ise dışarıdan BH takviyesi yapılsa bile arjinin yara iyileşmesi üzerine etki edememiştir [83]. Bu bilgilerden anlaşılmaktadır ki arjininin yara iyileşmesi üzerinde etkili olabilmesi için hipotalamo-hipofizer aksın sağlam

olması gerekmektedir. İki hafta boyunca günde 30 gram arjinin aspartat verilen sağlıklı gönüllülerde yara yerinde kollajen artışının yanı sıra plazmadaki İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde de artış saptanmıştır [91]. Bu da arjininin kullanılan bu dozlarda hipofiz aktivitesini uyardığını ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinden birini göstermektedir.

İnsan ve rodentlerde arjinin alımının arttırılmasının yara iyileşmesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Günlük 200-500 mg/kg arjinin tedavi edici düzeydedir ve bu dozlarda belirgin toksik etkisine rastlanmamıştır [13]. Arjininin oral ya da intravenöz uygulanması da aynı biyolojik etkinliğe sahiptir [103]. Yapılan çalışmalarda her iki uygulama yoluyla da kollajen depolanmasını ve lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonlarını arttırdığı, yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir [14, 90, 104].

Arjininin in vitro kollajen sentezi üzerine etkisi tam olarak gösterilememiştir ancak NO senteziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Artan arjinin alımıyla birlikte plazmada arjinin ve NO seviyesi artar ve yüksek dozda NO ile fibroblastların kollajen sentezlemesi uyarılır [81]. Arjinin eksikliği ise NO sentezini azaltmaz; endojen arjinin havuzu bunun için yeterlidir [105]. NO ayrıca lenfosit proliferasyonunu inhibe eder [106]. Dokudaki NOS indüklenince NO miktarıyla birlikte arjinaz da indüklenir ve ornitin miktarı da artar, poliaminler oluşur. Poliaminler hücre proliferasyonunu başlatır [86]. Dolayısıyla L-arjininin katabolizmasının arjinaz yoluyla olması doku hasarının tamirinde ilk basamaktır.

Arjinin desteğinin bası yaralarına olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada beslenme bozukluğu olmayan hastalarda 200 mL'sinde 3 g arjinin bulunan bir solüsyon ile plasebo karşılaştırılmıştır [107]. Bası ülseri olan 47 hastanın 22'sine 8 hafta boyunca günde 3 kere bu solüsyon verilmiştir. 3, 5 ve 8. haftalarda hastaların bası ülseri büyüklükleri değerlendirilmiş ve solüsyonu kullanan hastaların yaralarında kontrol grubuna kıyasla her 3 haftada da başlangıca göre belirgin küçülme gözlenmiş, hastaların pansuman ihtiyacı ve pansumana ayrılan zaman azalmıştır. Bu etkiler özellikle ilk haftalarda daha belirgin olarak gözlenmiştir. Solüsyonu kullanan hastalarda kandaki C vitamini düzeyi belirgin olarak artarken Vücut Kitle İndeksi (VKİ) açısından kontrol grubuyla fark gözlenmemiştir.

Cereda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 28 bası ülserli hastaya beslenme tüpü yoluyla arjinin desteği verilmiş ve bu hastalarda 12 hafta sonunda ülserlerdeki küçülmenin kontrol grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir [108]. Ancak bu çalışmadaki hastaların çoğunun başlangıçtaki beslenme durumunun bozuk olduğu ve bunun da yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Başka bir çalışmada ise bir kısmının beslenmesi iyi, bir kısmının bozuk olan 245 hastaya 9 hafta boyunca arjinin desteği verilmiş ve her iki hasta grubunda da bası ülserlerinde iyileşme görülmüştür [109]. Arjininin yara iyileşmesi ve immün sistem üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle yanık [110-112] ve septik şok [113] tedavisinde de faydalı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Abound<sup>®</sup>'un kanser hastalarında kullanıldığı çalışmalarda yara iyileşmesine belirgin katkı sağlanmasının yanı sıra toksik etkisi olmadığı da bildirilmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesinde evre IV solid tümörlü ve en az %5 kilo kaybı olan hastalara Abound<sup>®</sup> verilerek 4 hafta sonunda sonuçlarına bakılmıştır. Abound<sup>®</sup> kullanan hastalarda belirgin kilo alımı, kullanmayanlarda ise kilo kaybının devamı gözlenmiş, bu fark özellikle yağsız vücut kitlesinde saptanmıştır [114]. Aynı solüsyonun verildiği diğer bir çalışmada benzer bulguların yanı sıra bu solüsyonu kullanan hastalarda duygusal profil daha olumlu çıkmış ve kendini güçsüz hissedenlerin oranı daha az bulunmuştur [115]. Ayrıca yine bu hastalarda hemoglobin, hematokrit değerleri ve eritrosit, beyaz küre ve eozinofil sayısının da daha fazla olduğu görülmüştür. Yine benzer bir çalışmada Abound<sup>®</sup> ile plazmadaki arjinin ve ornitin düzeylerinin ve buna bağlı olarak kollajen depolanmasının arttığı gösterilmiştir [116].

## 2.6. Arjinin Kullanımı ve Radyoterapi

Arjininin RT alan dokulara etkisi üzerine de çalışmalar bulunmaktadır. RT'ye maruz kalan dokuda inflamasyon gelişmekte ve radyasyonun dokuya olan hasarından da bu inflamasyon sorumlu olmaktadır [117-122]. Terapötik dozlarda kullanılan arjinin ile akut inflamatuvar yanıtın azaldığı ve onarımın başladığı gösterilmiştir [110, 111, 113].

Arjinin kullanımının RT üzerine etkisini araştıran hayvan çalışmaları bulunmaktadır [106, 123, 124]. Gürbüz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

abdominal radyasyondan sonra enterit gelişen farelere arjinin verildikten sonra intestinal mukozanın yenilediği ve mezenterik lenf nodlarındaki bakterilerin kaybolduğu bildirilmiştir [124]. Shukla ve arkadaşlarının çalışmasında farelere 2 gray (Gy) Tüm Beden Işınlaması (TBI) yapılmış ve farelerin dalaklarında küçülme, splenosit sayısı ve kemik iliği selülaritesinde azalma gözlenmiştir [106]. Farelerin bir kısmına ışınlamadan 2 saat sonra L-arjinin verilmiş ve bu grupta bu etkilerin azaldığı gösterilmiştir. Ancak TBI'dan 10 dakika önce L-arjinin verilen farelerde aynı sonuca ulaşamamıştır. L-arjinin RT'den 2 saat sonra uygulandığında dalaktaki NOS miktarı azalarak arjinaz artmıştır, bu da L-arjininin NO'ya dönüş yolunu engellemiştir. NO'nun azalması hematopoetik kök ve progenitor hücrelerin sayısını arttırmıştır [125]. Yine TBI'dan sonra L-arjinin uygulanan farelerde antikor yanıtı, NO düzeyleri, dalaktaki arjinaz aktivitesi ve ribonükleik asit (RNA) miktarı artmış, serum Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri azalmış, splenositlerde deoksiribonükleik asit (DNA) fragmentasyonu ve apoptoz engellenmiş ve dalağın immün fonksiyonları korunmuştur.

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında arjininin barsak mukozası üzerine etkileri incelenmiştir [123, 126]. Ersin ve arkadaşları RT'den 7 gün önce ve 7 gün sonra arjininden zengin diyetle beslenen sıçanlarda arjininin barsak mukozası üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir [126]. Picanço ve arkadaşları ise tek doz 11.64 Gy abdominal RT uygulanan sıçanlarda arjininle desteklenen grupta kolon epitel ve lamina propria tabakalarının korunduğunu bildirmişlerdir [123].

İspanya'da yapılan bir çalışmada ise cerrahi sonrasında baş-boyun kanserli hastalarda enteral arjinin desteğiyle kilo kaybının durdurulduğu ve komplikasyon oranlarının azaltıldığı bildirilmiştir [127]. 3 ay süren arjinin ve glutamin desteğiyle cerrahi sonrası RT alan baş-boyun kanserli hastaların serum protein düzeyi artırılmış ve oral mukozit oranları düşürülmüştür.

Bütün bu çalışmaların yanında arjininin radyasyonla ilişkili doku hasarına olumsuz katkısı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Hwang ve arkadaşları RT'den önce L-arjininle beslenen farelerin barsaklarında kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla hasar geliştiğini göstermiştir [128]. Nieves ve arkadaşları ise arjinin verdikleri farelerin bir kısmında immün parametrelerin

düzelmediğini, bir kısmında değişmediğini, bir kısmında ise bozulduğunu bildirmiştir [129].

Yapılan çalışmalarda arjinin içeren solüsyonların ciddi toksik etkisi gözlenmemiştir. Van Holten ve arkadaşlarının çalışmasında 200 mL'sinde 3 gr arjinin içeren solüsyonu alan hastalarda genel olarak gastrointestinal tolerans kontrol grubundan farklı bulunmamış ancak bir kısmında 4. haftada konstipasyon gözlenmiş ve bu yan etki beslenme solüsyonu ile ilişkili bulunmuştur [107]. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada konstipasyon gözlenmemiştir. Yine beslenme solüsyonuna bağlı olarak bazı hastalarda diyare, konstipasyon, bulantı, dispepsiye rastlanmış ancak bu yan etkiler kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya erken veya lokal ileri evre baş-boyun kanserli, definitif veya cerrahi sonrası adjuvan RT ya da KRT alan ve tedaviye başlamadan önce oral beslenebilen tüm olgular dâhil edilmiştir. Ancak uzak metastazı olan ve tedaviye başlamadan önce oral beslenemeyen veya oral beslenmesi bozuk olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.1. EORTC QLQ-OES18'in Türkçe Validasyonu

Tezin ilk aşaması olan EORTC QLQ-EOS18'in Türkçe'ye validasyonu için öncelikle EORTC Çeviri Merkezi ile iletişime geçilmiş ve modülün tercümesi için resmi onay alınmıştır. EORTC tarafından modülün orijinali ve Türkçe çevirisinin onaylanması için izlenmesi gereken sürecin tüm ayrıntıları tarafımıza gönderilmiştir (EK-3). EORTC QLQ-OES18 modülünde toplam 18 soru bulunmaktadır. Bu sorular içinde yer alan 15 soru başka EORTC modüllerinde de mevcut olup daha önce Türkçe'ye resmi olarak çevrilmiş ve EORTC tarafından onay almıştır (EK-4). Ancak bu 15 soru içinde daha önceden Türkçe'ye çevrilmiş olup İngilizce anlamını tam karşılamayan 5 soru saptadık. Öncelikle çevirisi olmayan 3 sorunun tercümesini yaptık. Bu sorular sırasıyla şunlardır;

1. Have you had trouble with swallowing your saliva? (34. Soru)
2. Have you had pain when you eat? (46. Soru)
3. Have you had pain in your chest? (47. Soru)

Daha sonra İngilizce anlamını tam karşılamayan 5 soruyu yeniden tercüme ettik. Bu sorular da şunlardır;

4. Could you eat solid food? (31. Soru)
5. Could you eat liquidised or soft food? (32. Soru)
6. Could you drink liquids? (33. Soru)
7. Have you had problems with your sense of taste? (41. Soru)
8. Have you had trouble with coughing? (42. Soru)

Bu amaçla EORTC'nin önerdiği süreç izlenerek öncelikle Dr. Sezin Yüce Sarı ve Yrd. Doç. Dr. Gözde Yazıcı tarafından bu 8 soru İngilizce'den Türkçe'ye çevrildi (EK-5, 6). Sonrasında bu sorulardan EORTC'nin önerdiği şekilde Prof. Dr. Gökhan Özyiğit yönetiminde ortak bir tercüme oluşturuldu (EK-7).

Sonraki aşamada bu tercüme ettiğimiz sorular ana dili İngilizce olan 2 kişi tarafından tekrar Türkçe'den ters tercüme ile İngilizce'ye çevrildi. Bu aşama ana dili İngilizce olan ve Türkçe'yi de çok iyi derecede bilen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi Prof. Dr. Selma Yörükân ve Arı Koleji Okul Öncesi İngilizce Öğretmeni Aydanur Lynn Bennett Ünsal yardımı ile gerçekleşti. Bu şekilde İngilizce'den Türkçe'ye tercüme edilen sorular tekrar İngilizce'ye çevrildi (EK-8, 9).

Bu geri çeviriler de tamamlandıktan sonra bir ön görüş alınması için EORTC'ye bu tercüme yolları ile çevirilerin neden bu şekilde yapıldığı açıklandı. Tercüme EORTC tarafından onaylandı ve bu onaylanmış sorular üst özefagus bölgesine RT ya da KRT alan 14 hasta üzerinde uygulanarak hastalardan kelime tercihi, cümle kuruluşu, soru şekli gibi konularda geri bildirim vermeleri istendi. Anketin uygulandığı hastalardan sadece 31. ve 32. sorularla ilgili problem olduğu şeklinde bir geri bildirim alındı. Diğer tüm soruların soruş şekli olumsuz olup zorlanmaya veya yapamamaya odaklanmışken; bu 2 soruyu İngilizce anlamını tam karşılayacak şekilde çevirdiğimiz zaman 'yapabildiniz mi?' şeklinde olumlu yönde sorduğumuzu ve bu nedenle cevapların diğer cevaplarla ters olduğunu söylediler. Bu sorulara 'her zaman' yanıtı verildiğinde olumlu anlam çıkarken diğer sorularda 'her zaman' yanıtı aslında hiçbir zaman yapamamaya karşılık geliyordu. Bu nedenle EORTC'ye bildirilen son raporda bu soruların tercümesinden vazgeçildi ve bu durum EORTC'ye ayrı bir elektronik postayla bildirildi (Ek-10). Son rapor da EORTC tarafından onaylandı ve tezin ikinci aşamasına geçildi. Anketin Türkçe'ye çevrilmiş son hali EK-11'de verilmiştir. İlk aşamada yer alan 14 olguya ayrıca daha önceden Türkçe validasyonu yapılmış olan EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-HN35 yaşam kalitesi anketleri de uygulanmıştır. Bu gruptaki olgularda Abound® kullanılmamıştır.

### **3.2. Abound® Kullanan Hastalarda Genel Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**

Tezin ikinci aşaması için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 27.12.2012 ile 19.07.2013 tarihleri arasında baş-boyun kanseri tanısıyla definitif RT veya KRT alan, uzak metastazı olmayan erken ve lokal ileri evre 31 hastanın RT sırasında prospektif bir protokol dahilinde hem oral mukozit ve özefajit hem de yaşam kalitesi açısından değerlendirmesi yapıldı. Yaşam kalitesi değerlendirmesi için EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 ve EORTC

QLQ-EOS18 anketlerinden her biri RT'nin ilk günü, RT'nin 15. günü ve RT'nin son günü olmak üzere üçer kez uygulandı. 17 hastaya sabah ve akşam birer kez olmak üzere günde 2 kez, günlük beslenmeye ek olarak oral yoldan Abound® verildi. Benzer şekilde definitif tedavi alan 14 hasta ise kontrol grubu olarak gözlendi. Abound® kullanan grupta solüsyona RT'nin ilk günü başlandı ve RT bitimine kadar, hafta sonları da dâhil devam edildi. Hastaların haftada bir gün oral mukozit ve özefajit açısından fizik muayeneleri yapıldı. Bu bölgelerdeki yan etkiler 'Radiation Therapy Oncology Group Cooperative Group Common Toxicity Criteria' (RTOG CGCTC)'nin stomatit skorlaması ve 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) v4.0'ın oral mukozit, oral ağrı ve disfaji ile ilgili skorlamaları ile birlikte değerlendirildi (Ek-12, 13).

Tüm olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı (EK-14). Bu çalışma öncesinde de 'Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 9 Ekim 2012 tarihinde LUT 12/123 kayıt numarası ile onay alındı (EK-15).

### 3.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlaması

Varian Clinac DHX High Performance cihazı (Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA) ile tüm hastalara YART uygulandı. Tedavi şeması hastalığın evresine göre belirlendi.

Öncelikle tüm hastalara supin pozisyonda, kollar yanda vücuda bitişik şekilde, şeffaf B yastık ve omuz çekeceği kullanılarak termoplastik YART baş-boyun maskesi yapıldı. Hastaların kreatinin değerlerine bakılarak aynı gün içinde vücut ağırlıklarına göre değişmek kaydıyla 50-70 santimetreküp (cc) iv kontrast madde kullanılarak tedavi pozisyonunda, tüm kranyum ve karina seviyesini kapsayan ve kesit kalınlığı 2.5 milimetre (mm) olacak şekilde planlama bilgisayarlı tomografileri (BT) çekildi. Tüm hastalarda primer tümör bölgesi ve/veya risk altındaki boyun lenf nodları RTOG baş-boyun konturlama önerilerine uyularak konturlandı [130]. Ayrıca risk altındaki organlar da (beyin, beyin sapı, gözler, optik lensler, optik sinirler, optik kiazma, parotis bezleri, spinal kord, mandibula, temporomandibuler eklemler, oral kavite, özefagus, larinks, kohlealar, brakial pleksuslar, dudaklar) ilgili kesitlerde belirlendi ve konturlandı.

Lokal ileri evre kanserlerde İKT sonrasında primer tümörde tam yanıt varsa primere 66 Gy, yanıt yoksa 70 Gy toplam dozlarda RT uygulandı. Gros lenf nodu mevcut ise buraya 1 cm emniyetle 70 Gy, lenf nodları tanı anında pozitif ise o lenf nodu seviyesine 60-66 Gy, negatif ise 54-56 Gy RT uygulandı. Günlük fraksiyon dozları primer tümör için 2.12-2.13 Gy, lenf nodları için 1.6-2.13 Gy olarak hesaplandı. T1N0M0 glottik larinks kanserlerinde sadece larinkse yönelik günlük 2.3 Gy'den 28 günde 64.4 Gy verildi. Gros Tümör Hacmine (GTV) her yönden >5 mm, kritik organların bulunduğu yerlerde 1 mm emniyet verilerek Klinik Tümör Hacmi (CTV) oluşturuldu. CTV'ye her yönden 3 mm emniyet verilerek PTV oluşturuldu. PTV reçetelendirilen dozun %95'ini, CTV ise % 99'unu alacak şekilde planlama yapıldı.

Kritik doku ve organ dozları için tedavi planlamasında kullanmış olduğumuz kriterler Tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kritik Doku ve Organ Doz Sınırlamaları

<b>Doku-Organ</b>	<b>Doz Sınırlamaları</b>
<b>Spinal Kord</b>	Maksimum doz <45 Gy
<b>Beyin Sapı</b>	Maksimum doz <54 Gy
<b>Gözler</b>	Maksimum doz <50 Gy
<b>Optik Sinirler</b>	Maksimum doz <50 Gy
<b>Optik Kiazma</b>	Maksimum doz <50 Gy
<b>Lenfle</b>	Maksimum doz <25 Gy
<b>Mandibula ve Temporomandibuler Eklem</b>	Maksimum doz <70 Gy, 1 cc'si <75 Gy
<b>Brakial Pleksus</b>	Maksimum doz <66 Gy
<b>Oral Kavite</b>	Oral kavite dışı tümörlerde ortalama doz <30-40 Gy, oral kavite tümörlerinde <50 Gy, Oral kavite içinde 60 Gy'i geçen sıcak nokta yok
<b>Dudaklar</b>	Ortalama doz <20 Gy, Maksimum doz oral kavite tümörlerinde <50 Gy, oral kavite dışı tümörlerde <30 Gy
<b>Parotis Bezleri</b>	Ortalama doz en az birinde <26 Gy veya Bir bezin %50 hacmi <30 Gy veya İki bezin 20 cc'si <20 Gy
<b>Kohlea</b>	55 Gy alan hacim <%5
<b>Larinks</b>	Larinks kanserleri dışındaki tümörlerde ortalama doz <45 Gy
<b>Özefagus</b>	Ortalama doz <45 Gy

### 3.4. Kemoterapi

Lokal ileri evre hastaların bir kısmına Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2-3 kür indüksiyon Doseksel + Sisplatin + 5-FU (TCF) KT'si verildi. Doseksel 75 miligram/metrekare ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 1. gün, Sisplatin 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  1. gün ve FU 750  $\text{mg}/\text{m}^2$  1.-5. günler arasında, 21 günde bir uygulandı. 2-3 kür sonrasında tam ya da parsiyel yanıt olanlarda KRT başlandı. İndüksiyona yanıt alınamayan larinks kanserli hastaların cerrahiye yönlendirilmesi planlandı ancak böyle bir hastamız olmadı. KRT şemasındaki KT ise haftalık 35  $\text{mg}/\text{m}^2$  sisplatin olarak uygulandı.

### 3.5. İstatistik

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Nitel veriler için ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testi, sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon

katsayısı kullanılarak incelendi. p-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi. RT'nin ilk günü, 15. günü ve son günü arasında farklılık Friedman testiyle değerlendirildi. Anlamlı olan değişkenler kendi içinde Bonferroni düzeltmesi uygulanarak Wilcoxon testiyle karşılaştırıldı ve düzeltme yapılarak p-değerinin 0.025'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Genel Özellikleri

Toplamda 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 2'si kadın, 29'u ise erkekti. Hastaların yaşları 32 ile 81 arasında değişmekte olup ortanca yaş 57 bulundu. Primer tümörün yerleşim yerine bakıldığında en fazla larinks ve nazofarinks tümörleri bulunmaktaydı. Hastaların çoğunda T2 ya da T4 tümör bulunmaktaydı. N evresi ise daha homojen dağılmıştı. Primer tümör bölgesi için 'American Joint Cancer Committee' (AJCC) 2010 evrelemesi kullanıldı (EK-16).

