

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE SERUM
ALBUMİN SEVİYELERİNİN ANALİZİ**

Gülperi (ŞANLI) KOÇER

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

**DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Samimi DEMİRALP**

2006-ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE SERUM
ALBUMİN SEVİYELERİNİN ANALİZİ**

Gülperi (ŞANLI) KOÇER

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

**DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Samimi DEMİRALP**