Hasta ve tümör özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve Tümör Özellikleri

Hasta ve Tümör Özellikleri	Hasta Sayısı (%) (N=31)
<b>Primer Tümör</b>	
-Larinks	10 (32.3)
-Nazofarinks	10 (32.3)
-Oral Kavite	3 (9.7)
-Paranasal Sinüs	3 (9.7)
- Hipofarinks	3 (9.7)
-Orofarinks	1 (3.2)
-Tükürük Bezi	1 (3.2)
<b>T Evresi</b>	
-T1	5 (16.1)
-T2	10 (32.3)
-T3	6 (19.4)
-T4	10 (32.3)
<b>N Evresi</b>	
-N0	8 (25.8)
-N1	7 (22.6)
-N2	4 (12.9)
-N2b	6 (19.4)
-N2c	5 (16.1)
-N3b	1 (3.2)
<b>Evre</b>	
-Evre I	2 (6.5)
-Evre II	4 (12.9)
-Evre III	9 (29)
-Evre IVa	15 (48.4)
-Evre IVb	1 (3.2)

N= Hasta sayısı

Hastaların kemoterapi ve cerrahi ile ilgili özellikleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların Kemoterapi ve Cerrahi ile İlgili Özellikleri

<b>Ek Tedaviler</b>	<b>Var (%)</b>	<b>Yok (%)</b>
<b>İndüksiyon KT</b>	14 (45)	17 (55)
<b>Eş zamanlı KT</b>	28 (90.3)	3 (9.7)
<b>Cerrahi</b>	9 (29)	22 (71)

Hastaların RT ile ilgili özellikleri Tablo 4.3.'te gösterilmiştir. 31 hastanın 27'si bilateral boyuna, 2'si unilateral boyuna RT almış olup 2 hasta ise boyuna yönelik RT almamıştır.

**Tablo 4.3.** Radyoterapi ile İlgili Özellikler

	<b>minimum-maksimum</b>	<b>ortanca</b>
<b>Primer tümör dozu (Gy)</b>	60-70	60
<b>PTV primer tümör (mm<sup>3</sup>)</b>	32.7-283.6	112,1
<b>PTV boyun (mm<sup>3</sup>)</b>	0-1039.7	464.2
<b>PTV primer tümör + boyun (mm<sup>3</sup>)</b>	80.6-1072.6	606.1
<b>Oral kavite hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	13.6-126.1	37
<b>Oral kavite ortalama dozu (Gy)</b>	0.18-68.9	33.2
<b>Özefagus hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	8.4-28.8	19.4
<b>Özefagus ortalama dozu (Gy)</b>	0.23-34.6	20.3
<b>Özefagus maksimum dozu (Gy)</b>	0.72-71.9	56.3

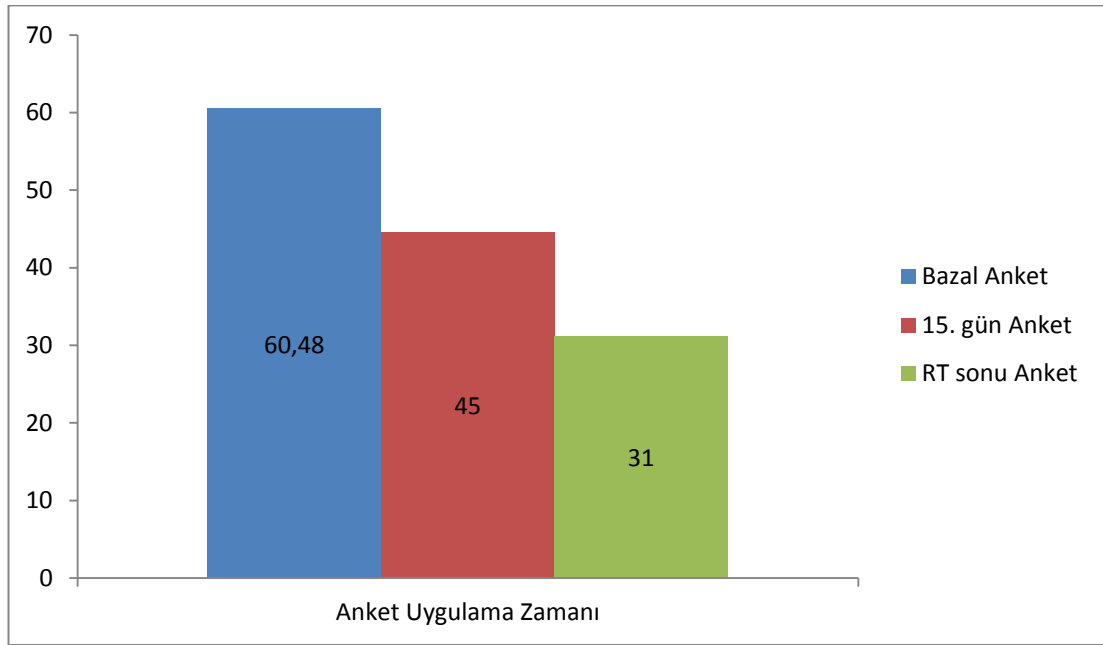
#### **4.2. EORTC QLQ-C30, HN35 ve OES18 Anketlerinin Genel Sonuçları**

Hastalara RT'nin ilk günü (bazal), 15. günü ve son gününde uygulanan anketler EORTC'nin skora önerilerine göre değerlendirildi (EK-17). Anketler arasındaki karşılaştırmalar bazal ile 15. gün, bazal ile son gün ve 15. gün ile son gün arasında yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak 3 grup arasında fark olup olmadığını bulmak için önce Friedman testi ile karşılaştırma yapılarak p<0.05 anlamlı kabul



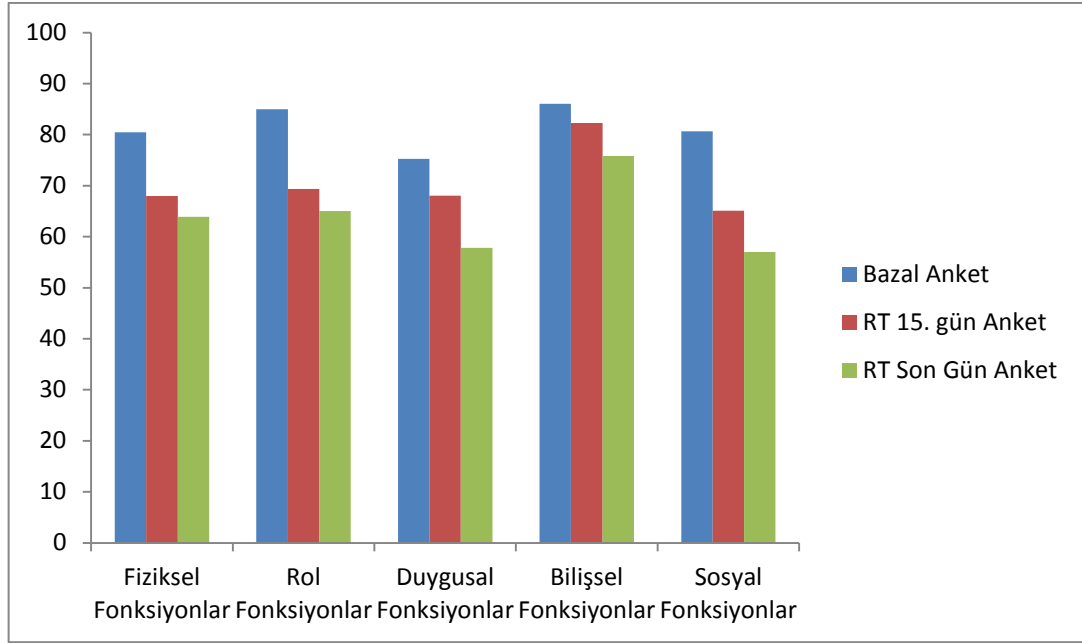
edildi. Anketlerin ikili karşılaştırmasında ise Bonferroni düzeltmesi yapılarak  $p < 0.025$  anlamlı kabul edildi.

EORTC QLQ-C30 anketinde hastalar arasında Genel Sağlık Durumu skalasında hem bazal ile 15. Gün, hem bazal ile son gün, hem de 15. gün ile son gün arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $< 0.001$  ve  $< 0.001$ ). Bu skalanın skorlaması Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Genel Sağlık Durumu Skorlaması

EORTC QLQ-C30 Modülünün fonksiyonel skalaların skorlamaları Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Skordaki azalma hastaların ilgili fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi göstermektedir.



**Şekil 4.2.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Fonksiyonel Skalalarının Skorlaması

EORTC QLQ-C30 modülünün fonksiyonel skalalarının istatistiksel sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

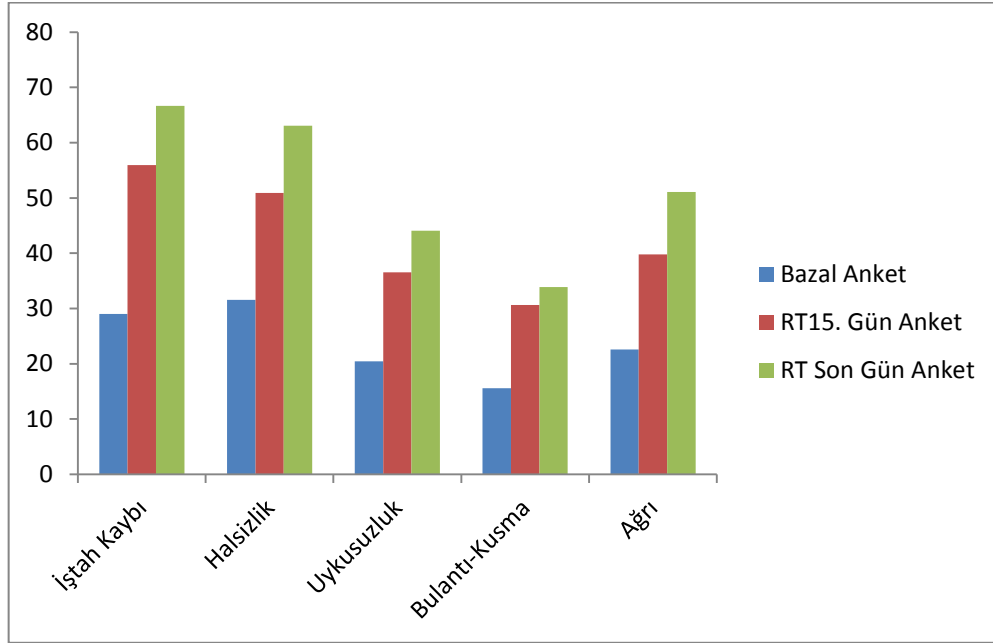
**Tablo 4.4** EORTC QLQ-C30 Modülünün Fonksiyonel Skalalarının Değerlendirilmesi

Fonksiyonel Skalalar	Bazal Skor	RT 15. Gün Skor	RT Son Gün Skor	Bazal vs 15. Gün p değeri	Bazal vs Son Gün p değeri	15. gün vs son gün p değeri
<b>Fiziksel</b>	80,43	67,96	63,87	<0.001	<0.001	NS
<b>Rol</b>	84,95	69,35	65,05	0.01	<0.001	NS
<b>Duygusal</b>	75,27	68,01	57,80	NS	<0.001	NS
<b>Bilişsel</b>	86,02	82,26	75,81	NS	0.01	NS
<b>Sosyal</b>	80,65	65,05	57,00	0.01	0.01	0.02

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil

Diyare ve mali zorluklar açısından fark bulunmadı. Konstipasyon bazal ile 15. gün, dispne bazal ile son gün, bulantı-kusma ve uykusuzluk bazal ile 15. gün ve bazal ile son gün arasında farklı bulundu. Diğer semptomların ise 3 karşılaştırmada

da farklı olduğu gözlemlendi. Skorlamalar Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Semptom skalalarında şekilde görülen artış ilgili semptomlardaki kötüleşmeyi göstermektedir.



**Şekil 4.3.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Semptom Skalalarının Skorlaması

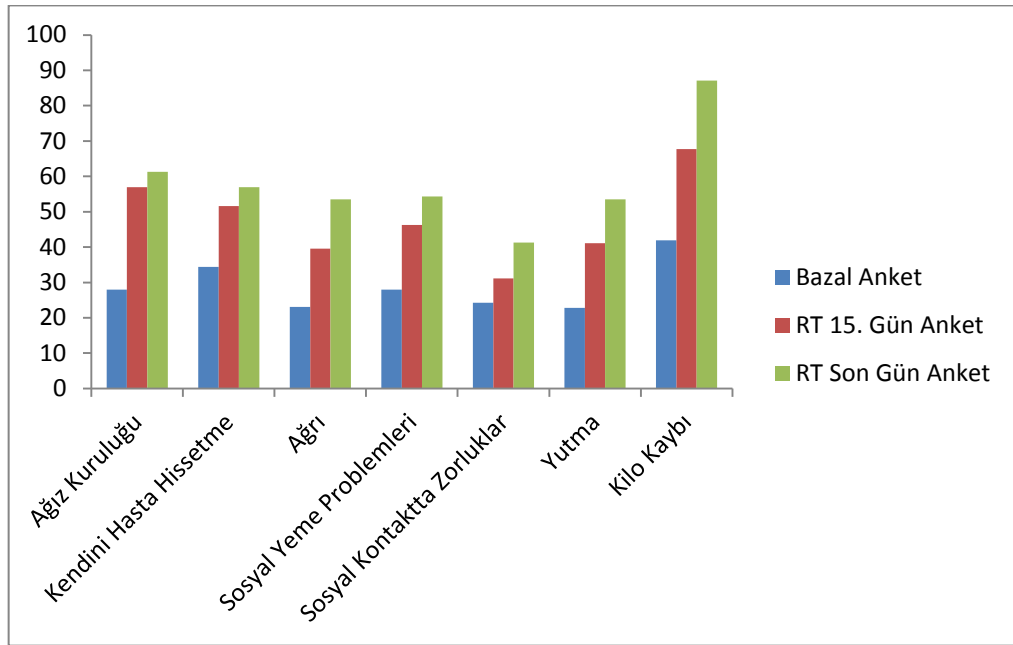
EORTC QLQ-C30 modülündeki tüm semptom skalalarının değerlendirilmesi Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Semptom Skalalarının Değerlendirilmesi

Semptom Skalaları	Bazal Skor	RT 15. Gün Skor	RT Son Gün Skor	Bazal vs 15. Gün p değeri	Bazal vs Son Gün p değeri	15. gün vs son gün p değeri
Halsizlik	31,54	50,90	63,08	<0.001	<0.001	0.004
Bulantı-Kusma	15,59	30,65	33,87	0.005	0.002	0.4 (NS)
Ağrı	22,58	39,78	51,08	<0.001	<0.001	0.001
Dispne	9,68	15,05	17,20	0.1 (NS)	0.02	0.3 (NS)
Uykusuzluk	20,43	36,56	44,09	0.003	<0.001	0.06 (NS)
İştah Kaybı	29,03	55,91	66,67	<0.001	<0.001	0.004
Konstipasyon	22,58	33,33	33,33	0.002	0.03 (NS)	1 (NS)
Diyare	3,26	5,38	3,23	0.5 (NS)		0.2 (NS)
Mali Zorluklar	32,26	38,71	41,94	0.09 (NS)		0.2 (NS)

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil

EORTC QLQ-H&N35 anketindeki semptomlardan beslenme tüpü, ek beslenme destekleri, konuşma problemleri, dişler ve kilo alımında bazal ile 15. Gün, bazal ile son gün ve 15. ve son günler arasında fark bulunmadı. Anketler arasında fark bulunan semptomların bazılarının skorlamaları Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Semptom skalalarındaki artış hastaların ilgili semptomunda kötüleşmeyi göstermektedir.



Şekil 4.4. EORTC QLQ-H&N35 Modülünün Semptom Skalalarının Skorlaması

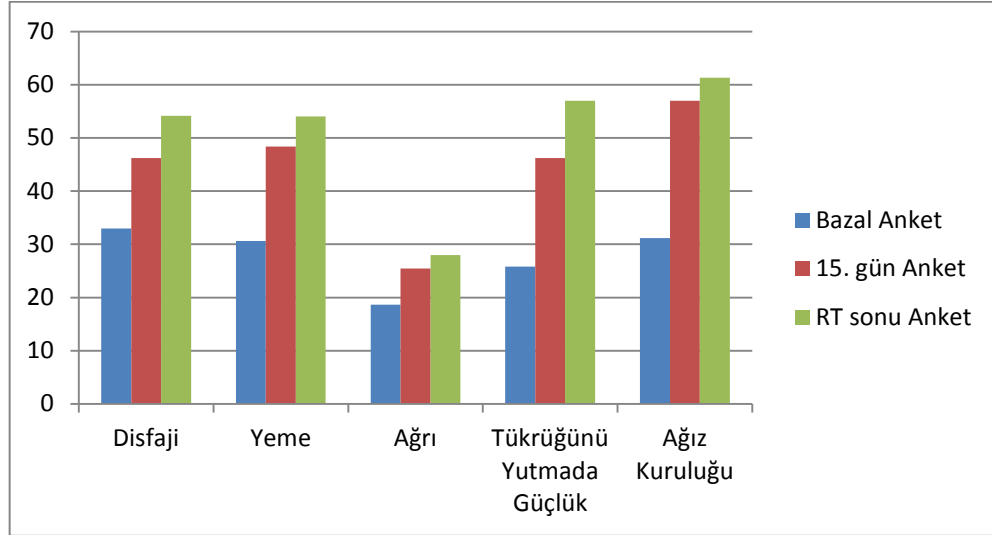
Tüm semptomların istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** EORTC QLQ-H&N35 Modülünün Semptom Skalalarının Değerlendirilmesi

Semptom Skalaları	Bazal Skor	RT 15. Gün Skoru	RT Sonu Skoru	Bazal vs 15. Gün p değeri	Bazal vs Son Gün p değeri	15. gün vs Son Gün p değeri
Öksürük	30,11	35,48	49,46	0.2 (NS)	0.01	0.02
Ağız Kuruluğu	27,96	56,99	61,29	<0.001	<0.001	0.4 (NS)
Beslenme Tüpü	6,45	0,00	0,00	0.1 (NS)		
Kendini Hasta Hissetme	34,41	51,61	56,99	0.01	0.001	0.2 (NS)
Azalmış Cinsellik	37,10	46,24	52,15	0.2 (NS)	0.01	0.2 (NS)
Ek Beslenme Destekleri	22,58	25,81	29,03	0.7 (NS)		
Ağızını Açabilme	21,51	27,96	36,56	0.1 (NS)	0.003	0.005
Ağrı	23,12	39,52	53,49	0.001	<0.001	<0.001
Ağrı Kesici Kullanma	48,39	67,74	77,42	0.1 (NS)	0.01	0.08 (NS)
Yapışkan Tükürük	34,41	48,39	52,69	0.03 (NS)	0.01	0.2 (NS)
Sosyal Yeme Problemleri	27,96	46,24	54,30	<0.001	<0.001	0.025
Duyu Problemleri	30,11	52,15	54,30	<0.001	0.001	0.6 (NS)
Yutma	22,85	41,13	53,49	0.001	<0.001	0.001
Dişler	25,81	26,88	27,96	0.8 (NS)		
Kilo Alımı	16,13	16,13	6,45	0.2 (NS)		
Kilo Kaybı	41,94	67,74	87,10	0.01	<0.001	0.01
Sosyal İletişimde Zorluklar	24,30	31,18	41,29	0.02	0.002	0.007
Konuşma Problemleri	32,26	41,58	48,75	0.1 (NS)		

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil

EORTC QLQ-OES18 anketindeki semptomlardan reflüde bazal, RT 15. gün ve RT son günleri arasında fark bulunmadı. Anketler arasında fark bulunan bazı semptomların skorlamaları Şekil 4.5.'te verilmiştir.



Şekil 4.5. EORTC QLQ-OES18 Modülünün Semptom Skalalarının Skorlaması

Bu semptomların istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4.7'de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** EORTC QLQ-OES18 Modülünün Semptom Skalalarının Değerlendirilmesi

Semptom Skalaları	Bazal Skor	RT 15. gün Skor	RT son gün Skor	Bazal vs 15. gün p değeri	Bazal vs son gün p değeri	15. gün vs son gün p değeri
<b>Disfaji</b>	32,97	46,24	54,12	0.002	<0.001	0.03 (NS)
<b>Yeme</b>	30,65	48,39	54,03	0.001	<0.001	0.05 (NS)
<b>Reflü</b>	27,42	28,49	32,80	0.321 (NS)		
<b>Ağrı</b>	18,64	25,45	27,96	0.5 (NS)	0.002	0.3 (NS)
<b>Tükürüğünü Yutmada Zorluk</b>	25,81	46,24	56,99	0.002	<0.001	0.02
<b>Aspirasyon Problemleri</b>	16,13	29,03	29,03	0.04 (NS)	0.06 (NS)	1 (NS)
<b>Ağız Kuruluğu</b>	31,18	56,99	61,29	0.001	<0.001	0.3 (NS)
<b>Tat Almada Zorluk</b>	33,33	64,52	66,67	<0.001	<0.001	0.6 (NS)
<b>Öksürmede Zorluk</b>	27,96	37,63	47,31	0.07 (NS)	0.03 (NS)	0.07 (NS)
<b>Konuşmada Zorluk</b>	33,33	50,54	55,91	0.007	0.005	0.3 (NS)

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil

Aspirasyon problemleri ve öksürmede güçlük semptomlarında Friedman testi ile bazal, 15. gün ve son gün anketleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ) ancak Wilcoxon signed ranks testi ile anketler ikili olarak karşılaştırılıp Bonferroni düzeltmesi yapıldığında bu skorlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Bkz. Tablo 4.7).

Her üç modül ayrıca hasta, tümör ve tedavi özelliklerinden etkilenme durumlarına göre de değerlendirildi. Bu özellikler ve etkiledikleri semptomlar Tablo 4.8, 4.9 ve 4.10'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Yaşın Modül Skalaları Üzerine Etkisi

	Bazal vs 15. gün		Bazal vs son gün		15. vs son gün	
	p değeri	R	p değeri	R	p değeri	R
<b>C30</b>						
Genel Sağlık Durumu	0.002	-0,5	0.02	-0,41	NS	-
Duygusal Fonksiyonlar	NS	-	0.02	-0,4	NS	-
Fiziksel Fonksiyonlar	0.03	-0,4	NS	-	NS	-
Diyare	0.05	0,36	NS	-	NS	-
Halsizlik	0.009	0,46	NS	-	NS	-
Ağrı	0.002	0,5	<0.001	0,6	NS	-
Uykusuzluk	0.02	0,41	0.046	0,62	NS	-
<b>H&amp;N35</b>						
Ağrı Kesici Kullanma	0.04	-0,37	0.04	-0,38	NS	-
Sosyal Yeme Problemleri	0.008	0,47	0.03	0,39	NS	-
Kilo Kaybı	0.006	0,48	0.01	0,44	NS	-
<b>OES18</b>						
Yeme	0.003	0,51	0.005	0,49	.NS	-
Ağrı	0.001	0,56	0.004	0,51	NS	-
Yutma	0.02	0,43	0.005	0,49	NS	-
Aspirasyon Problemleri	0.03	0,4	NS	-	NS	-
Tat Almada Zorluk	0.02	0,41	0.03	0,39	NS	-
Öksürmede Zorluk	0.02	0,41	NS	-	NS	-
Konuşmada Zorluk	0.049	0,36	NS	-	NS	-

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil, R= Korelasyon Katsayısı

**Tablo 4.9.** Primer Tümör Bölgesi, Cerrahi, İndüksiyon Kemoterapisi ve Boyun Radyoterapisinin Modül Skalalarına Etkisi ve p Değerleri

Parametre (hasta sayısı)	Modül-Skala	Bazal vs 15. gün	Bazal vs son gün	15. vs son gün
<b><u>Primer tümör bölgesi</u></b>				
<b>Larinks (10) vs Nazofarinks (10)</b>	C30 Konstipasyon	NS	NS	0.04
	H&N35 Kilo Kaybı	NS	NS	0.03
	OES18 Yutma	0.04	NS	0.049
	OES18 Konuşma Problemleri	0.04	NS	NS
<b><u>Cerrahi</u></b>				
<b>Var (9) vs Yok (22)</b>	C30 Ağrı	NS	NS	0.02
	H&N Dişler	NS	NS	0.03
	H&N35 Beslenme Tüpü	0.03	0.03	NS
	OES18 Reflü	NS	0.04	NS
	OES18 Tat Almada Bozukluk	NS	NS	0.02
<b><u>İndüksiyon KT</u></b>				
<b>Var (14) vs Yok (17)</b>	C30 Ağrı	NS	NS	0.04
	H&N35 Dişler	NS	0.04	NS
<b><u>Boyun RT</u></b>				
<b>Yok (2) vs Unilateral (2)</b>	Fark Yok			
<b>Yok (2) vs Bilateral (27)</b>	C30 Halsizlik	NS	0.04	NS
	H&N35 Ağrı Kesici Kullanma	NS	0.05	NS
	H&N35 Sosyal Yeme Problemleri	NS	0.03	NS
<b>Unilateral (2) vs Bilateral (27)</b>	C30 Genel Sağlık Durumu	NS	NS	0.03
	C30 Bulantı-Kusma	0.04	NS	NS
	C30 Rol Fonksiyonları	0.04	0.04	NS
	OES18 Tat Almada Zorluk	0.05	NS	NS

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil



Larinks kanserli hastalarda nazofarinks kanserlilere göre yutma ve konuşma problemleri ve konstipasyon daha fazla ancak kilo kaybı daha az, cerrahi geçirenlerde ağrı, beslenme tüpü kullanımı ve reflü daha fazla ancak diş problemleri ve tat almada bozukluk daha az, İKT alanlarda diş problemleri daha fazla ancak ağrı daha az bulundu. Bilateral boyun RT'si alanlarda boyuna RT almayanlara göre ağrı kesici kullanma daha fazla ancak halsizlik ve sosyal yeme problemleri daha az, unilateral boyun RT'si alanlara göre ise rol fonksiyonlarında ve tat almada bozulma ve bulantı-kusma daha fazla ancak genel sağlık durumu daha iyi bulundu (Bkz. Tablo 4.9).

**Tablo 4.10.** Oral Kavite Hacmi ve Ortalama Dozu, Özefagus Hacmi, Ortalama ve Maksimum Dozu, Primer, Boyun ve Primer+Boyun PTV'lerinin Modül Skalalarına Etkisi ve p Değerleri

	Modül-Skala	Bazal vs 15. gün		Bazal vs son gün		15. vs son gün	
		p	R	p	R	p	R
<b>Oral Kavite Hacmi</b>	C30 Halsizlik	NS	-	NS	-	0.01	-0,4
	OES18 Yeme	NS	-	0.05	-0,4	NS	-
<b>Oral Kavite Ortalama Dozu</b>	H&N35 Beslenme Tüpü	0.04	0,4	0.04	0,4	NS	-
	H&N35Konuşma Problemleri	0.02	0,4	NS	-	NS	-
	H&N35 Kilo Alma	NS	-	0.01	-0,4	NS	-
	OES18 Reflü	0.01	0,4	0.01	0,5	NS	-
	OES18 Ağrı	NS	-	0.04	0,4	NS	-
<b>Özefagus Hacmi</b>	H&N35 Sosyal Yeme Problemleri	0.046	-0,4	NS	-	NS	-
	OES18 Yeme	0.03	-0,4	NS	-	NS	-
<b>Özefagus Ortalama Dozu</b>	C30 Ağrı	NS	-	NS	-	0.02	-0,5
	C30 Rol	NS	-	NS	-	0.01	0,4
	Fonksiyonları						
	H&N35 Dişler	NS	-	0.03	0,4	0.03	0,4
	H&N35 Duyu Problemleri	NS	-	0.045	0,4	NS	-
<b>Özefagus Maksimum Dozu</b>	C30 Konstipasyon	NS	-	NS	-	0.05	0,4
	C30 Halsizlik	NS	-	NS	-	0.047	-0,4

**Tablo 4.10 Devam**

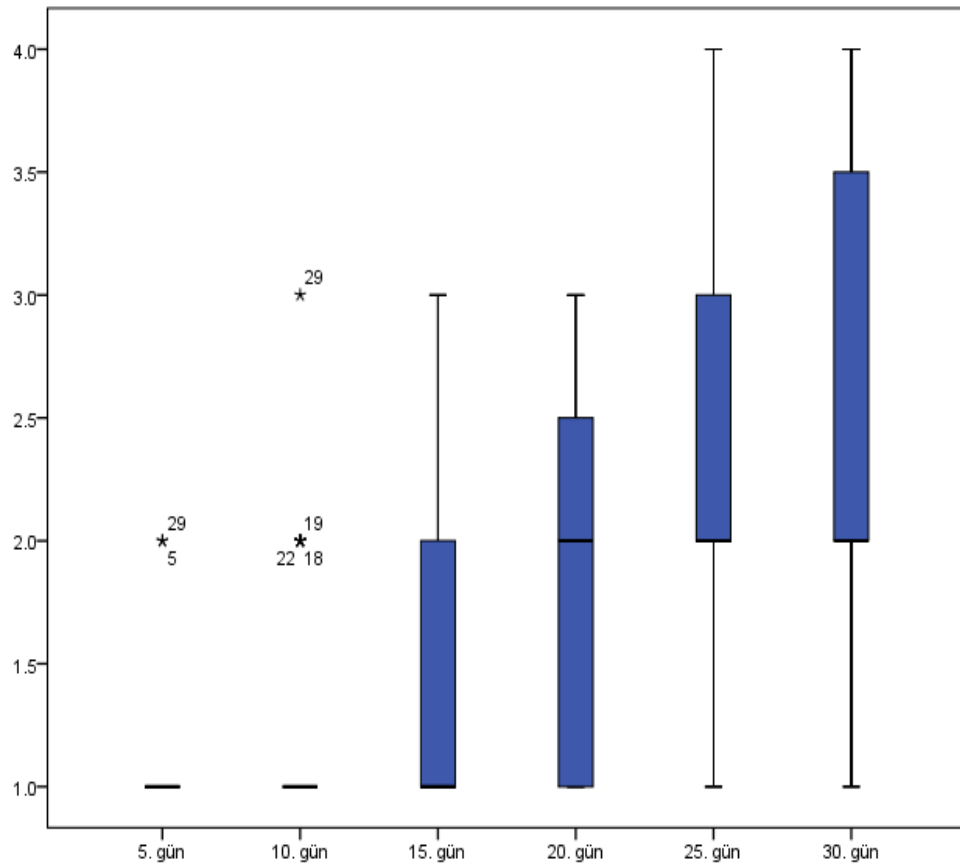
<b>Primer PTV</b>	C30 Uykusuzluk	NS	-	0.01	0,4	NS	-
	H&N35 Konuşma Problemleri	0.02	0,4	NS	-	NS	-
	H&N35 Azalmış Cinsellik	NS	-	NS	-	0.04	0,4
<b>Boyun PTV</b>	C30 Fiziksel Fonksiyonlar	NS	-	0.04	0.4	NS	-
	C30 Ağrı	NS	-	0.04	-0,4	0.04	-0,4
	C30 Dispne	0.03	-0,4	0.01	-0,4	NS	-
	H&N35 Ağzını Açabilme	0.005	-0,5	<0.001	-0,6	NS	-
	H&N35 Kilo Kaybı	0.03	-0,4	NS	-	NS	-
	H&N35 Sosyal İletişim Problemleri	0.04	-0,4	NS	-	NS	-
	<b>Primer+Boyun PTV</b>	H&N35 Ağzını Açabilme	0.004	-0,5	0.001	-0,6	NS

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil, R= Korelasyon Katsayısı

### **4.3. RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlamalarının Genel Sonuçları**

Hastalarda her 4 skorlamada da Friedman testi uygulanarak RT veya KRT aldıkları ardışık 6 hafta arasında fark olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Bu farkın hangi haftalar arasında olduğunu belirlemek için Wilcoxon signed ranks testi uygulandı ve düzeltme yapılarak  $p<0.0033$  anlamlı kabul edildi.

RTOG CGCTT stomatit skorlamasının haftalık ortanca değerleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.6.** RTOG CGCTT Stomatit Skorlaması Haftalık Ortanca Değerleri

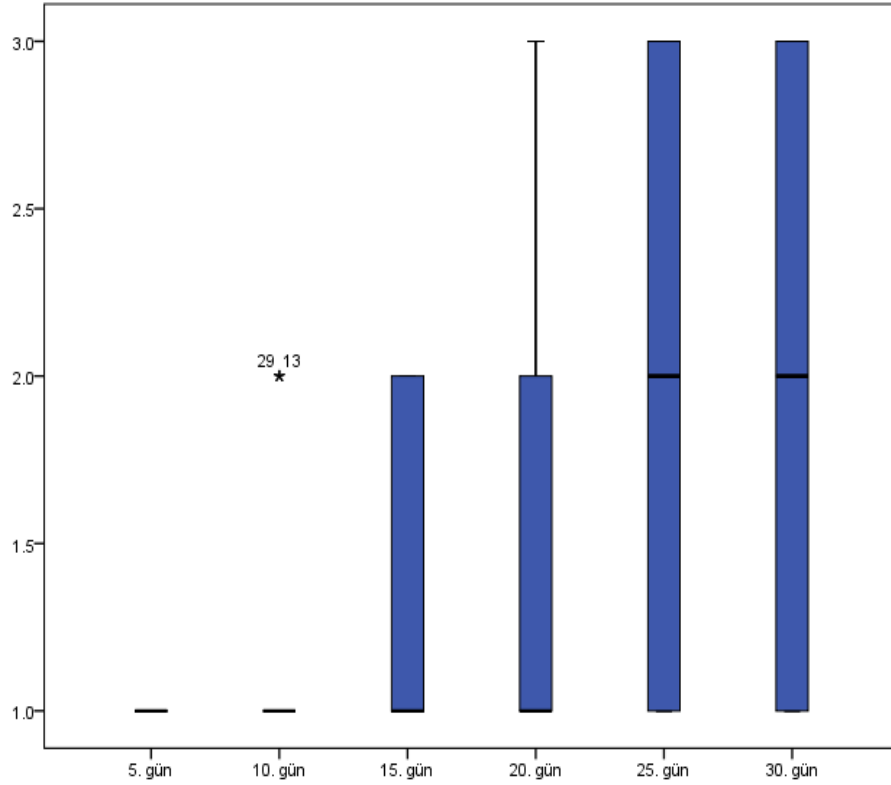
Bu skorlamada 5 ve 10. günler, 20 ve 25. günler ile 25 ve 30. günlerin karşılaştırılması dışında tüm haftalar kendi arasında farklı bulundu. Haftaların karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** RTOG CGCTT Stomatit Skorlarının Karşılaştırılması (p Değerleri)

	10. gün	15. gün	20. gün	25. gün	30. gün
5. gün	0.01 (NS)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
10. gün		0.002	<0.001	<0.001	<0.001
15. gün			0.001	<0.001	<0.001
20. gün				0.01 (NS)	<0.001
25. gün					0.01 (NS)

NS= İstatistiksel Anlamlı Değil

CTCAE oral mukozit skorlarının ortanca değerlerinin haftalar boyunca değişimi Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.7.** CTCAE Oral Mukozit Skorlamalarının Haftalık Ortanca Değerleri

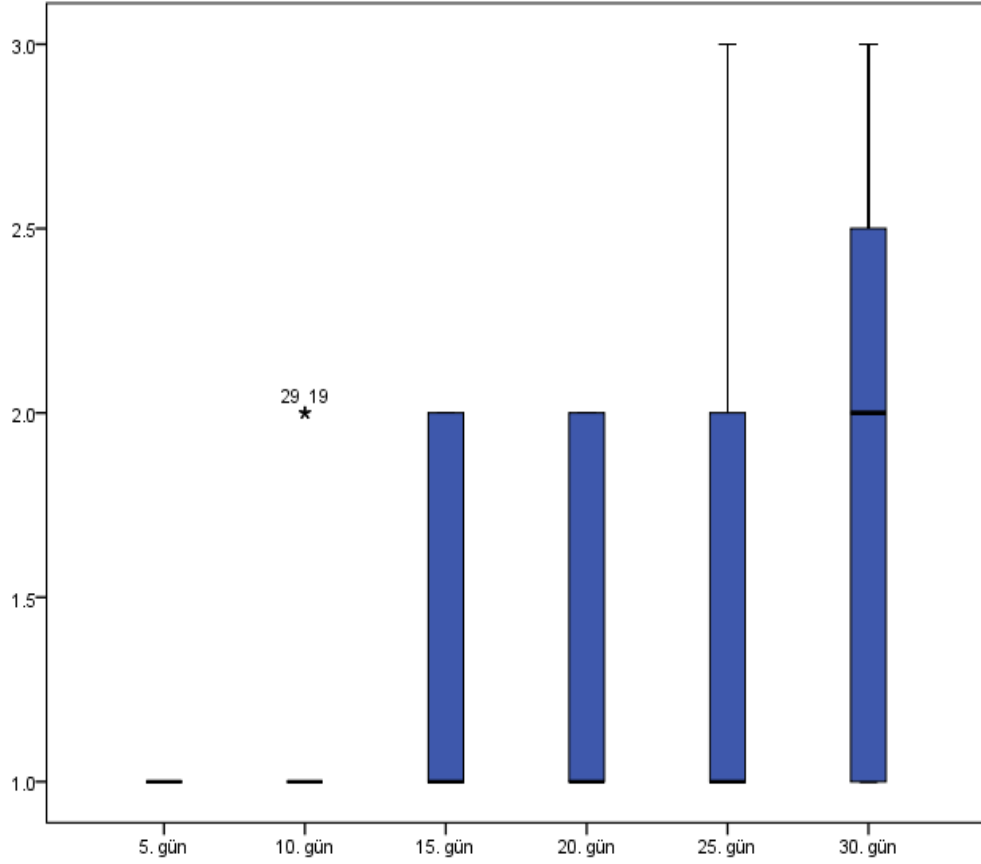
Bu skorların istatistiksel analizi ve haftalar arasındaki farklar Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Buna göre 5-10, 15-20 ve 25-30. günler arasındaki her karşılaştırmada fark olduğu görüldü.

**Tablo 4.12.** CTCAE Oral Mukozit Skorlarının Karşılaştırılması ve p Değerleri

	10. gün	15. gün	20. gün	25. gün	30. gün
5. gün	0.1 (NS)	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
10. gün		0.01 (NS)	0.002	<0.001	<0.001
15. gün			0.05 (NS)	<0.001	<0.001
20. gün				0.001	<0.001
25. gün					0.2 (NS)

NS: İstatistiksel Anlamlı Değil

CTCAE oral ağrı skorlamasının haftalık ortanca değerleri Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. CTCAE Oral Ağrı Skorlamalarının Haftalık Ortanca Değerleri

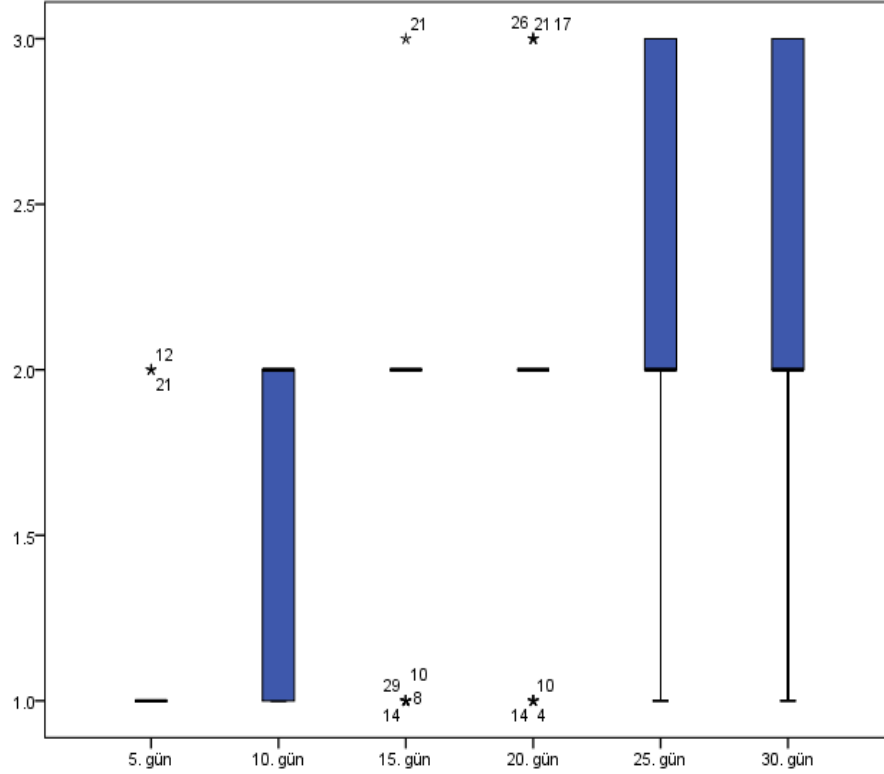
Bu skorların istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.13’te verilmiştir.

Tablo 4.13. CTCAE Oral Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması (p değerleri)

	10. gün	15. gün	20. gün	25. gün	30. gün
5. gün	0.1 (NS)	0.003	0.001	<0.001	<0.001
10. gün		0.02 (NS)	0.003	<0.001	<0.001
15. gün			0.1 (NS)	0.001	0.001
20. gün				0.002	0.001
25. gün					0.2 (NS)

NS: İstatistiksel anlamlı değil

CTCAE disfaji skorlamasının haftalık ortanca değerleri Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.9.** CTCAE Disfaji Skorlamalarının Haftalık Ortanca Değerleri

Bu skorların istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.14'te verilmiştir. Bu skorlamada 10-15, 15-20 ve 25-30. günler arasındakiler dışında her hafta arasında anlamlı fark bulundu.

**Tablo 4.14.** CTCAE Disfaji Skorlarının Karşılaştırılması (p değerleri)

	10. gün	15. gün	20. gün	25. gün	30. gün
5. gün	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
10. gün		0.01 (NS)	0.001	<0.001	<0.001
15. gün			0.03 (NS)	<0.001	<0.001
20. gün				0.003	0.003
25. gün					1.0 (NS)

NS: İstatistiksel anlamlı değil

Bu genel değerlendirmelere ek olarak hasta, tümör ve tedavi özelliklerinin bu skorlamalar üzerine etkisi olup olmadığı da değerlendirildi. Buna göre T evresi, N evresi, primer tümörün RT dozu, cerrahi geçirme durumu ve İKT alıp almama açısından her 4 skorlamada da hastalar arasında fark bulunmadı. Primer tümör bölgesi değerlendirilirken diğer tümör gruplarında hasta sayısı az olduğundan larinks ve nazofarinks kanserli hastalar karşılaştırıldı ve nazofarinks kanserli hastalarda oral ağrı 15, 20, 25 ve 30. günlerde larinks kanserli hastalara göre daha fazla bulundu (p değerleri sırasıyla 0.03, 0.02, 0.03 ve 0.03).

Hastalar boyun bölgesine RT alıp almamasına göre değerlendirildiğinde unilateral veya bilateral boyun RT alan hastaların boyuna RT almayan hastalardan farklı olmadığı gözlendi. Ancak unilateral ve bilateral boyuna RT alanlar kendi aralarında karşılaştırıldığında unilateral boyuna RT alanlarda sadece CTCAE disfaji skorlamasında 1. haftada bu semptomun belirgin olarak daha fazla görüldüğü gözlendi (p=0.014).

Hastaların yaşının bu skorlamalar üzerine etkileri Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Buna göre yaş arttıķa CTCAE Oral Mukozit skorlamasında 2. ve 5. haftada, CTCAE Oral Ağrı skorlamasında da 5. haftada semptomların azaldığı görüldü.

**Tablo 4.15.** RTOG CGCTT Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlaması Üzerine Yaşın Etkileri

	Yaş	
	p değeri	R
<b>RTOG CGCTT Stomatit</b>		
1.hafta	0.9	-0,022
2. hafta	0.08	-0,311
3. hafta	0.4	-0,148
4. hafta	0.08	-0,315
5. hafta	0.08	0,318
6. hafta	0.2	0,230
<b>CTCAE Oral Mukozit</b>		
1.hafta	-	-
2. hafta	0.02*	-0,049
3. hafta	0.6	-0,112
4. hafta	0.06	-0,345
5. hafta	0.04*	-0,364
6. hafta	0.09	-0,316
<b>CTCAE Oral Ağrı</b>		
1.hafta	-	-
2. hafta	0.2	-0,220
3. hafta	0.8	0,060
4. hafta	0.2	0,256
5. hafta	0.03*	-0,401
6. hafta	0.06	0,343
<b>CTCAE Disfaji</b>		
1. hafta	0.4	-0,162
2. hafta	0.9	-0,018
3. hafta	0.9	-0,033
4. hafta	0.2	-0,239
5. hafta	0.7	-0,070
6. hafta	0.7	-0,070

\*= İstatistiksel Anlamlı, R= Korelasyon Katsayısı



Tablo 4.16’da bu skorlamalarının oral kavite hacmi ve ortalama dozu ile ilişkisi gösterilmiştir. Oral kavite ile disfaji arasında ilişki beklenmediğinden bu iki parametreyi karşılaştırmak için istatistiksel analiz yapılmadı.

**Tablo 4.16.** RTOG CGCTT Stomatit, CTCAE Oral Mukozit ve Oral Ağrı Skorlaması Üzerine Oral Kavite Hacmi ve Ortalama Dozunun Etkileri

	Oral Kavite Hacmi		Oral Kavite Ortalama Dozu	
	p değeri	R	p değeri	R
<b>RTOG CGCTT Stomatit</b>				
<b>1.hafta</b>	1.0	0,00	0.2	0,264
<b>2. hafta</b>	0.9	-0,017	0.3	0,176
<b>3. hafta</b>	0.1	-0,278	<0.001*	0,61
<b>4. hafta</b>	0.6	-0,101	0.03*	0,38
<b>5. hafta</b>	0.6	-0,104	0.002*	0,53
<b>6. hafta</b>	0.7	-0,076	0.01*	0,46
<b>CTCAE Oral Mukozit</b>				
<b>1. hafta</b>	-	-	-	-
<b>2. hafta</b>	0.5	0,122	0.3	-0,195
<b>3. hafta</b>	0.3	-0,208	0.2	0,255
<b>4. hafta</b>	0.2	-0,229	0.2	0,266
<b>5. hafta</b>	0.4	-0,175	0.02*	0,412
<b>6. hafta</b>	0.5	-0,119	0.06	0,347
<b>CTCAE Oral Ağrı</b>				
<b>1. hafta</b>	-	-	-	-
<b>2. hafta</b>	0.2	0,244	0.7	0,061
<b>3. hafta</b>	0.1	-0,270	0.03*	0,389
<b>4. hafta</b>	0.3	-0,200	0.01*	0,459
<b>5. hafta</b>	0.7	-0,067	0.01*	0,486
<b>6. hafta</b>	0.8	0,038	0.01*	0,491

\*= İstatistiksel Anlamlı, R= Korelasyon Katsayısı

Özefagus hacmi, ortalama ve maksimum dozu ise disfajiyle ilişkileri açısından incelendi. Bu ilişkinin sonuçları Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.17.** CTCAE Disfaji Skorlaması Üzerine Özefagus Hacmi, Ortalama Dozu ve Maksimum Dozunun Etkileri

	Özefagus Hacmi		Özefagus Ortalama Dozu		Özefagus Maksimum Dozu	
	p	R	p	R	p	R
<b>CTCAE Disfaji</b>						
<b>1. hafta</b>	0.9	0,015	0.03*	-0,382	0.2	-0,264
<b>2. hafta</b>	0.2	-0,219	0.6	0,102	0.3	0,212
<b>3. hafta</b>	0.1	-0,311	0.1	0,318	0.3	0,191
<b>4. hafta</b>	0.3	-0,178	0.4	0,149	0.4	0,150
<b>5. hafta</b>	0.8	-0,051	0.1	0,272	0.96	0,010
<b>6. hafta</b>	0.8	-0,051	0.1	0,272	0.96	0,010

\*= İstatistiksel Anlamlı, R= Korelasyon Katsayısı

Primer tümörün PTV’si ile stomatit, oral mukozit, oral ağrı veya disfaji arasında ilişki bulunmadı. Bununla birlikte boyun PTV’si ve boyun+primer tümörün PTV’si arasındaki ilişki Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.18.** RTOG CGCTT Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlaması Üzerine PrimerTümör PTV’si, Boyun PTV’si ve Primer+Boyun PTV’sinin Etkileri

	Primer PTV		Boyun PTV		Primer+Boyun PTV	
	p değeri	R	p değeri	R	p değeri	R
<b>RTOG CGCTT</b>						
<b>Stomatit</b>						
<b>1.hafta</b>	0.7	0,073	0.4	0,162	0.5	0,117
<b>2. hafta</b>	0.4	-0,143	0.7	-0,063	0.6	-0,087
<b>3. hafta</b>	0.8	-0,038	0.8	0,043	0.8	0,048
<b>4. hafta</b>	0.5	-0,115	0.5	0,122	0.8	0,053
<b>5. hafta</b>	0.7	0,067	0.5	0,128	0.4	0,150
<b>6. hafta</b>	0.6	0,111	0.4	0,161	0.3	0,193
<b>CTCAE Oral</b>						
<b>Mukozit</b>						
<b>1.hafta</b>	-	-	-	-	-	-
<b>2. hafta</b>	0.6	-0,098	0.7	0,085	0.6	0,104
<b>3. hafta</b>	0.6	0,093	0.3	0,201	0.3	0,197
<b>4. hafta</b>	0.8	0,052	0.3	0,199	0.4	0,167
<b>5. hafta</b>	0.4	0,157	0.2	0,243	0.1	0,299
<b>6. hafta</b>	0.4	0,171	0.2	0,244	0.1	0,299
<b>CTCAE Oral Ağrı</b>						
<b>1.hafta</b>	-	-	-	-	-	-
<b>2. hafta</b>	0.5	-0,134	0.2	0,256	0.2	0,220
<b>3. hafta</b>	0.7	0,079	0.1	0,326	0.1	0,302
<b>4. hafta</b>	0.5	0,118	0.01*	0,452	0.02*	0,429
<b>5. hafta</b>	0.8	0,052	0.1	0,289	0.1	0,285
<b>6. hafta</b>	0.5	0,139	0.06	0,344	0.049*	0,357
<b>CTCAE Disfaji</b>						
<b>1. hafta</b>	0.4	0,161	0.2	-0,235	0.5	-0,312
<b>2. hafta</b>	0.1	-0,314	0.5	-0,124	0.4	-0,161
<b>3. hafta</b>	0.3	-0,200	0.2	-0,249	0.2	-0,233
<b>4. hafta</b>	0.4	-0,168	0.2	-0,240	0.2	-0,239
<b>5. hafta</b>	0.3	-0,203	0.9	-0,240	0.9	0,002
<b>6. hafta</b>	0.3	-0,203	0.9	0,016	0.9	0,002

#### 4.4. Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Hastaların genel değerlendirilmesi yapıldıktan sonra Abound® kullananlar ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldı (Tablo 4.19, Tablo 4.20 ve Tablo 4.21). İki grubun oral kavite ortalama dozu dışında her parametre açısından benzer dağıldığı görüldü. Oral kavite ortalama dozunun Abound® kullanmayan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi.

**Tablo 4.19.** Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastaların ve Tümörlerinin Özellikleri

Hasta ve Tümör Özellikleri	Hasta Sayısı (N=31)		p değeri
	Abound® kullananlar (N=17)	Abound® kullanmayanlar (N=14)	
<b>Cinsiyet</b>			
-Kadın	1	1	NS
-Erkek	16	13	NS
<b>Yaş</b>	32-81 (median 62)	34-66 (median 55)	NS
<b>Primer Tümör</b>			
-Larinks	6	4	NS
-Nazofarinks	5	5	NS
-Oral Kavite	2	1	
-Paranasal Sinüs	1	2	
-Hipofarinks	2	1	
-Orofarinks	0	1	
-Tükürük Bezi	1	0	
<b>T Evresi</b>			
-T1	4	1	NS
-T2	6	4	NS
-T3	2	4	NS
-T4	5	5	NS
<b>N Evresi</b>			
-N0	6	2	NS
-N1	5	2	NS
-N2	2	2	NS
-N2b	2	4	NS
-N2c	2	3	NS
-N3b	0	1	NS
<b>Evre</b>			
-Evre I	2	0	NS
-Evre II	3	1	NS
-Evre III	5	4	NS
-Evre IVa	7	8	NS
-Evre IVb	0	1	NS

N= Hasta sayısı, NS= İstatistiksel anlamlı değil

**Tablo 4.20.** Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Kemoterapi ve Cerrahi ile İlgili Özellikler

	Abound® kullananlar (N=17)		Abound® kullanmayanlar (N=14)		p değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
<b>Ek Tedaviler</b>					
<b>İndüksiyon KT</b>	5	12	9	5	NS
<b>Eş zamanlı KT</b>	14	3	14	0	NS
<b>Cerrahi</b>	6	11	3	11	NS

N= Hasta sayısı, NS= İstatistiksel anlamlı değil

**Tablo 4.21.** Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Radyoterapi ile İlgili Özellikleri

	Abound® kullananlar (N=17)		Abound® kullanmayanlar (N=14)		p değeri		
	minimum-maksimum	median	minimum-maksimum	median			
<b>Primer tümör dozu (Gy)</b>	60-66	60	60-70	65	NS		
<b>PTV primer tümör (mm<sup>3</sup>)</b>	63-263.3	126.4	32.7-283.6	109.1	NS		
<b>PTV boyun (mm<sup>3</sup>)</b>	0-651.7	461.1	110.7-1030.7	495.1	NS		
<b>PTV primer tümör + boyun (mm<sup>3</sup>)</b>	80.6-853.6	547.9	232.6-1072.6	610.8	NS		
<b>Oral kavite hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	13.6-60.8	38.5	15.6-126.1	35.25	NS		
<b>Oral kavite ortalama dozu (Gy)</b>	0.18-54.6	32.3	0.18-68.9	34.9	0.04		
<b>Özefagus hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	8.4-28.8	20.9	14.3-27.4	18.7	NS		
<b>Özefagus ortalama dozu (Gy)</b>	0.17-34.6	14.4	0.24-34.2	23.6	NS		
<b>Özefagus maksimum dozu (Gy)</b>	0.73-69.4	56.3	0.79-71.9	56.1	NS		
<b>Boyun RT</b>	<b>Yok</b>		<b>Unilateral</b>		<b>Bilateral</b>		
	<b>Ab+</b>	<b>Ab-</b>	<b>Ab+</b>	<b>Ab-</b>	<b>Ab+</b>	<b>Ab-</b>	
	2	0	1	1	14	13	NS

N= Hasta Sayısı, NS= İstatistiksel Anlamlı Değil, Ab+= Abound® Kullananlar,

Ab-= Abound® Kullanmayanlar

#### 4.5. Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda EORTC QLQ-C30, HN35 ve OES18'in Karşılaştırılması

Hastalar Abound® kullanıp kullanmamasına göre gruplandıktan sonra EORTC QLQ-C30, H&N35 ve OES18 yaşam kalitesi anketleri açısından değerlendirildi. EORTC QLQ-C30 genel yaşam kalitesi modülünün genel sağlık durumu kısmında hem 15. gün hem de son gün anketlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.1 ve 0.3).

EORTC QLQ-C30 modülündeki fonksiyonel skalaların sonuçları Tablo 4.22'de gösterilmiştir. Ortanca değerlerdeki artış fonksiyonlardaki düzelmeyi, azalma ise fonksiyonlardaki kötüleşmeyi göstermektedir.

**Tablo 4.22.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Fonksiyonel Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

	RT Bazal Skor (ortanca)			RT 15. Gün Skor (ortanca)			RT Son Gün Skor (ortanca)		
	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p
<b>Fiziksel</b>	86,67	86,67	0.8	80	63,33	0.1	80	70	0.2
<b>Rol</b>	100	100	0.6	100	66,67	0.09	83,33	66,67	0.05*
<b>Duygusal</b>	83,33	75	0.8	83,33	62,50	0.05*	75	45,83	0.06
<b>Bilişsel</b>	100	100	0.8	100	83,33	0.2	83,33	75	0.2
<b>Sosyal</b>	83,33	66,67	0.7	100	58,33	0.01*	83,33	41,67	0.014*

\*= İstatistiksel anlamlı fark bulunmuştur, Ab+= Abound® Kullananlar, Ab-= Abound® Kullanmayanlar

EORTC QLQ-C30 modülündeki semptom skalaların sonuçları Tablo 4.23'te gösterilmiştir. Bu semptomlar arasında iki grup arasında yalnızca ağrı ve iştah kaybı açısından anlamlı fark bulundu. Ortanca değerlerdeki artış semptomlardaki kötüleşmeyi, azalma ise semptomlardaki azalmayı göstermektedir.

**Tablo 4.23.** EORTC QLQ-C30 Modülünün Semptom Skalalarının Abound®  
Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

	RT Bazal Skor (ortanca)			RT 15. Gün Skor (ortanca)			RT Son Gün Skor (ortanca)		
	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p
<b>Halsizlik</b>	33,33	33,33	0.4	33,33	66,67	0.08	44,44	66,67	0.2
<b>Bulantı- Kusma</b>	0	16,67	0.02*	16,67	41,67	0.1	16,67	33,33	0.3
<b>Ağrı</b>	16,67	25,00	0.3	33,33	50	0.002*	33,33	66,67	0.001*
<b>Dispne</b>	0	0	0.9	0	0	0.9	0	0	0.6
<b>Uykusuzluk</b>	0	0	0.9	33,33	33,33	0.2	33,33	33,33	0.3
<b>İştah Kaybı</b>	0	33,33	0.1	33,33	83,33	0.007*	33,33	100	0.004*
<b>Konstipasyon</b>	0	0	0.6	33,33	33,33	0.3	33,33	66,67	0.5
<b>Diyare</b>	0	0	0.1	0	0	0.5	0	0	0.4
<b>Mali Zorluklar</b>	33,33	33,33	0.9	33,33	33,33	0.6	33,33	33,33	0.9

\*= İstatistiksel anlamlı fark bulunmuştur, Ab+= Abound® Kullananlar, Ab-= Abound® Kullanmayanlar

Baş-boyun semptomlarını sorgulayan EORTC QLQ-H&N35 anketinin semptom skalalarının iki gruptaki karşılaştırılması Tablo 4.24'te gösterilmiştir. Ortanca değerlerdeki artış semptomlardaki kötüleşmeyi, azalma ise semptomlardaki azalmayı göstermektedir.

**Tablo 4.24.** EORTC QLQ-H&N35 Anketinin Semptom Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

	RT Bazal Skor (ortanca)			RT 15. Gün Skoru			RT Sonu Skoru		
	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p
Öksürük	33,33	33,33	0.1	33,33	33,33	0.1	33,33	66,67	0.2
Ağız Kuruluğu	0	33,33	0.8	33,33	83,33	<0.001*	33,33	100	0.007*
Beslenme Tüpi	0	0	0.9	0	0	1.00	0	0	1.00
Kendini Hasta Hissetme	33,33	50	0.02*	33,33	66,67	0.04*	33,33	66,67	0.2
Azalmış Cinsellik	33,33	50	0.1	33,33	50	0.5	33,33	58,33	0.2
Ek Beslenme Destekleri	0	0	0.9	0	0	0.6	0	0	0.9
Ağzını Açabilme	0	33,33	0.07	0	33,33	0.02*	0	50	0.001*
Ağrı	8,33	20,83	0.2	25	54,17	0.01*	33,33	75	0.011*
Ağrı Kesici Kullanma	0	100	0.1	100	100	0.7	100	100	0.9
Yapışkan Tükürük	0	66,67	0.04*	0	83,33	<0.001*	33,33	83,33	0.005*
Sosyal Yeme Problemleri	8,33	37,5	0.04*	16,67	66,67	0.001*	25	66,67	0.003*
Duyu Problemleri	0	50	0.004*	16,67	83,33	<0.001*	16,67	66,67	0.001*
Yutma	0	20,83	0.1	25	58,33	0.002*	41,67	66,67	0.06
Dişler	0	33,33	0.2	0	33,33	0.6	0	16,67	0.7
Kilo Alımı	0	0	0.8	0	0	0.5	0	0	0.9
Kilo Kaybı	0	0	0.9	100	100	0.7	100	100	0.4
Sosyal İletişimde Zorluklar	6,67	26,67	0.02*	13,33	50	0.054	20	60	0.02*
Konuşma Problemleri	22,22	38,89	0.4	22,22	55,56	0.1	33,33	61,11	0.2

\*= İstatistiksel anlamlı fark bulunmuştur, Ab+= Abound® Kullananlar, Ab-= Abound® Kullanmayanlar



Özefagus ile ilgili semptomları sorgulayan EORTC QLQ-OES18 anketinin semptom skalalarının iki gruptaki karşılaştırılması Tablo 4.25'te gösterilmiştir. Ortanca değerlerdeki artış semptomlardaki kötüleşmeyi, azalma ise semptomlardaki azalmayı göstermektedir.

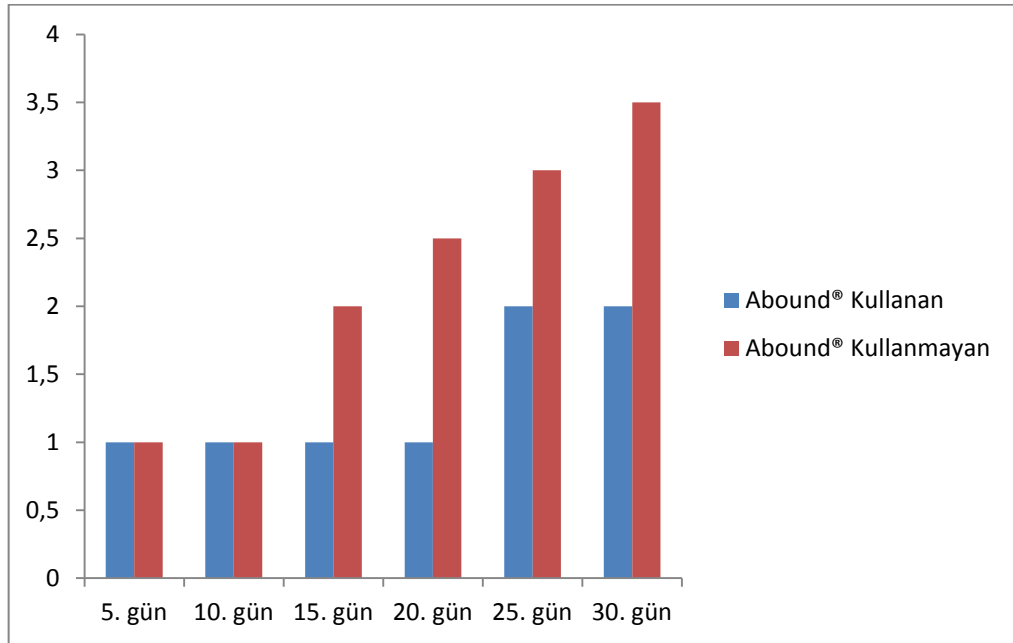
**Tablo 4.25.** EORTC QLQ-OES18 Modülünün Semptom Skalalarının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Karşılaştırılması

	RT Bazal Skor (ortanca)			RT 15. gün Skor			RT son gün Skor		
	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p	Ab+	Ab-	p
<b>Disfaji</b>	22,22	44,44	0.1	33,33	66,67	0.02*	44,44	61,11	0.08
<b>Yeme</b>	8,33	33,33	0.1	25	66,67	0.02*	33,33	66,67	0.02*
<b>Reflü</b>	0	33,33	0.002*	0	33,33	0.002*	16,67	33,33	0.02*
<b>Ağrı</b>	0	27,78	0.01*	11,11	38,89	0.002*	11,11	44,44	0.006*
<b>Tükürüğünü Yutmada Zorluk</b>	0	33,33	0.3	33,33	50	0.04*	33,33	66,67	0.1
<b>Aspirasyon Problemleri</b>	0	0	0.8	0	33,33	0.3	33,33	16,67	0.9
<b>Ağız Kuruluğu</b>	0	33,33	0.3	33,33	66,67	0.002*	33,33	83,33	0.004*
<b>Tat Almada Zorluk</b>	0	66,67	0.02*	33,33	100	<0.001*	33,33	100	0.009*
<b>Öksürmede Zorluk</b>	0	33,33	0.3	33,33	33,33	0.2	33,33	66,67	0.1
<b>Konuşmada Zorluk</b>	33,33	33,33	0.9	33,33	66,67	0.13	33,33	66,67	0.1

\*= İstatistiksel anlamlı fark bulunmuştur, Ab+= Abound® Kullananlar, Ab-= Abound® Kullanmayanlar

#### 4.6. Abound® Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlamalarının Karşılaştırılması

Her iki gruptaki hastalar RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji skorlamalarına göre karşılaştırıldı. RTOG Stomatit skorlamasının Abound® kullanan ve kullanmayan gruplardaki ortalama değerleri Şekil 4.10'da, istatistiksel karşılaştırılması ise Tablo 4.26'da gösterilmiştir.



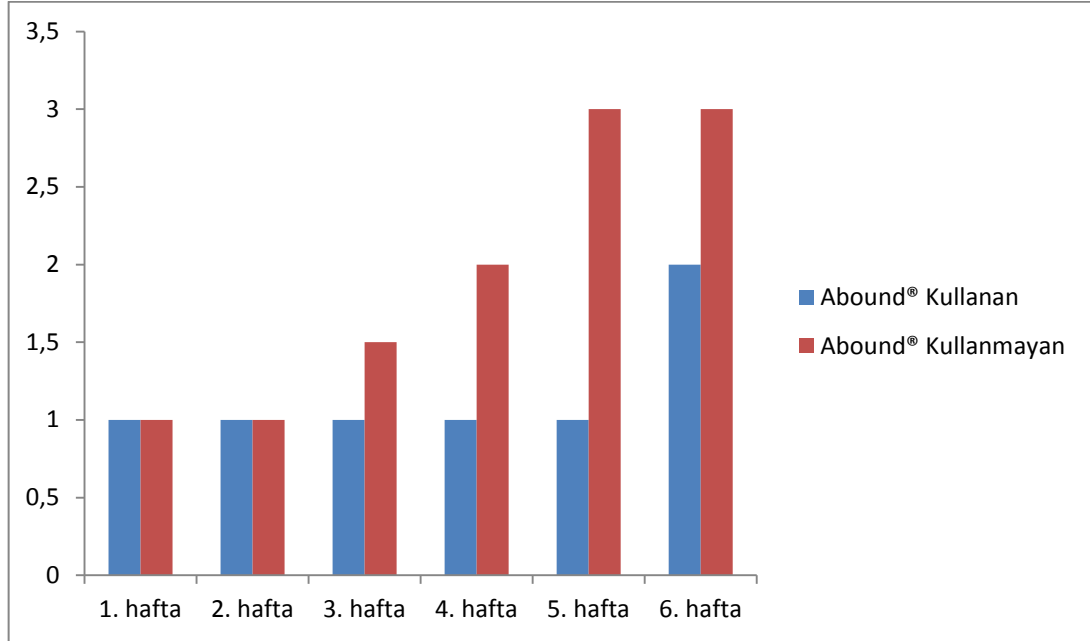
**Şekil 4.10.** RTOG CGCTT Stomatit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri

**Tablo 4.26.** RTOG CGCTT Stomatit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

RTOG CGCTT Stomatit Skorlaması	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta
Abound® Kullanan vs Kullanmayan (p değeri)	0.9	0.1	0.002*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

\*= İstatistiksel Anlamlı

CTCAE Oral Mukozit skorlamasının Abound® kullanan ve kullanmayan gruplardaki ortalama değerleri Şekil 4.11’de, istatistiksel karşılaştırılması ise Tablo 4.27’de gösterilmiştir.



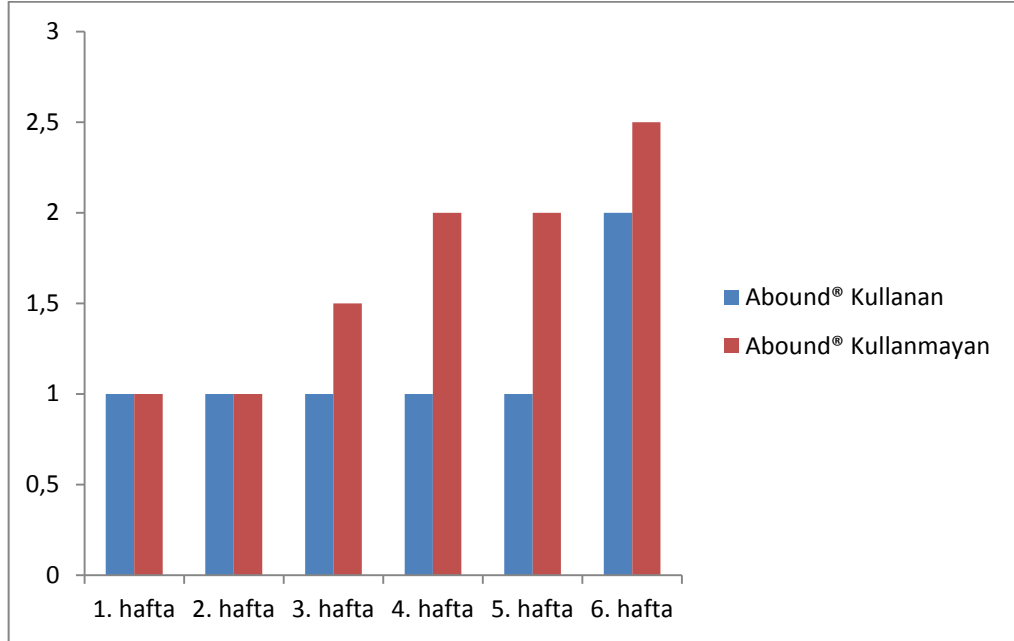
**Şekil 4.11.** CTCAE Oral Mukozit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri

**Tablo 4.27.** CTCAE Oral Mukozit Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

CTCAE Oral Mukozit Skorlaması	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta
Abound® Kullanan vs Kullanmayan (p değeri)	1.00	0.4	0.06	0.1	0.01*	0.03*

\*= İstatistiksel Anlamlı

CTCAE Oral Ağrı skorlamasının Abound® kullanan ve kullanmayan gruplardaki ortalama değerleri Şekil 4.12’de, istatistiksel karşılaştırılması ise Tablo 4.28’de gösterilmiştir.



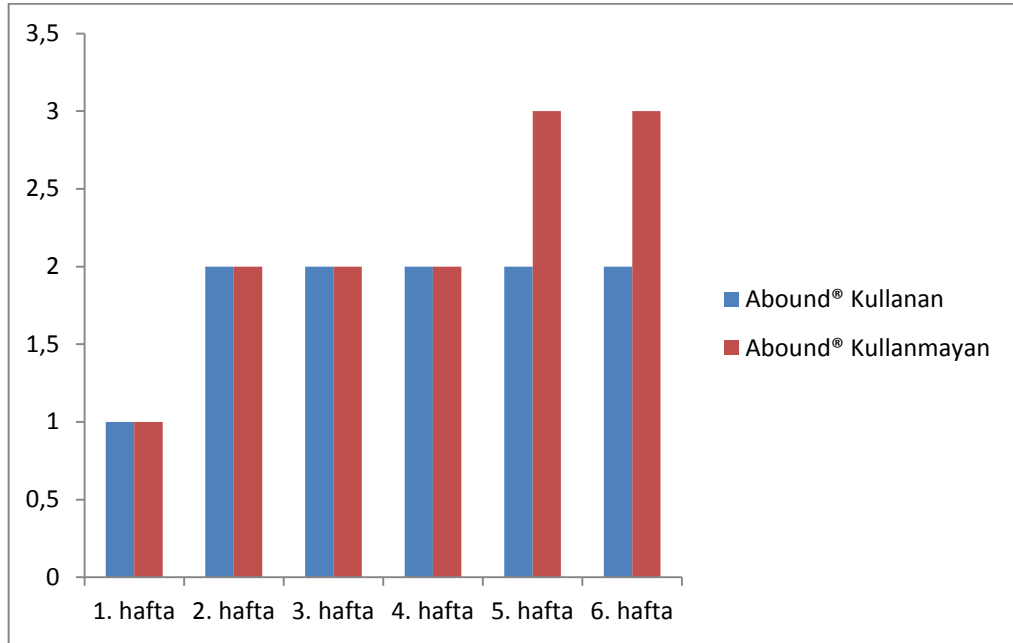
**Şekil 4.12.** CTCAE Oral Ağrı Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri

**Tablo 4.28.** CTCAE Oral Ağrı Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

CTCAE Oral Ağrı Skorlaması	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta
Abound® Kullanan vs Kullanmayan (p değeri)	1.0	0.048*	0.02*	0.01*	0.01*	0.01*

\*= İstatistiksel Anlamlı

CTCAE Disfaji skorlamasının Abound® kullanan ve kullanmayan gruplardaki ortalama değerleri Şekil 4.13'te, istatistiksel karşılaştırılması ise Tablo 4.29'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.13.** CTCAE Disfaji Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplardaki Haftalık Ortanca Değerleri

**Tablo 4.29.** CTCAE Disfaji Skorlamasının Abound® Kullanan ve Kullanmayan Gruplarda Karşılaştırılması

CTCAE Disfaji Skorlaması	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta
Abound® Kullanan vs Kullanmayan (p değeri)	0.9	0.53	0.04*	0.3	0.002*	0.002*

\*= İstatistiksel Anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Kanser hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için çok sayıda modül geliştirilmiştir. EORTC'nin geliştirdiği QLQ-C30 genel yaşam kalitesi anketi bu modüllerin en sık kullanılanlarından biridir. Aynı kuruluş baş-boyun kanserlerine özgü H&N35 modülünü ve özefagus kanserlerine özgü OES18 modülünü de geliştirmiştir. Bu modüllerin kullanılabilmesi için EORTC'nin izni ile o ülkenin diline tercüme edilmesi gerekmektedir. OES18 modülü bu tez kapsamında Türkçe'ye kazandırılmıştır. Literatürde şimdiye kadar bu modül 1 çalışma dışında yalnızca özefagus kanserli hastalara uygulanmıştır [70].

Literatürde baş-boyun kanserli hastalarda EORTC QLQ-C30 ve H&N35 modüllerinin birlikte kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda YART ve diğer RT teknikleri karşılaştırılmakta ve RT sonrası takip döneminde anketler uygulanarak geç yan etkiler değerlendirilmektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada 58 lokal ileri evre baş-boyun kanserli hastaya farklı tekniklerle yapılan RT sonrası hemen, 3, 6, 12, 18 ve 24. aylarda EORTC QLQ-C30 ve H&N35 modülleri uygulanmıştır [131]. Tüm hastalarda genel yaşam kalitesinin anlamlı oranda bozulduğu gözlenmiştir. YART ile 2-Boyutlu Konvansiyonel ve 3-Boyutlu Konformal RT uygulananlara göre duygusal, rol ve sosyal fonksiyonların daha iyi korunduğu, ağız kuruluğu, ağzını açabilme, yapışkan tükürük, ağrı ve duyu problemlerinin daha az gözlendiği bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında ise tüm hastalara YART uygulanmış ve anketler tedavi sürecinde uygulanarak akut yan etkiler değerlendirilmiştir. EORTC QLQ-C30 ve H&N35 modüllerinde RT ile hastalarda genel yaşam kalitesinde ve tüm fonksiyonel skalalarda, ayrıca ağız kuruluğu, ağzını açabilme, yapışkan tükürük, ağrı ve duyu problemlerinde de bozulma gözlenmiştir.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi ile 2 ve 3-Boyutlu RT'yi karşılaştıran en büyük çalışmada 640 baş-boyun kanserli hastaya RT'den en az 2 yıl sonra QLQ-C30 ve H&N35 modülleri uygulanmıştır [132]. YART ile genel sağlık durumu, fiziksel fonksiyonlar ve yutma, konuşma, sosyal yeme ve iletişim, ağız kuruluğu, ağzını açabilme, duyu problemleri, yapışkan tükürük ve dişlerle ilgili semptomlar 2-Boyutlu RT'ye göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur. 3-Boyutlu RT yalnızca dişler, ağız kuruluğu ve yapışkan tükürük semptomları açısından 2-Boyutlu RT'ye üstün

bulunmuştur. YART'nin ise 3-Boyutlu RT'ye göre hemen her skora açısından belirgin olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada YART'nin yalnızca oral semptomlarda değil, genel yaşam kalitesinde de diğer tekniklere üstün olduğu bildirilmiştir.

Yaklaşık 300 baş-boyun kanserli hastada yapılan başka bir çalışmada YART sonrası 6. ayda ağız kuruluğu, yapışkan tükürük, ağzını açabilme, ağrı, yutma, dişler ve sosyal yeme problemleri ile ilgili semptomların 3-Boyutlu konformal RT'ye göre belirgin olarak daha az görüldüğü bildirilmiştir [133]. Bu hastalarda genel sağlık durumu, rol, bilişsel ve sosyal fonksiyonlar, halsizlik, uykusuzluk ve iştah kaybı da belirgin olarak farklı bulunmuştur. Bazı randomize çalışmalarda ise YART ile tükürük fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ancak bunun genel yaşam kalitesine yansımadağı bildirilmiştir [31, 134, 135].

Türk Onkoloji Grubu Baş-Boyun Kanseri Çalışma Komitesi tarafından yayınlanan çok merkezli bir çalışmada en az 6 aylık izlem sonunda tam remisyonda olan 187 nazofarinks kanserli hastaya EORTC QLQ-C30 ve H&N35 modülleri uygulanmıştır [136]. Hastaların bazılarında eksternal RT'nin yanı sıra brakiterapi ile ek doz, eş zamanlı KRT veya adjuvan veya neoadjuvan KT de verilmiştir. Hastalarda en az sorun duygusal fonksiyonlar, mali zorluklar, halsizlik, ağız kuruluğu, yapışkan tükürük, kilo alımı, dişler, ağrı kesici kullanma ve ağzını açabilmede görülmüştür. Erken evre ve erkek cinsiyetin genel sağlık durumunu ve fonksiyonel skalaları arttırdığı gözlenmiştir. Semptom skalaları ise erkek cinsiyette ve 70 Gy'den az RT verilenlerde daha iyi bulunmuştur. Neoadjuvan veya adjuvan KT'nin yaşam kalitesini etkilemediği ancak eş zamanlı KRT'nin uykusuzluk, sosyal yeme problemleri, kendini hasta hissetme, kilo alımı ve ek beslenme desteklerini olumsuz etkilediği görülmüştür. Çalışmamızda İKT alan hastalarda almayanlara göre diş problemleri bazal ile son gün karşılaştırıldığında daha fazla, ağrı ise 15. ve son günler karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur.

Wan Leung ve arkadaşlarının çalışmasında baş-boyun kanserli hastalarda primer tümör bölgesi, AJCC evresi, tedavi yöntemleri ve RT tekniği yaşam kalitesini belirleyen ana faktörler olarak bildirilmiştir [132]. Aynı çalışmada nazofarinks kanserleriyle karşılaştırıldığında oral kanserlerde sosyal yeme, sosyal iletişim ve ağzını açabilme semptomlarının, orofarinks kanserlerinde iştah kaybı, ağrı, yutma,

konuşma, sosyal yeme ve sosyal iletişim semptomlarının, hipofarinks ve larinks kanserlerinde ise fiziksel ve rol fonksiyonları ile dispne, konstipasyon, yutma, konuşma, sosyal iletişim ve öksürme semptomlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra hipofarinks ve larinks kanserli hastalarda ağzını açabilme ve ağız kuruluğunun diğer tüm hastalara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda da genel yaşam kalitesi ve fonksiyonlarda bozulmanın yanı sıra halsizlik, bulantı-kusma, ağrı, iştah kaybı, ağız kuruluğu, kendini hasta hissetme, ağzını açabilme, yapışkan tükürük, sosyal yeme ve iletişim problemleri, duyu problemleri, yutma ve kilo kaybı semptomlarında bozulma gözlenmiştir. Primer tümör bölgesi karşılaştırıldığında ise larinks kanserli hastalarda nazofarinks kanserlilere göre yutma ve konuşma problemlerinin bazale göre RT'nin 15. gününde daha fazla arttığı ancak 15. günden son güne kadar nazofarinks kanserlilerde daha fazla bozulduğu bulunmuştur. Nazofarinks kanserli hastalarda tedavinin sonuna doğru daha fazla kilo kaybı ancak daha az konstipasyon gözlenmiştir.

Hammerlid ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviden 3 yıl sonra larinks kanserli, 65 yaşın altındaki kadın hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [137]. de Graeff ve arkadaşları ise kadın, ileri evre ve çoklu tedavi uygulanan hastaların daha semptomatik olduğu ve yaşam kalitelerinin daha kötü olduğunu bildirmiştir [138]. Çalışmamızda ileri yaşta EORTC QLQ-C30'da genel sağlık durumunun, duygusal ve fiziksel fonksiyonların bozulduğu, diyare, halsizlik, ağrı ve uykusuzluğun, H&N35'te sosyal yeme problemleri ve kilo kaybının, OES18'de ise yeme, ağrı, yutma, aspirasyon problemleri, tat alma, öksürme ve konuşmada zorluğun arttığı gösterilmiştir. Ancak ileri yaştaki hastaların ağrı kesiciye daha az ihtiyaç duydukları görülmüştür.

İspanya'da 94 baş-boyun kanserli hastada yapılan bir çalışmada genel yaşam kalitesinin 65 yaşın altında ve erken evrelerde daha iyi, cerrahi sonrası adjuvan KT ve RT alanlarda ise daha kötü olduğu gösterilmiştir [139]. Cerrahi ve adjuvan tedavi uygulananlarda EORTC QLQ-C30 modülünde fiziksel fonksiyonlar daha kötü, halsizlik ve diyare daha fazla bulunmuştur. QLQ-H&N35 modülünde ise ağrı, yutma, duyu problemleri, konuşma, sosyal yeme, dişler, ağız kuruluğu, yapışkan tükürük, ağzını açabilme ve ek beslenme destekleri kullanma açısından daha kötü bulunmuştur. Çalışmamızda ise cerrahi yapılan hastalarda beslenme tüpü kullanımı



bazal ile hem 15. gün hem de son gün arasında, reflü bazal ile 15. gün arasında, ağrı ise 15. ve son günler arasında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ancak beslenme tüpü kullanımındaki farkın büyük olasılıkla RT'nin ilk günü uygulanan ankette hastaların cerrahinin hemen sonrasında kullandıkları nazogastrik tüpe bağlı olduğu düşünülmüştür. Cerrahi geçirmeyen hastalarda ise diş problemleri ve tat almada bozulma tedavinin sonuna doğru daha fazla artış göstermiştir.

İsveç'te yapılan bir çalışmada 357 baş-boyun kanserli hastaya EORTC QLQ-C30 ve H&N35 modülleri uygulanmış ve primer tümör bölgesi ile tanı anındaki evrenin en önemli prediktör faktörler olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yaşam kalitesi en kötü olan hastaların hipofarinks kanserli hastalar olduğu belirtilmiştir [140]

Türkiye'de 110 baş-boyun kanserli hastada yapılan bir çalışmada primer tümörün yerinin EORTC QLQ-C30 anketinde fiziksel, bilişsel ve sosyal fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir [141]. Bu fonksiyonların en çok nazofarinks kanserli hastalarda bozulduğu gözlenmiştir. KRT alan hastalarda fiziksel ve bilişsel fonksiyonların, ileri evre hastalarda erken evrelere göre genel sağlık durumunun, kadın hastalarda erkeklere göre rol ve bilişsel fonksiyonların belirgin olarak bozulduğu bildirilmiştir. EORTC QLQ-H&N35 anketinde cerrahi sonrasında RT alanlarda konuşma, KRT alanlarda ise ağız kuruluğu, yapışkan tükürük ve sosyal yeme problemlerinde kötüleşme bulunmuştur. İleri evre ve rekürren hastalarda konuşma, nazofarinks kanserlerinde ağızını açabilme, ağız kuruluğu, yapışkan tükürük, yutma ve sosyal yeme bozuklukları, larinks kanserlerinde ise konuşmanın belirgin olarak bozulduğu gözterilmiştir. 60 yaşın altında dişler ve ağızını açabilme 60 yaş üstündekilere göre, kadınlarda sosyal iletişim ve duyu problemleri erkeklere göre daha kötü bulunmuştur.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada baş-boyun kanserli 150 hastada iki taraflı ve tek taraflı boyun ışınlaması karşılaştırılmış, ağız kuruluğu ve yapışkan tükürüğü araştırmak amacıyla bazal, 6. ve 12. aylarda EORTC QLQ-H&N35 anketi uygulanmıştır [142]. 6. ayda parotis bezi dozu ve ağız kuruluğu arasında anlamlı ilişki bulunmuş, %50 olasılıkla ağız kuruluğu gelişmesi için eşik dozun iki taraflı boyun RT'de 21 Gy, tek taraflı RT'de ise 44 Gy olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda da hastalar boyuna RT alıp almamalarına göre değerlendirilmiştir. Boyuna RT

almayanlarla tek taraflı alanlar arasında fark bulunmazken bilateral boyuna alanlarda boyuna RT almayanlara oranla halsizlik ve sosyal yeme problemlerinin daha fazla, ağrı kesici kullanma oranının daha az, unilateral alanlara oranla tat almada zorluk ve bulantı-kusmına daha fazla, genel sağlık durumunun daha iyi olduğu görülmüştür.

Literatürde EORTC QLQ-OES18 modülü ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunların çoğu modülün validasyonu şeklindedir [143, 144]. Bu çalışmalarda modül genellikle özefagus kanserli hastalarda uygulanmıştır, baş-boyun kanserli hastalarda uygulandığı yalnızca 1 çalışma bulunmaktadır [70]. Ancak bu çalışmada da özefagus kanserli hastalar baş-boyun kanserli hastalarla karşılaştırılmıştır. Bu tez çalışması bu modülün yalnızca baş-boyun kanserli hastalarda kullanıldığı tek çalışmadır.

Norveç'te yapılan bir çalışmada uzak metastazı olmayan 41 özefagus kanserli hastaya EORTC QLQ-C30 ve OES18 modülü uygulanmış ve cerrahi sonrası KRT uygulananlar ile yalnızca cerrahi yapılanlar bu hastalar, 96 baş-boyun kanserli hasta, 104 larenjektomili hasta ve genel Norveç toplumundan 3000 hasta karşılaştırılmıştır [70]. KT sisplatin ve 5-florourasil, RT ortanca dozu ise 66 Gy olarak belirtilmiştir. KRT alan hastalarda genel yaşam kalitesi, tüm fonksiyonel skalalar, halsizlik, ağrı, uykusuzluk, bulantı-kusma, diyare ve konstipasyonun larenjektomili hastalarla benzer, diğer hastalara ve normal topluma göre ise daha kötü olduğu bulunmuştur. Sadece cerrahi yapılanların genel sağlık ve fonksiyon skalaları genel toplumla benzer, semptomları ise daha kötü bulunmuştur. Çalışmamızda ise EORTC QLQ-OES18 modülündeki semptom skalalarında reflü, aspirasyon problemleri ve öksürmede zorluk açısından fark gözlenmemiştir. Disfaji, yeme, ağız kuruluğu, tat almada zorluk ve konuşmada zorluk semptomlarının hem bazal ile 15. gün hem de bazal ile son gün arasında kötüleştiği görülmüştür. Tükürüğünü yutmada zorluğun hem bazal ile 15. gün, hem bazal ile son gün, hem de 15. gün ile son gün arasında giderek arttığı görülmüştür. Ağrı ise son günde bazale göre artmış bulunmuştur.

Tayvan'da yapılan bir çalışmada anket sırasında çoğu tedavi almayan 95 özefagus kanserli hastaya EORTC QLQ-C30 ve OES 18 modülleri uygulanmıştır [143]. Ancak bu hastalara cerrahi veya KT uygulanmış olup hiçbiri RT almamıştır. Anket sırasında tedavi alan hastalarda disfaji, tat alma problemleri ve ağız

kuruluşunun, tedavi almayanlarda ise reflü ve aspirasyon problemlerinin daha fazla geliştiği gözlenmiştir.

Fransa'da yapılan bir çalışmada akut radyasyon özefajitini ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük performans durumu, tedavi öncesi düşük VKİ, tedavi öncesi disfaji, ileri evre, yüksek RT dozu, hiperfraksiyone RT ve eş zamanlı KRT'nin olumsuz etkilediği gösterilmiştir [145]. Aynı çalışmada özefagusun 20, 30, 40, 45 ve 50 Gy alan hacimlerinin özefajit gelişimi için önemli olduğu gözlenmiştir.

Almanya'da yapılan bir çalışmada lokal ileri evre baş-boyun kanserli 35 hastaya Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi (YAAT) veya YART uygulanmış, hastaların çoğuna eş zamanlı KT de verilmiştir [67]. Hastalara RT başında, sonunda ve takip eden 6. ve 12. aylarda EORTC QLQ - C30 ve H&N35 anketleri uygulanmıştır. Hastalarda ayrıca RT sırasında her hafta ve RT bitiminden 6 hafta sonra CTCAE v2.0 kullanılarak, RT bitiminden 6 ve 12 ay sonra da RTOG/EORTC toksisite skorlaması kullanılarak yan etkiler değerlendirilmiştir. RT sonunda hastaların yaklaşık %85'inde CTCAE grad II-III disfaji saptanmış ve bu semptomun RT sonrası 6. ayda %15 hastada halen devam ettiği görülmüştür. Eş zamanlı KT'nin disfajiyi daha da arttırdığı saptanmıştır. Buna bağlı olarak da hem RT sonu hem de takip döneminde yaşam kalitesi anketlerinde belirgin bozulma gözlenmiştir. Çalışmamız kapsamında hastalara RT boyunca her hafta fizik muayene yapılarak RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji skorlamalarına göre değerlendirilmiş ve tüm haftalar birbiriyle karşılaştırılmıştır. RTOG Stomatit skorlamasına göre 5. ile 10. gün, 20. ile 25. gün ve 25. ile 30. günler dışında tüm haftalar birbirinden farklı bulunmuştur. CTCAE Oral Mukozit skorlamasına göre 5. ile 10. gün, 10. ile 15. gün, 15. ile 20. gün ve 25. ile 30. günler dışında tüm haftaların karşılaştırılması farklı bulunmuştur. CTCAE Oral Ağrı skorlamasına göre 5. ile 10. gün, 10. ile 15. gün, 15. ile 20. gün ve 25. ile 30. günler dışında tüm haftalar arasında fark bulunmuştur. CTCAE Disfaji skorlamasına göre 10. ile 15. gün, 15. ile 20. gün ve 25. ile 30. günler dışında tüm haftalar arasında fark bulunmuştur. Tüm bu semptom ve bulguların sonraki haftalarda öncekilere göre giderek arttığı gözlenmiştir. Bu skorlara T evresi, N evresi, primer tümörün RT dozu, cerrahi geçirme durumu ve İKT alma durumunun etki etmediği görülmüştür. Larinks ve nazofarinks kanserli hastalar karşılaştırıldığında ise nazofarinks kanserli hastalarda

15, 20, 25 ve 30. günlerde oral ağrının larinks kanserlilere göre daha fazla olduğu görülmüştür.

İtalya'da yapılan bir çalışmada yalnızca konvansiyonel RT, konvansiyonel RT ile eş zamanlı KT veya akselere RT ile eş zamanlı KT gruplarına randomize edilen 149 baş-boyun kanserli hasta tedavi sırasında izlenerek CTCAE v3.0 ile değerlendirilmiştir [146]. Hastaların %28'inde grad III-IV mukozit, %33'ünde grad III-IV disfaji, %40'ında ise grad III-IV ağrı gözlenmiştir. KT ile bu semptomların ve kilo kaybı ile tükürük değişikliklerinin arttığı bildirilmiştir. Cerrahi geçirenlerde mukozit, akselere RT alan yaşlı hastalarda kilo kaybı, kadınlarda ise ağrı anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Tek başına RT ile semptomlar en iyi, akselere RT ile eş zamanlı KT ile en kötü bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların yaşı ile RTOG Stomatit ve CTCAE Disfaji skorlamaları arasında ilişki bulunmadığı ancak CTCAE Oral Mukozit skorlamasının 10. ve 25. günlerinde, CTCAE Oral Ağrı skorlamasının 25. gününde ileri yaşta bu semptom ve bulguların azaldığı gözlenmiştir. Skorlamalara oral kavite ve özefagus hacimleri ile özefagus maksimum dozunun etki etmediği gösterilmiştir. Oral kavite ortalama dozunun artmasıyla RTOG Stomatit skorlamasında 15, 20, 25 ve 30. günler, CTCAE Oral Mukozit skorlamasında 25. gün ve CTCAE Oral Ağrı skorlamasında 15, 20, 25 ve 30. günlerde bu semptomların arttığı gözlenmiştir. Özefagus ortalama dozunda artmanın CTCAE Disfaji skorunun 1. haftasında bu semptomu arttırdığı bulunmuştur. Arada ilişki beklenmediğinden oral kavite hacmi ve ortalama dozunun CTCAE Disfaji skorlaması ile, özefagus hacmi ve ortalama ve maksimum dozunun da RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit ve Oral Ağrı skorlamaları ile karşılaştırılmaları yapılmamıştır. Primer tümörün PTV'si ile bu skorlamalar arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak boyun PTV'sinin CTCAE Oral Ağrı skorlamasında 20. günde, boyun+primer PTV'sinin ise aynı skorlamada 20. ve 30. günde bu semptomu arttırdığı gözlenmiştir. Boyun RT'leri karşılaştırıldığında unilateral boyuna RT alanlarda bilateral boyuna RT alanlara göre CTCAE disfaji skorlamasında 1. haftadaki semptomun daha fazla görüldüğü gözlenmiştir.

Çalışmamız kapsamında ayrıca hastaların bir kısmına Abound® verilerek arjininin yara iyileşmesine etkisi de değerlendirilmiştir. Bu çalışması arjininin oral mukozaya etkisini araştıran ilk çalışmadır. Abound® kullanan ve kullanmayan

gruptaki hastaların birçok özellikleri bakımından eşit dağıldığı gözlenmiştir. Yalnızca oral kavite ortalama dozunun ortanca değeri Abound® kullanmayan grupta daha fazla olduğu bulunmuştur (34.9 Gy vs 32.3 Gy, p=0.043).

Her iki grupta EORTC QLQ-C30, H&N35 ve OES18 modülleri karşılaştırılmıştır. EORTC QLQ-C30 genel yaşam kalitesi modülünün genel sağlık durumu skalasında her iki grupta da RT'nin ilerleyen günlerinde kötüleşme görülmüş ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı modülün fonksiyonel skalalarında her iki grupta fiziksel ve bilişsel fonksiyonlar arasında fark bulunmamıştır. Duygusal fonksiyonlardaki kötüleşme 15. günde, rol fonksiyonlarındaki kötüleşme son günde, sosyal fonksiyonlardaki kötüleşme ise hem 15. günde hem de son gün anketlerinde Abound® kullanmayan grupta belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Bu modüldeki semptom skalalarından ağrı ve iştah kaybı hem 15. gün hem de son gün anketlerinde bazale göre Abound® kullanmayan grupta daha fazla bulunmuştur. Bulantı-kusma semptomu RT başında Abound® kullanmayan grupta belirgin olarak daha fazla iken tedavinin ilerleyen günlerinde gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

EORTC QLQ-H&N35 modülündeki semptomlardan ağız kuruluğu, ağzını açabilme, ağrı, yapışkan tükürük, sosyal yeme problemleri ve duyu problemlerinin Abound® kullanmayan grupta hem 15. gün hem de son günde daha fazla olduğu görülmüştür. Bunlardan son üç semptomun RT öncesi dönemde de Abound® kullanmayan grupta daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Kendini hasta hissetme bazalde ve 15. günde, yutma zorluğu sadece 15. günde, sosyal iletişimde zorluklar ise bazalde ve son günde aynı grupta daha fazla bulunmuştur.

EORTC QLQ-OES18 modülündeki semptomlardan yeme, reflü, ağrı ve ağız kuruluğu hem 15. gün hem de son günde, disfaji ve tükürüğünü yutmada zorluk sadece 15. günde, tat almada zorluk ise sadece son günde Abound® kullanmayan grupta daha fazla bulunmuştur. Bu semptomlardan reflü, ağrı ve tat almada zorluğun bazalde de Abound® kullanmayan grupta daha olduğu gözlenmiştir.

Hasta grupları RTOG Stomatit, CTCAE Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji skorlamalarına göre de karşılaştırılmıştır. Abound® kullanmayan grupta RTOG Stomatit skorlamasında 15, 20, 25 ve 30. günlerde, CTCAE Oral Mukozit skorlamasında 25. ve 30. günlerde, CTCAE Oral Ağrı skorlamasında 10, 15, 20 ve

25. günlerde, CTCAE Disfaji skorlamasında ise 15, 25 ve 30. günlerde bu semptomlar istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Arjininle yapılan birçok çalışmada kollajen sentezi ve hücre ve lenfosit proliferasyonunu, buna bağlı olarak da yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir [14, 90, 103]. Kanser hastalarında kullanıldığında da aynı şekilde yara iyileşmesini arttırdığı, kilo kaybını azalttığı, duygusal profilin ve kemik iliği parametrelerinin daha az bozulduğu gözlenmiştir [114, 115]. RT ile birlikte kullanıldığında ise arjininin RT'nin neden olduğu akut inflamatuvar yanıtı azaltarak onarımı başlattığı gösterilmiştir [110, 111, 113]. Hayvan çalışmalarında da RT tedavisi süresince arjinin verilenlerde antikör yanıtının arttığı, barsak mukozası üzerine koruyucu etkisi olduğu, kilo kaybının azaldığı bildirilmiştir [125-127].

Çalışmamızda EORTC QLQ-OES18 modülünü literatürde görüldüğü gibi özefagus kanserli hastalara değil, baş-boyun kanserli hastalara uygulanarak valide ettik. Bunun nedeni özefagus kanserinin daha nadir görülmesi ve baş-boyun kanserlerinde de özefagusunun, özellikle yutma ile ilgili önemli bir bölümünün tedavi alanına girmesidir. Çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle cinsiyet, eş zamanlı KRT ve birçok primer tümör yerleşim bölgesinin genel sağlık durumu, fonksiyonel ve semptom skalaları üzerine etkisi incelenememiştir. Ayrıca randomizasyon yapılmadığı için Abound<sup>®</sup> kullanan ve kullanmayan gruplardaki hastaların dağılımı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da homojen gözükmemektedir. Bu durum Abound<sup>®</sup> kullananlar lehine bir durum oluşturuyor olabilir. Kullandığımız beslenme solüsyonunda arjininin yanı sıra yara iyileşmesini etkileyen glutamin ve hidroksi metil bütirat gibi ajanlar da bulunmaktadır ve arjininin oral mukozit ve özefajit üzerine etkisini tek başına bulunduğu bir preparatla da değerlendirmek uygun olacaktır. Yara iyileşmesi ve inflamasyon üzerine arjininin etkilerini fizik muayene ve subjektif hasta geri bildirimlerinin yanı sıra tam kan sayımı ve akut faz reaktanlarına bakılarak ve hastaların kilo takibi de yapılarak gözlemek bize ek bilgiler verebilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bu tez çalışmasında EORTC'nin özefagusla ilgili semptomları sorgulayan QLQ OES18 yaşam kalitesi modülü Türkçe'ye çevrilerek valide edildi ve EORTC'den onay alınarak Türkçe'ye kazandırıldı.
- Bu modül QLQ-C30 ve H&N35 modülleriyle birlikte 31 baş-boyun kanserli hastaya uygulandı ve böylece OES18 modülünün hem Türk toplumunda hem de baş-boyun kanserli hastalarda uygulanabilirliği gösterilmiş oldu.
- Radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda genel yaşam kalitesinin azaldığı gösterildi.
- Radyoterapi ile RTOG ve CTCAE skalalarında oral mukozit, oral ağrı ve disfajinin belirgin olarak arttığı gösterildi.
- Abound® verilen hastalarda genel yaşam kalitesinin değişmediği ancak duygusal, rol ve sosyal fonksiyonların daha iyi korunduğu gösterildi. Ayrıca arjinin kullanımı ile ağrı, iştah kaybı, ağız kuruluğu, ağızını açabilme, yapışkan tükürük, sosyal yeme ve iletişim problemleri, kendini hasta hissetme, yutma zorluğu, disfaji, yeme, tükürüğünü yutmada zorluk semptomlarında azalma olduğu gözlemlendi.
- Arjininin özellikle RT'nin ilerleyen haftalarında RTOG ve CTCAE skalalarında da oral mukozit, oral ağrı ve disfajiyi azalttığı belirlendi.
- Bu çalışmanın ışığında RT'nin genel olarak yaşam kalitesini bozduğu ancak arjinin desteğiyle bu bozulmanın azaltılabileceği gösterildi. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif randomize çalışmalara gerek duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Brizel, D.M., *The Role of Combined Radiotherapy and Chemotherapy in the Management of Locally Advanced Squamous Carcinoma of the Head and Neck*, in *Principles and practice of radiation oncology*, P.C. Halperin EC, Brady LW, Editor 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 807-819.
2. Pignon, J.P., B. Baujat, and J. Bourhis, [*Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt?*]. *Cancer Radiother*, 2005. **9**(1): p. 31-6.
3. Pignon, J.P., et al., *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet*, 2000. **355**(9208): p. 949-55.
4. Lee, N., et al., *Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 12-22.
5. Jabbari, S., et al., *Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(3): p. 725-31.
6. Braam, P.M., et al., *Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(4): p. 975-80.
7. Chao, K.S., et al., *A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(4): p. 907-16.
8. Roesink, J.M., et al., *Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **51**(4): p. 938-46.



9. Roesink, J.M., et al., *A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: implications for future trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(4): p. 1006-9.
10. Wischmeyer, P.E., *Clinical applications of L-glutamine: past, present, and future*. *Nutr Clin Pract*, 2003. **18**(5): p. 377-85.
11. Adelstein, D.J., et al., *Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Cancer*, 2000. **88**(4): p. 876-83.
12. Shah HK, K.D., Hoffman HT *Hypopharynx Cancer*, in *Principles and practice of radiation oncology*, P.C. Halperin EC, Brady LW, Editor 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 807-819.
13. Witte, M.B. and A. Barbul, *Arginine physiology and its implication for wound healing*. *Wound Repair Regen*, 2003. **11**(6): p. 419-23.
14. Barbul, A., et al., *Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and immune function*. *J Surg Res*, 1985. **38**(4): p. 328-34.
15. Lee, A.W.M., Perez, C. A., Law, S. C. K. , *Nasopharynx*, in *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, P.C. Halperin EC, Brady LW, Editor 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 820-857.
16. Sanguineti, G., et al., *Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(5): p. 985-96.
17. Chao, K.S., Perez, C. A., *Nasopharynx*, in *Principles and Practice of Radiation Oncology*, P.C. Halperin EC, Brady LW, Editor 1997, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 918-961.
18. Werner-Wasik, M., et al., *Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: a multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(3): p. 689-96.

19. Eisbruch, A., et al., *Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(3): p. 577-87.
20. Jen, Y.M., et al., *Dramatic and prolonged decrease of whole salivary secretion in nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **101**(3): p. 322-7.
21. Cheng, S.J., et al., *A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(1): p. 90-7.
22. Tong, A.C., et al., *Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma*. Aust Dent J, 1999. **44**(3): p. 187-94.
23. Keene, H.J. and T.J. Fleming, *Prevalence of caries-associated microflora after radiotherapy in patients with cancer of the head and neck*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987. **64**(4): p. 421-6.
24. Mendenhall, W.M., Hinerman, R. W., Amdur, R. J., *Larynx*, in *Principles and Practice of Radiation Oncology*, P.C. Halperin EC, Brady LW, Editor 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 975-995.
25. Lam, K.S., et al., *Symptomatic hypothalamic-pituitary dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients following radiation therapy: a retrospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(9): p. 1343-50.
26. Grau, C., et al., *Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(3): p. 723-8.
27. Chen, W.C., et al., *Radiation-induced hearing impairment in patients treated for malignant parotid tumor*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999. **108**(12): p. 1159-64.
28. Kam, M.K., et al., *Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1440-50.

29. Kwong, D.L., et al., *Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function*. *Cancer*, 2004. **101**(7): p. 1584-93.
30. Eisbruch, A., et al., *Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer*. *World J Surg*, 2003. **27**(7): p. 832-7.
31. Kam, M.K., et al., *Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(31): p. 4873-9.
32. Mortensen, H.R., et al., *Late dysphagia after IMRT for head and neck cancer and correlation with dose-volume parameters*. *Radiother Oncol*, 2013.
33. Christianen, M.E., et al., *Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study*. *Radiother Oncol*, 2012. **105**(1): p. 107-14.
34. Peponi, E., et al., *Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT)*. *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 1.
35. Wang, Z.H., et al., *Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study*. *Laryngoscope*, 2012. **122**(2): p. 291-8.
36. Levendag, P.C., Teguh, D. N., Heijmen, B. J., *Oropharynx*, in *Principles and Practice of Radiation Oncology*, P.C. Halperin EC, Brady LW, Editor 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 914-957.
37. Djan, R. and A. Penington, *A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013. **66**(5): p. 647-59.
38. Senkal, H.A., et al., *The validity and reliability of the Turkish version of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer*. *Am J Otolaryngol*, 2012. **33**(4): p. 417-26.
39. Kissane, D.W., et al., *Preliminary evaluation of the reliability and validity of the Shame and Stigma Scale in head and neck cancer*. *Head Neck*, 2013. **35**(2): p. 172-83.

40. List, M.A., C. Ritter-Sterr, and S.B. Lansky, *A performance status scale for head and neck cancer patients*. *Cancer*, 1990. **66**(3): p. 564-9.
41. List, M.A., et al., *How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment?* *J Clin Oncol*, 2000. **18**(4): p. 877-84.
42. Yang, Z., et al., *Development and validation of the system of quality of life instruments for cancer patients: head and neck cancer (QLICP-HN)*. *Oral Oncol*, 2012. **48**(8): p. 737-46.
43. Bjordal, K., et al., *A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients*. *EORTC Quality of Life Group*. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(14): p. 1796-807.
44. De Boer, M.F., et al., *Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999. **120**(3): p. 427-36.
45. Cella, D.F., et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(3): p. 570-9.
46. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. *Med Care*, 1992. **30**(6): p. 473-83.
47. Wang, C.J., et al., *The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer*. *Laryngoscope*, 2005. **115**(8): p. 1458-60.
48. van Gogh, C.D., et al., *A screening questionnaire for voice problems after treatment of early glottic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(3): p. 700-5.
49. Kaanders, J.H. and G.J. Hordijk, *Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation*. *Radiother Oncol*, 2002. **63**(3): p. 299-307.
50. Gillespie, M.B., et al., *Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment*. *Laryngoscope*, 2004. **114**(8): p. 1362-7.

51. Skoner, J.M., et al., *Swallowing function and tracheotomy dependence after combined-modality treatment including free tissue transfer for advanced-stage oropharyngeal cancer*. Laryngoscope, 2003. **113**(8): p. 1294-8.
52. Graner, D.E., et al., *Swallow function in patients before and after intra-arterial chemoradiation*. Laryngoscope, 2003. **113**(3): p. 573-9.
53. Machtay, M., et al., *Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial*. J Clin Oncol, 2002. **20**(19): p. 3964-71.
54. Finizia, C., et al., *A cross-sectional validation study of the Swedish version of SWAL-QOL*. Dysphagia, 2012. **27**(3): p. 325-35.
55. Dwivedi, R.C., et al., *Validation of the Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) in a cohort of head and neck cancer patients*. Oral Oncol, 2010. **46**(4): p. e10-4.
56. Rogers, S.N., et al., *Development of the International Classification of Functioning, Disability and Health as a brief head and neck cancer patient questionnaire*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010. **39**(10): p. 975-82.
57. Beetz, I., et al., *The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire: development and validation of a new questionnaire*. Radiother Oncol, 2010. **97**(1): p. 127-31.
58. Husson, O., et al., *Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire (THYCA-QoL) for thyroid cancer survivors*. Acta Oncol, 2013. **52**(2): p. 447-54.
59. Aynehchi, B.B., et al., *Validation of the Modified Brief Fatigue Inventory in head and neck cancer patients*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013. **148**(1): p. 69-74.
60. Yoo, H.J., et al., *Translation and validation of Korean Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E) scale with squamous cell carcinoma and chemoradiation-only patients*. Qual Life Res, 2012. **21**(8): p. 1451-7.
61. Doss, J.G., et al., *Validity of the FACT-H&N (v 4.0) among Malaysian oral cancer patients*. Oral Oncol, 2011. **47**(7): p. 648-52.

62. Sat-Munoz, D., et al., [*EORTC QLQ-C30 questionnaire role as predictor for malnutrition risk in head and neck cancer Mexican patients*]. *Nutr Hosp*, 2012. **27**(2): p. 477-82.
63. Chien, T.W., et al., *Reliability of 95% confidence interval revealed by expected quality-of-life scores: an example of nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy using EORTC QLQ-C 30*. *Health Qual Life Outcomes*, 2010. **8**: p. 68.
64. Singer, S., et al., *Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review*. *Qual Life Res*, 2012.
65. Bjordal, K., et al., *Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(3): p. 1008-19.
66. Bower, W.F., et al., *Quality of life in head and neck cancer patients after surgical resection: translation into Cantonese and validation of the EORTC QLQ-H&N35*. *Acta Otolaryngol*, 2009. **129**(7): p. 779-85.
67. Maurer, J., et al., *Dysphagia. Impact on quality of life after radio(chemo)therapy of head and neck cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2011. **187**(11): p. 744-9.
68. Singer, S., et al., *Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy - Update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I*. *Head Neck*, 2012.
69. Blazeby, J.M., et al., *Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(10): p. 1384-94.
70. Hurmuzlu, M., et al., *Health-related quality of life in long-term survivors after high-dose chemoradiotherapy followed by surgery in esophageal cancer*. *Dis Esophagus*, 2011. **24**(1): p. 39-47.
71. Seifter, E., et al., *Arginine: an essential amino acid for injured rats*. *Surgery*, 1978. **84**(2): p. 224-30.
72. Wu, G., *Intestinal mucosal amino acid catabolism*. *J Nutr*, 1998. **128**(8): p. 1249-52.

73. Albina, J.E., et al., *Arginine metabolism in wounds*. Am J Physiol, 1988. **254**(4 Pt 1): p. E459-67.
74. Witte, M.B., et al., *Upregulation of arginase expression in wound-derived fibroblasts*. J Surg Res, 2002. **105**(1): p. 35-42.
75. Gotoh, T., M. Araki, and M. Mori, *Chromosomal localization of the human arginase II gene and tissue distribution of its mRNA*. Biochem Biophys Res Commun, 1997. **233**(2): p. 487-91.
76. Wheatley, D.N., et al., *Single amino acid (arginine) restriction: growth and death of cultured HeLa and human diploid fibroblasts*. Cell Physiol Biochem, 2000. **10**(1-2): p. 37-55.
77. Schaffer, M.R., et al., *Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function*. J Immunol, 1997. **158**(5): p. 2375-81.
78. Schaffer, M.R., et al., *Nitric oxide regulates wound healing*. J Surg Res, 1996. **63**(1): p. 237-40.
79. Albina, J.E., et al., *Regulation of macrophage functions by L-arginine*. J Exp Med, 1989. **169**(3): p. 1021-9.
80. Shi, H.P., et al., *Effect of supplemental ornithine on wound healing*. J Surg Res, 2002. **106**(2): p. 299-302.
81. Wu, G., et al., *Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats*. J Nutr, 1999. **129**(7): p. 1347-54.
82. Wei, L.H., et al., *Elevated arginase I expression in rat aortic smooth muscle cells increases cell proliferation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(16): p. 9260-4.
83. Barbul, A., et al., *Wound healing and thymotropic effects of arginine: a pituitary mechanism of action*. Am J Clin Nutr, 1983. **37**(5): p. 786-94.
84. Barbul, A., et al., *Immunostimulatory effects of arginine in normal and injured rats*. J Surg Res, 1980. **29**(3): p. 228-35.
85. Barbul, A., et al., *Thymic stimulatory actions of arginine*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1980. **4**(5): p. 446-9.
86. Tong, B.C. and A. Barbul, *Cellular and physiological effects of arginine*. Mini Rev Med Chem, 2004. **4**(8): p. 823-32.

87. Fishel, R.S., et al., *Lymphocyte participation in wound healing. Morphologic assessment using monoclonal antibodies*. Ann Surg, 1987. **206**(1): p. 25-9.
88. Peterson, J.M., et al., *Significance of T-lymphocytes in wound healing*. Surgery, 1987. **102**(2): p. 300-5.
89. Barbul, A., *Role of T-cell-dependent immune system in wound healing*. Prog Clin Biol Res, 1988. **266**: p. 161-75.
90. Barbul, A., et al., *Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans*. Surgery, 1990. **108**(2): p. 331-6; discussion 336-7.
91. Kirk, S.J., et al., *Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings*. Surgery, 1993. **114**(2): p. 155-9; discussion 160.
92. Daly, J.M., et al., *Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient*. Ann Surg, 1988. **208**(4): p. 512-23.
93. de Jonge, W.J., et al., *Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice*. J Clin Invest, 2002. **110**(10): p. 1539-48.
94. Popovic, P.J., H.J. Zeh, 3rd, and J.B. Ochoa, *Arginine and immunity*. J Nutr, 2007. **137**(6 Suppl 2): p. 1681S-1686S.
95. Merimee, T.J., et al., *Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experiences*. N Engl J Med, 1967. **276**(8): p. 434-9.
96. Rakoff, J.S., et al., *Prolactin and growth hormone release in response to sequential stimulation by arginine and synthetic TRF*. J Clin Endocrinol Metab, 1973. **37**(5): p. 641-4.
97. Dupre, J., et al., *Alimentary factors in the endocrine response to administration of arginine in man*. Lancet, 1968. **2**(7558): p. 28-9.
98. Floyd, J.C., Jr., et al., *Stimulation of insulin secretion by amino acids*. J Clin Invest, 1966. **45**(9): p. 1487-502.
99. Palmer, J.P., R.M. Walter, and J.W. Ensink, *Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion. I. in normal man*. Diabetes, 1975. **24**(8): p. 735-40.
100. Kowalewski, K. and S. Yong, *Effect of growth hormone and an anabolic steroid on hydroxyproline in healing dermal wounds in rats*. Acta Endocrinol (Copenh), 1968. **59**(1): p. 53-66.



101. Jorgensen, P.H. and T.T. Andreassen, *Influence of biosynthetic human growth hormone on biomechanical properties of rat skin incisional wounds*. Acta Chir Scand, 1988. **154**(11-12): p. 623-6.
102. Herndon, D.N., et al., *Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children*. Ann Surg, 1990. **212**(4): p. 424-9; discussion 430-1.
103. Barbul, A., *Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1986. **10**(2): p. 227-38.
104. Efron, D.T., et al., *Nitric oxide generation from L-arginine is required for optimal human peripheral blood lymphocyte DNA synthesis*. Surgery, 1991. **110**(2): p. 327-34.
105. Castillo, L., et al., *Plasma arginine, citrulline, and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis*. Am J Physiol, 1995. **268**(2 Pt 1): p. E360-7.
106. Shukla, J., et al., *L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window*. Radiat Res, 2009. **171**(2): p. 180-7.
107. van Anholt, R.D., et al., *Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients*. Nutrition, 2010. **26**(9): p. 867-72.
108. Cereda, E., et al., *Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial*. J Am Geriatr Soc, 2009. **57**(8): p. 1395-402.
109. Heyman, H., et al., *Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care residents*. J Wound Care, 2008. **17**(11): p. 476-8, 480.
110. Chatterjee, S., et al., *Therapeutic treatment with L-arginine rescues mice from heat stroke-induced death: physiological and molecular mechanisms*. Shock, 2005. **24**(4): p. 341-7.
111. Chatterjee, S., et al., *Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance*. Nitric Oxide, 2006. **15**(4): p. 408-16.

112. Poduval, T.B., S. Chatterjee, and K.B. Sainis, *Effect of nitric oxide on mortality of mice after whole body hyperthermia*. Int J Hyperthermia, 2003. **19**(1): p. 35-44.
113. Chatterjee, S., et al., *Synergistic therapeutic potential of dexamethasone and L-arginine in lipopolysaccharide-induced septic shock*. J Surg Res, 2007. **140**(1): p. 99-108.
114. May, P.E., et al., *Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine*. Am J Surg, 2002. **183**(4): p. 471-9.
115. Rathmacher, J.A., et al., *Supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2004. **28**(2): p. 65-75.
116. Williams, J.Z., N. Abumrad, and A. Barbul, *Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition*. Ann Surg, 2002. **236**(3): p. 369-74; discussion 374-5.
117. Boothman, D.A. and J. Reichrath, *New basic science initiatives for improved understanding of radiation-induced multi-organ dysfunction syndrome (MODS)*. BJR Suppl, 2005. **27**: p. 157-60.
118. Lorimore, S.A., et al., *Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects?* Oncogene, 2001. **20**(48): p. 7085-95.
119. Van der Meeren, A., et al., *Abdominal radiation exposure elicits inflammatory responses and abscopal effects in the lungs of mice*. Radiat Res, 2005. **163**(2): p. 144-52.
120. Hallahan, D.E., J. Kuchibhotla, and C. Wyble, *Sialyl Lewis X mimetics attenuate E-selectin-mediated adhesion of leukocytes to irradiated human endothelial cells*. Radiat Res, 1997. **147**(1): p. 41-7.
121. Johnston, C.J., et al., *Early and persistent alterations in the expression of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation*. Radiat Res, 1996. **145**(6): p. 762-7.

122. McBride, W.H., et al., *A sense of danger from radiation*. Radiat Res, 2004. **162**(1): p. 1-19.
123. de Aguiar Picanco, E., et al., *L-arginine and glycine supplementation in the repair of the irradiated colonic wall of rats*. Int J Colorectal Dis, 2011. **26**(5): p. 561-8.
124. Gurbuz, A.T., J. Kunzelman, and E.E. Ratzner, *Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats*. J Surg Res, 1998. **74**(2): p. 149-54.
125. Michurina, T., et al., *Nitric oxide is a regulator of hematopoietic stem cell activity*. Mol Ther, 2004. **10**(2): p. 241-8.
126. Ersin, S., et al., *The prophylactic and therapeutic effects of glutamine- and arginine-enriched diets on radiation-induced enteritis in rats*. J Surg Res, 2000. **89**(2): p. 121-5.
127. de Luis, D.A., et al., *Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients*. Eur J Clin Nutr, 2002. **56**(11): p. 1126-9.
128. Hwang, J.M., et al., *Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat*. J Surg Res, 2003. **109**(2): p. 149-54.
129. Nieves, C., Jr. and B. Langkamp-Henken, *Arginine and immunity: a unique perspective*. Biomed Pharmacother, 2002. **56**(10): p. 471-82.
130. Gregoire, V., et al., *CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines*. Radiother Oncol, 2003. **69**(3): p. 227-36.
131. Rathod, S., et al., *Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study*. Oral Oncol, 2013. **49**(6): p. 634-42.
132. Wan Leung, S., et al., *Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 128.

133. Vergeer, M.R., et al., *Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(1): p. 1-8.
134. Pow, E.H., et al., *Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(4): p. 981-91.
135. Nutting, C.M., et al., *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 127-36.
136. Cengiz, M., et al., *Assessment of quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients with EORTC QLQ-C30 and H&N-35 modules*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(5): p. 1347-53.
137. Hammerlid, E. and C. Taft, *Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms*. Br J Cancer, 2001. **84**(2): p. 149-56.
138. de Graeff, A., et al., *Long-term quality of life of patients with head and neck cancer*. Laryngoscope, 2000. **110**(1): p. 98-106.
139. Lopez-Jornet, P., et al., *Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. **40**(7): p. 614-20.
140. Hammerlid, E., et al., *A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis*. Laryngoscope, 2001. **111**(4 Pt 1): p. 669-80.
141. Alicikus, Z.A., et al., *Importance of patient, tumour and treatment related factors on quality of life in head and neck cancer patients after definitive treatment*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(9): p. 1461-8.
142. Jellema, A.P., et al., *Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva*. Radiother Oncol, 2007. **85**(1): p. 83-9.

143. Chie, W.C., et al., *Quality of life of patients with oesophageal cancer in Taiwan: validation and application of the Taiwan Chinese (Mandarin) version of the EORTC QLQ-OES18: a brief communication*. Qual Life Res, 2010. **19**(8): p. 1127-31.
144. Bergquist, H., et al., *Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(5): p. 385-95.
145. Challand, T., et al., *[Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management]*. Cancer Radiother, 2012. **16**(5-6): p. 364-71.
146. Palazzi, M., et al., *Effects of treatment intensification on acute local toxicity during radiotherapy for head and neck cancer: prospective observational study validating CTCAE, version 3.0, scoring system*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(2): p. 330-7.

## EKLER

### Ek-1. EORTC QLQ-C30 Anketi



#### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış” yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lütfen ad ve soyadınızın başharflerini yazınız:

Doğum gününüz (Gün, Ay, Yıl):

Bugünkü tarih (Gün, Ay, Yıl):

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
1. Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	1	2	3	4
2. <u>Uzun</u> bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	1	2	3	4
3. Evin dışında <u>kısa</u> bir yürüyüş yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4. Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>				
6. İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7. Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8. Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9. Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12. Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13. İştahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14. Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15. Kustunuz mu?	1	2	3	4

Lütfen arka sayfaya geçiniz

**Geçtiğimiz hafta zarfında:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
16. Kabız olduğunuz mu?	1	2	3	4
17. İshal olduğunuz mu?	1	2	3	4
18. Yorulduğunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

**Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız**

29. Geçen haftaki sağlığınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

## Ek.2. EORTC- QLQ HN35 Modülü



### EORTC QLQ - H&N35

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
31. Ağızınızın içerisinde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
32. Çenenizde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
33. Ağızınızın içerisinde tahriş oldu mu?	1	2	3	4
34. Boğazınız ağrıdı mı?	1	2	3	4
35. Sıvıları yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
36. Yumuşak gıdaları yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
37. Katı yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
38. Bir şeyi yutarken boğazınıza kaçtığı oldu mu?	1	2	3	4
39. Dişlerinize ilgili bir sorunuz oldu mu?	1	2	3	4
40. Ağızınızı geniş bir şekilde açmakta sorunlar yaşadınız mı?	1	2	3	4
41. Ağızınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
42. Tükürüğünüz, yapış yapış oldu mu?	1	2	3	4
43. Koku alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
44. Tat alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
45. Hiç öksürdünüz mü?	1	2	3	4
46. Hiç sesiniz kısıldı mı?	1	2	3	4
47. Kendinizi hasta hissettiniz mi?	1	2	3	4
48. Dış görünümünüz sizi rahatsız etti mi?	1	2	3	4

Lütfen bir sonraki sayfaya geçiniz



<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
49. Yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
50. Ailenizin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
51. Başka kimselerin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
52. Yemeğinizi beğenmekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
53. Diğer kimselerle konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
54. Telefonda konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
55. Ailenizle sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
56. Arkadaşlarınızla sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
57. Sokağa çıkıp insanların arasına karışmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
58. Ailenize veya arkadaşlarınıza direk temasta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
59. Cinsel ilişkiye ilginiz azaldı mı?	1	2	3	4
60. Cinsel ilişkiden aldığımız zevk azaldı mı?	1	2	3	4

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hayır</b>	<b>Evet</b>
61. Ağrı kesici ilaç kullandınız mı?	1	2
62. Herhangi bir ek besleyici madde/hap aldınız mı (vitaminler haricinde)?	1	2
63. Besleme hortumu kullandınız mı?	1	2
64. Kilo verdiniz mi?	1	2
65. Kilo aldınız mı?	1	2

### Ek.3. EORTC QLQ-EOS18'in İngilizce Ash

#### EORTC QLQ – OES18

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
31. Could you eat solid food?	1	2	3	4
32. Could you eat liquidised or soft food?	1	2	3	4
33. Could you drink liquids?	1	2	3	4
34. Have you had trouble with swallowing your saliva?	1	2	3	4
35. Have you choked when swallowing?	1	2	3	4
36. Have you had trouble enjoying your meals?	1	2	3	4
37. Have you felt full up too quickly?	1	2	3	4
38. Have you had trouble with eating?	1	2	3	4
39. Have you had trouble with eating in front of other people?	1	2	3	4
40. Have you had a dry mouth?	1	2	3	4
41. Have you had problems with your sense of taste?	1	2	3	4
42. Have you had trouble with coughing?	1	2	3	4
43. Have you had trouble with talking?	1	2	3	4
44. Have you had acid indigestion or heartburn?	1	2	3	4
45. Have you had trouble with acid or bile coming into your mouth?	1	2	3	4
46. Have you had pain when you eat?	1	2	3	4
47. Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
48. Have you had pain in your stomach?	1	2	3	4

#### Ek.4. EORTC QLQ-EOS18'in Onay Almış Olan Soruları

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç Biraz Oldukça Çok</b>			
31. Katı yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
32. Sulandırılmış ya da yumuşak yiyecekler yemekte zorlandınız mı?	1	2	3	4
33. Yutma güçlüğünüz oldu mu?	1	2	3	4
34. <b>Have you had trouble with swallowing your saliva?</b>	1	2	3	4
35. Bir şeyi yutarken boğazınıza kaçtığı oldu mu?	1	2	3	4
36. Yemeğinizi beğenmekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
37. Yemek yemeye başladıktan hemen sonra kendinizi doymuş hissettiniz mi?	1	2	3	4
38. Yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
39. Başka kimselerin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
40. Ağızınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
41. Yediklerinizi ve içtiklerinizi her zamankinden farklı bir tatta hissettiniz mi?	1	2	3	4
42. Hiç öksürdünüz mü?	1	2	3	4
43. Diğer kimselerle konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
44. Mide ekşimesi veya yanması hissettiniz mi?	1	2	3	4
45. Ağızınıza asit veya safra sıvısı geldiği oldu mu?	1	2	3	4
46. <b>Have you had pain when you eat?</b>	1	2	3	4
47. <b>Have you had pain in your chest?</b>	1	2	3	4
48. Mide bölgesinde bir ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4

**Ek.5. Dr. Sezin Yüce Sarı'nın Tercümesi**

31. Katı gıda yiyebildiniz mi?
32. Sulandırılmış ya da yumuşak gıda yiyebildiniz mi?
33. Sıvıları içebilmekte zorlandınız mı?
34. Tükürüğünüzü yutmakta zorlandınız mı?
41. Tat alma duyunuzla ilgili problem yaşadınız mı?
42. Öksürmeyle ilgili problem yaşadınız mı?
46. Yemek yerken ağrı hissettiniz mi?
47. Göğsünüzde ağrı hissettiniz mi?

**Ek.6. Yrd. Doç. Dr. Gözde Yazıcı'nın Tercümesi**

31. Katı gıda yiyebildiniz mi?
32. Sulandırılmış ya da yumuşak gıda yiyebildiniz mi?
33. Sıvı içebildiniz mi?
34. Tkrgnz yutmakta zorlandığınız oldu mu?
41. Tat alma ile ilgili sorunlar yaşadınız mı?
42. ksrmekte zorluk yaşadınız mı?
46. Yemek yerken ağrı hissettiğiniz oldu mu?
47. Göğüs bölgenizde bir ağrı hissettiniz mi?

**Ek.7. Prof. Dr. Gökhan Özyiğit Tarafından Onaylanan Ortak Tercüme**

31. Katı gıda yiyebildiniz mi?
32. Sulandırılmış ya da yumuşak gıda yiyebildiniz mi?
33. Sıvıları içebilmekte zorlandınız mı?
34. Tükürüğünüzü yutmakta zorlandığınız oldu mu?
41. Tat alma ile ilgili problem yaşadınız mı?
42. Öksürmeyle ilgili problem yaşadınız mı?
46. Yemek yerken ağrı hissettiğiniz oldu mu?
47. Göğüs bölgenizde bir ağrı hissettiniz mi?

**Ek.8. Prof. Dr. Selma Yörükan'ın Geri Tercümesi**

31. Could you eat solid food?
32. Could you eat liquified or soft food?
33. Could you drink liquids?
34. Have you had any difficulty in swallowing your saliva?
41. Have you experienced any difficulties concerning taste?
42. Have you had difficulty in coughing?
46. Have you felt (experienced) any pain while eating?
47. Have you felt (experienced) any pain in your chest?

**Ek.9. Aydanur Lynn Bennett Ünsal'ın Geri Tercümesi**

31. Were you able to eat any solid food?
32. Were you able to eat any food that were liquified or softened?
33. Were you able to drink any liquids?
34. Have you had difficulty swallowing your saliva?
41. Did you have any problems with tasting?
42. Did you have coughing difficulties?
46. Have you experienced any pain while eating?
47. Have you felt chest pain?



**EK.10. EORTC'ye Gönderilen Son Rapor**

# **Translation Report of the EORTC QLQ-EOS18 into Turkish**

Report by:

Hacettepe University Faculty of Medicine

Institute of Oncology

Department of Radiation Oncology

Ankara, Turkey

Sezin Yuçe Sari, MD

Gokhan Ozyigit, Professor, MD

Hacettepe University Faculty of Medicine

Institute of Oncology

Department of Radiation Oncology

Ankara, Turkey, 06500

Phone: 00903123052899

Fax: 00903123092914

e-mail: [sezin\\_yuce@hotmail.com](mailto:sezin_yuce@hotmail.com)

## 1. Methods

The Turkish version of the EORTC EOS18 questionnaire is the result of a translation procedure which was accomplished with the guideline of a translation manual by the EORTC Quality of life Group (3rd Edition, March 2009). The translation module consisted of the following steps:

### 1. Apr 18 2012 (Preparatory)

The translation coordinator ascertained whether parts of the EOS18 (instructions, questionnaire items, response categories) were available in the Turkish language. The existing translations of these parts were used.

### 2. May 18 to Jul 9 2012 (Translation English into Turkish)

The first translation from English into Turkish was performed by two native Turkish speakers with a good command of the English language (two physicians). The two versions of the translation were compared and discussed by the two translators. The translation coordinator coordinated the discussion. The first version of the Turkish translation was based on the conclusions from that discussion.

### 3. Sep 13 to Sep 23 2012 (Translation Turkish into English)

The first version of the translation was then translated back into English by two native English speakers with a good command of the Turkish language (a physician and an English teacher in a private school).

This English version of the questionnaire is based on a comparison of the two translations (English into Turkish and Turkish into English) and the original questionnaire. The result of the comparative outcome of the backward translations and the original questionnaire.

### 4. Dec 2012 to Jan 2013 (Pilot testing)

To establish whether the questionnaire is appropriate for daily practice, the Turkish version of the EOS18 was tested in 15 patients with head and neck cancer.

### 5. Feb 2013 (Final version)

The establishment of the final Turkish version modified according to the outcome of the cognitive debriefing and discussion between the translators.

## **2. Forward translation into Turkish**

The two independent forward translations of the EOS18 were performed by Sezin Yuce Sari, MD and Gozde Yazici, MD. The two translators are both native Turkish speakers with a good command of the English language. The discussion on forward translation process was conducted by Gokhan Ozyigit, Professor of Radiation Oncology, MD and the two translators during a consensus meeting.

The following criteria were used for a final conclusion:

- If both versions were identical no changes were made
- If there was a difference the most appropriate translation was chosen:
  - A. The sentence as close as possible to the original meaning, but also fitting into the Turkish cultural setting
  - B. When sentence in the two versions had the same meaning we chose the one patients were more likely to understand and use

### **Instruction**

This part had already been translated into Turkish in other EORTC questionnaires, therefore no translation was required.

### **The response options**

This part had already been translated into Turkish in other EORTC questionnaires, therefore no translation was required.

### **The items**

Fifteen of the 18 items had previously been translated in other EORTC modules (see appendix B). The other 3 items were translated. These are:

- 34. Have you had trouble with swallowing your saliva?
- 46. Have you had pain when you eat?
- 47. Have you had pain in your chest?

Also 3 of the previously translated questions were also retranslated because the prior translations did not have the exact meanings. These items are:

- 33. Could you drink liquids?
- 41. Have you had problems with your sense of taste?
- 42. Have you had trouble with coughing?

All of these items will be discussed in this report.

### General comments

33. Could you drink liquids?

We preferred using 'zorlanmak' meaning 'having trouble with' to give the exact meaning of the sentence instead of translating it directly.

34. Have you had trouble with swallowing your saliva?

The difference between the two forward translation was the tense. We preferred the one meaning 'have you' instead of 'did you'?

41. Have you had problems with your sense of taste?

The prior translation meant 'Have you felt different taste in the food and liquids'. So we retranslated the sentence to give the exact meaning. The word 'sorunlar' means 'difficulties'. We preferred using 'problem' instead. The meaning has not changed much but the sentence sounds more proper in Turkish.

42. Have you had trouble with coughing?

The prior translation means 'Have you ever coughed?' But we used the word 'problem' because we think the main aim in this question is to ask if the patient could cough comfortably, like not choking. We preferred the word 'problem' instead of 'zorluk' meaning 'difficulty'. The meaning is the same.

46. Have you had pain when you eat?

The forward translations mean 'have you ever felt', but only in different ways in Turkish. We have preferred the sentence pattern resembling the previously translated ones.

47. Have you had pain in your chest?

The differences in the forward translations come from the words 'göğüs' and 'göğüs bölgesi'. Göğüs means 'chest', and 'göğüs bölgesi' means 'field of chest'. We preferred the latter one because using only the 'chest' word, a problem with the heart, like an attack, comes to mind in Turkish.

### 3. Backward translation into English

The two independent backward translations of the EOS18 questionnaire were performed by Selma Yorukan, retired Professor of Physiology, MD and Aydanur Lynn Bennett Unsal, an English teacher in a private school. Ms. Yorukan is English, and Ms. Unsal is American, and they both were born in these countries. They then both moved to Turkey and started working here. They have good commands of the Turkish language. The discussion on the backward translation process was performed by Gokhan Ozyigit, MD, and the two translators via emails. The two backward translators were informed that the original English questionnaire was a health related questionnaire for head and neck patients. They were not given the original English questionnaire.

33. Sıvıları içebilmekte zorlandınız mı?

Both the backtranslations were the same, and similar to the original text in English.

34. Tükrüğünüzü yutmakta zorlandığınız oldu mu?

The words 'trouble' and 'difficulty' have nearly the same translations in Turkish, but in both the backtranslations 'difficulty' was used because the word 'trouble' is something much more serious.

41. Tat alma ile ilgili problem yaşadınız mı?

Although they were designed in different ways, both the backtranslations have similar meanings in Turkish language.

42. Öksürmeyle ilgili problem yaşadınız mı?

The sentences again have the same meaning but different ways of asking.

46. Yemek yerken ağrı hissettiğiniz oldu mu?

Both the backtranslations were the same, and similar to the original text in English.

47. Göğüs bölgenizde bir ağrı hissettiniz mi?

Both the backtranslations mean the same, and similar to the original text in English.

#### Reviewing by EORTC QL group

After reviewing the translation process so far by the EORTC QL group, all the questions were accepted on 15th October 2012. Then the EOS18 questionnaire was ready for final-testing on patients.

#### **4. Pilot testing**

##### Background details

Each translated item is pilot-tested on 15 patients diagnosed with head and neck cancers, they all were native speakers in Turkish. All of them were interviewed in the hospital.

##### General comments

None of the patients experienced any difficulties in completing the questionnaire.

None of the patients were confused by the questions. None of the questions were upsetting or difficult to understand.

#### **H. Pilot Testing**

None of the patients were confused by the questions. None of the questions were upsetting or difficult to understand.

## Ek.11. EORTC QLQ-OES18'in Türkçe'ye Çevrilerek Onaylanmış Son Hali

### EORTC QLQ – OES18

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç Biraz Oldukça Çok</b>			
31. Katı yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
32. Sulandırılmış veya yumuşak yiyecekler yemekte zorlandınız mı?	1	2	3	4
33. Sıvıları içebilmekte zorlandınız mı?	1	2	3	4
34. Tükürüğünüzü yutmakta zorlandığınız oldu mu?	1	2	3	4
35. Bir şeyi yutarken boğazınıza kaçtığı oldu mu?	1	2	3	4
36. Yemeğinizi beğenmekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
37. Yemek yemeye başladıktan hemen sonra kendinizi doymuş hissettiniz mi?	1	2	3	4
38. Yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
39. Başka kimselerin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
40. Ağızınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
41. Tat alma ile ilgili problem yaşadınız mı?	1	2	3	4
42. Öksürmeyle ilgili problem yaşadınız mı?	1	2	3	4
43. Diğer kimselerle konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
44. Mide ekşimesi veya yanması hissettiniz mi?	1	2	3	4
45. Ağızınıza asit veya safra sıvısı geldiği oldu mu?	1	2	3	4
46. Yemek yerken ağrı hissettiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
47. Göğüs bölgenizde bir ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
48. Mide bölgesinde bir ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4

**Ek.12. RTOG CGCTT Stomatit Skorlaması**

<b>YAN ETKİ</b>	<b>DERECE</b>	<b>DURUM</b>
Stomatit	0	Yok
	1	Ağrısız ülser, eritem ya da hafif dereceli ağrı
	2	Ağrılı ülser, eritem ya da ödem, ancak yiyebiliyor
	3	Ağrılı ülser, eritem ya da ödem, yemek yiyemiyor
	4	Parenteral ya da enteral destek gerekli



**Ek.13. CTCAE v4.0 Oral Mukozit, Oral Ağrı ve Disfaji Skorlamaları**

Yan Etki	Grad				
	1	2	3	4	5
<b>Oral mukozit</b>	Asemptomatik veya hafif semptomlar, müdahale gerekli değil	Orta derecede ağrı, oral alımı bozmuyor, diyet değişimi gerekli	Ciddi ağrı, oral alımı bozuyor	Hayatı tehdit eden durumlar; acil müdahale gerekli	ölüm
<b>Oral ağrı</b>	Hafif derecede ağrı	Orta derecede ağrı; günlük aktiviteleri sınırlanmış	Ciddi ağrı, kendine bakımı ciddi şekilde sınırlanmış		
<b>Disfaji</b>	Semptomatik, normal diyetiyle beslenebiliyor	Semptomatik ve yemesi/yutması değişmiş	Yemesi/yutması ciddi şekilde değişmiş, tüple besleme, TPN ya da hospitalizasyon gerekli	Hayatı tehdit eden durumlar; acil müdahale gerekli	ölüm

## Ek.14. Bilgilendirilmiş Onam Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

#### *(Hekimin Açıklaması)*

Baş-boyun tümörlerinde radyoterapi uygulanmasıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘Definitif yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanan lokal ileri evre baş-boyun kanserli hastalarda arjinin içerikli beslenme desteği kullanımının radyasyona bağlı akut oral mukozit ve özefagus üzerine etkisinin değerlendirilmesi’dir.

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

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, size uygulanacak radyoterapiniz esnasında kullanacak olduğunuz arjinin içerikli beslenme solüsyonlarının genel yaşam kalitenizde, ağız mukozanızda ve yemek borunuzda neden olabileceği yan etkileri değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nın katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Gökhan Özyiğit veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından bulgularınız kaydedilecektir. Sonrasında doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Ayrıca bu çalışma çerçevesinde rutin fizik muayene dışında herhangi bir fiziksel işlem uygulanmayacaktır; yalnızca yaşam kalitesini ölçmeye yarayacak fiziksel ve ruhsal durumla ilgili çeşitli sorular yanıtlanacaktır. Tüm soruların yanıtlanması yaklaşık birkaç saat sürebilir. Araştırmaya katılmanız halinde uygulanan testler gizlilik içinde yürütülecektir, çalışmaya devam etmek istemezseniz istediğiniz herhangi bir zamanda araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Gökhan Özyiğit tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu çalışma çerçevesinde herhangi bir fiziksel işlemin uygulanmayacağı, yalnızca yaşam kalitemi ölçmeye yarayacak fiziksel ve ruhsal durumumla ilgili çeşitli soruları yanıtlayacağım bana bildirildi. Tüm soruların yanıtlanmasının yaklaşık birkaç saat sürebileceğinin bilincindeyim.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda herhangi bir saatte, Dr. Sezin Yüce Sarı'yı 03123052899 no'lu telefondan ve HÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**


Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## Ek.15. Etik Kurul Onayı

 **HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580  
E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr







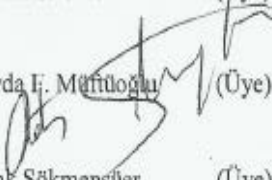

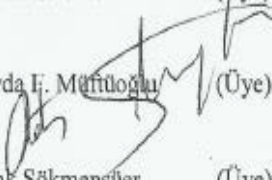
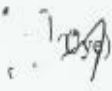

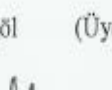


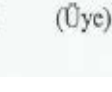
09 EKİM 2012

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 / 793

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi :** 26.EYLÜL 2012  
**Toplantı No :** 2012/09  
**Proje No :** LUT 12/123 (Değerlendirme Tarihi 26.09.2012)  
**Karar No :** LUT 12/123 - 15

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gökhan Özyiğit'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Sezin Yüce Sar'nın tezi olan LUT 12/123 kayıt numaralı ve "EORTC QLQ – EOS18'in Türkçe Validasyonu" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu  (Başkan)	9 Prof. Dr. Melahat Görduysus  (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken  (Üye)	10. Doç. Dr. R. Köksal Özgül  (Üye)
KATILMADI	
3. Prof. Dr. Hakan S. Orer  (Üye)	11. Doç. Dr. Cansın Saçkesen  (Üye)
4. Prof. Dr. Sevdâ İ. Müftüoğlu  (Üye)	12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan  (Üye)
KATILMADI	
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer  (Üye)	13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan  (Üye)
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay  (Üye)	14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüseyin Turnagöl  (Üye)
7. Prof. Dr. Sönğül Vaizoğlu  (Üye)	15. Av. Meltem Onurlu  (Üye)
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal  (Üye)	



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580  
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: 16969557 -693

14 Haziran 2013

Prof.Dr.Gökhan ÖZYİĞİT  
 Tıp Fakültesi  
 Radyasyon Onkolojisi  
 Öğretim Üyesi

Sayın Prof.Dr. ÖZYİĞİT

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, LUT12/123 numaralı ve *"EORTC QLQ-EOS18'in Türkçe Validasyonu"* başlıklı çalışmada daha fazla hasta sayısına ihtiyaç duyulduğu gerekçesiyle örnekleme "erken evre" baş boyun kanserli hastaların dahil edilmesi talebi ile ilgili 10.06.2013 tarihli dilekçeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Nurten AKARSU  
 Başkan

## **Ek.16. AJCC Baş-Boyun Kanserleri Evrelemesi**

### **1) NAZOFARİNKS KANSERİ**

#### **PRİMER TÜMÖR (T)**

- T1 Nazofarinkse sınırlı tümör ya da parafaringeal uzanım olmadan yumuşak doku (orofarinks, nazal kavite) invazyonu
- T2 Parafaringeal uzanım ile birlikte yumuşak doku invazyonu
- T3 Kemik (kafa tabanı dahil) ve/veya paranasal sinüs tutulumu
- T4 İntrakranial yayılım, kranial sinir, infratemporal fossa, orbita, mastikatör boşluk veya hipofarinks tutulumu

#### **BÖLGESEL LENF NODLARI (N)**

- N0 Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
- N1 Tümörle aynı tarafta, tek taraflı  $\leq 6$  cm ya da retrofaringeal LN
- N2 İki taraflı  $\leq 6$  cm LN
- N3 N3a  $>6$  cm LN  
N3b SCF tutulumu

### **2) LARİNKS KANSERİ**

#### **A) GLOTTİK LARİNKS KANSERİ**

#### **PRİMER TÜMÖR (T)**

- T1 Vokal korda (kordlara) sınırlı, vokal kord hareketleri normal, anterior/posterior komissür tutulumu olabilir
- T2 Supraglottis ve/veya subglottis tutulumu ve/veya bozulmuş vokal kord mobilitesi
- T3 Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı tümör ve/veya paraglottik boşluk tutulumu ve/veya minör tiroid kıkırdak erozyonu
- T4 T4a Tiroid kıkırdak ve/veya larinks dışı dokuların tutulumu (trakea, dilin derin ekstrensek kası dahil boyun yumuşak dokuları, strap kaslar, tiroid veya özofagus)  
T4b Prevertebral boşluk invazyonu, karotis arterin sarılması ya da mediastinal yapıların invazyonu

## **B) SUPRAGLOTTİK LARİNKS KANSERİ**

### **PRİMER TÜMÖR (T)**

- T1 Supraglottisin 1 alt grubuna\* sınırlı tümör, vokal kord hareketleri normal
- T2 Supraglottisin birden fazla alt grubunu, glottisi ya da supraglottis dışındaki bölgeleri tutan tümör (dil kökü mukozası, vallekula ya da piriform sinüsün medial duvarı), vokal kord fiksasyonu yok
- T3 Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı tümör ve/veya şunlardan birinin invazyonu: postkrikoid bölge, pre-epiglottik dokular, paraglottik boşluk ve/veya minör tiroid kartilaj erozyonu
- T4 T4a Tiroid kıkırdak ve/veya larinks dışı dokuların tutulumu (trakea, dilin derin ekstrensek kası dahil boyun yumuşak dokuları, strap kaslar, tiroid veya özofagus)
- T4b Prevertebral boşluk invazyonu, karotis arterin sarılması ya da mediastinal yapıların invazyonu

\* Ventriküler bantlar (yalancı kordlar), aritenoidler, suprahyoid epiglottis, infrahyoid epiglottis, ariepiglottik katlantılar

## **C) SUBGLOTTİK LARİNKS KANSERİ**

### **PRİMER TÜMÖR (T)**

- T1 Sublottise sınırlı tümör
- T2 Vokal kordların dışına taşan tümör, normal veya bozuk vokal kord mobilitesi
- T3 Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı tümör
- T4 T4a Tiroid kıkırdak ve/veya larinks dışı dokuların tutulumu (trakea, dilin derin ekstrensek kası dahil boyun yumuşak dokuları, strap kaslar, tiroid veya özofagus)
- T4b Prevertebral boşluk invazyonu, karotis arterin sarılması ya da mediastinal yapıların invazyonu



### 3) HİPOFARİNGS KANSERİ

#### PRİMER TÜMÖR (T)

- T1 Hipofarinksin 1 alt grubuna<sup>§</sup> sınırlı tümör ve çapı  $\leq 2$  cm
- T2 Hipofarinksin birden fazla alt grubunu veya yakın bölgeleri tutan veya 2-4 cm boyutunda tümör, hemilarinks fiksasyonu yok
- T3 Tümör  $> 4$  cm veya hemilarinks fiksasyonu veya özofagus uzanımı
- T4 T4a Tiroid/krikoid kıkırdak, hyoid kemik, tiroid bezi veya prelaringeal strap kaslar ve subkutanöz yağ dokusu dahil yumuşak dokuların santral kompartmanının tutulumu
- T4b Prevertebral fasya ya da mediastinal yapıların invazyonu, karotis arterin sarılması

<sup>§</sup> Faringoözofageal bileşke (postkrikoid bölge dahil), piriform sinüs, posterior faribgeal duvar

### 4) ORAL KAVİTE KANSERLERİ (DUDAKLAR, DİLİN ÖN 2/3 KISMI, RETROMOLAR TRİGON, AĞIZ TABANI, SERT DAMAK, GİNGİVA VE DİŞLER, BUKKAL MUKOZA)

#### PRİMER TÜMÖR (T)

- T1 Tümörün en büyük çapı  $\leq 2$  cm
- T2 Tümör boyutu 2-4 cm
- T3 Tümör  $> 4$  cm
- T4 T4a Dudak: Kortikal kemik, inferior alveolar sinir, ağız tabanı veya yüzün derisinin tutulumu (çene, burun vb)
- Oral Kavite: Komşu yapıların tutulumu (kortikal kemikten [mandibula, maksilla] dilin ekstrensek kaslarına kadar [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus], maksiller sinus, yüzün derisi)
- T4b Mastikatör boşluk, pterigoid plate veya kafa tabanı tutulumu ve/veya karotis arterin sarılması

**5) OROFARİNGS KANSERLERİ (OROFARİNGEAL DUVARIN POSTERİOR MUKOZASI, TONSİLLER VE TONSİL PLİKALARI, YUMUŞAK DAMAK VE UVULA, DİL KÖKÜ, EPİGLOTUN LARİNGEAL YÜZÜ, VALLEKULA)**

**PRİMER TÜMÖR (T)**

- T1 Tümörün en büyük çapı  $\leq 2$  cm  
 T2 Tümör boyutu 2-4 cm  
 T3 Tümör  $> 4$  cm veya epiglotun lingual yüzüne uzanım  
 T4 T4a Larinks, dilin derin/ekstresek kasları, medial pterigoid, sert damak veya mandibula invazyonu  
 T4b Lateral pterigoid kas, pterigoid plate, lateral nazofarinks veya kafa tabanı invazyonu veya karotis arterin sarılması

**BÖLGESEL LENF NODLARI (N) (NAZOFARİNGS DIŞI)**

- N0 Bölgesel lenf nodu tutulumu yok  
 N1 Tek taraflı, tek lenf nodu tutulumu,  $\leq 3$  cm  
 N2 N2a Tek taraflı, tek lenf nodu tutulumu, 3-6 cm  
 N2b Tek taraflı, multipl lenf nodu tutulumu,  $\leq 6$  cm  
 N2c Bilateral ya da kontrilateral lenf nodu tutulumu,  $\leq 6$  cm  
 N3  $> 6$  cm lenf nodu tutulumu

**UZAK METASTAZ (M)**

- M0 Uzak metastaz yok  
 M1 Uzak metastaz var

## Ek.17. EORTC QLQ-C30, H&N35 ve OES18 Skorlamalarının Hesaplanması

### Scoring the EORTC QLQ-C30 version 3.0

Table 1: Scoring the QLQ-C30 version 3.0

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
<b>Global health status / QoL</b>					
Global health status/QoL (revised) <sup>†</sup>	QL2	2	6	29, 30	
<b>Functional scales</b>					
Physical functioning (revised) <sup>†</sup>	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) <sup>†</sup>	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
<b>Symptom scales / items</b>					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

\* *Item range* is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items; most items take values from 1 to 4, giving *range* = 3.

<sup>†</sup> (revised) scales are those that have been changed since version 1.0, and their short names are indicated in this manual by a suffix "2" – for example, PF2.

For all scales, the *RawScore*, *RS*, is the mean of the component items:

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Then for **Functional scales**:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

and for **Symptom scales / items** and **Global health status / QoL**:

$$Score = \{(RS - 1) / range\} \times 100$$

#### Examples:

Emotional functioning

$$RawScore = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24}) / 4$$

$$EF Score = \{1 - (RawScore - 1) / 3\} \times 100$$

Fatigue

$$RawScore = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18}) / 3$$

$$FA Score = \{(RawScore - 1) / 3\} \times 100$$

### General principles of scoring

The QLQ-C30 is composed of both multi-item scales and single-item measures. These include five functional scales, three symptom scales, a global health status / QoL scale, and six single items. Each of the multi-item scales includes a different set of items - no item occurs in more than one scale.

All of the scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high scale score represents a higher response level.

Thus a **high score for a functional scale** represents a *high / healthy level of functioning*,  
 a **high score for the global health status / QoL** represents a *high QoL*,  
 but a **high score for a symptom scale / item** represents a *high level of symptomatology / problems*.

The principle for scoring these scales is the same in all cases:

1. Estimate the average of the items that contribute to the scale; this is the *raw score*.
2. Use a linear transformation to standardise the raw score, so that scores range from 0 to 100; a higher score represents a higher ("better") level of functioning, or a higher ("worse") level of symptoms.

Coding of the scoring procedure is presented in Appendix 3 for three major statistical packages.

#### Technical Summary

In practical terms, if items  $I_1, I_2, \dots, I_n$  are included in a scale, the procedure is as follows:

##### Raw score

Calculate the raw score

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

##### Linear transformation

Apply the linear transformation to 0-100 to obtain the score  $S$ ,

$$\text{Functional scales: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales / items: } S = \{(RS - 1) / range\} \times 100$$

$$\text{Global health status / QoL: } S = \{(RS - 1) / range\} \times 100$$

*Range* is the difference between the maximum possible value of  $RS$  and the minimum possible value. The QLQ-C30 has been designed so that all items in any scale take the same range of values. Therefore, the range of  $RS$  equals the range of the item values. Most items are scored 1 to 4, giving  $range = 3$ . The exceptions are the items contributing to the global health status / QoL, which are 7-point questions with  $range = 6$ , and the initial yes/no items on the earlier versions of the QLQ-C30 which have  $range = 1$ .



### Head & Neck cancer module: QLQ-H&N35

#### Scope

The head and neck cancer module is meant for use among head and neck cancer patients varying in disease stage and treatment modality (i.e. surgery, chemotherapy and radiotherapy). It should always be complemented by the QLQ-C30.

#### Scoring

	Scale name	Number of items	Item range	QLQ-H&N35 item numbers
<b>Symptom scales / items</b>				
Pain	HNPA	4	3	1 – 4
Swallowing	HNSW	4	3	5 – 8
Senses problems	HNSE	2	3	13,14
Speech problems	HNSP	3	3	16,23,24
Trouble with social eating	HNSO	4	3	19 – 22
Trouble with social contact	HNSC	5	3	18,25 – 28
Less sexuality	HNSX	2	3	29,30
Teeth	HNTE	1	3	9
Opening mouth	HNOM	1	3	10
Dry mouth	HNDR	1	3	11
Sticky saliva	HNSS	1	3	12
Coughing	HNCO	1	3	15
Felt ill	HNFI	1	3	17
Pain killers	HNPCK	1	1	31
Nutritional supplements	HNNU	1	1	32
Feeding tube	HNFE	1	1	33
Weight loss	HNWL	1	1	34
Weight gain	HNWG	1	1	35

#### Remarks

- The last five items (items 31-35) may be considered optional and can be omitted when data can be reliably collected by other means. However, clinicians may not always be aware of use of pain killers and nutritional supplements used by the patient, thus the items are still included in the questionnaire.



QoL

EORTC Quality of Life

### Oesophageal cancer module: QLQ-OES18

#### Scope

The oesophageal cancer module is meant for use among patients with oesophageal cancer undergoing any single or combination of treatments including: oesophagectomy, chemoradiation, endoscopic palliation or palliative chemotherapy and/or radiotherapy. It should always be complemented by the QLQ-C30.

#### Scoring

	Scale name	Number of items	Item range	QLQ-OES18 item numbers
<b>Symptom scales</b>				
Dysphagia	OESDYS	3	3	1-3
Eating	OESEAT	4	3	6-9
Reflux	OESRFX	2	3	14,15
Pain	OESPA	3	3	16-18
Trouble swallowing saliva	OESSV	1	3	4
Choked when swallowing	OESCH	1	3	5
Dry mouth	OESDM	1	3	10
Trouble with taste	OESTA	1	3	11
Trouble with coughing	OESCO	1	3	12
Trouble talking	OESSP	1	3	13

#### Remarks

- patients with gastro-oesophageal reflux disease were underrepresented in the psychometric validation.

#### Reference

Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, et al. Clinical and Psychometric Validation of an EORTC Questionnaire Module, the EORTC QLQ-OES18, to Assess Quality of Life in Patients with Oesophageal Cancer. *Eur J Cancer* 39:1384-1394, 2003.

#### Reference values

Reference values: NA.

Normative data: NA.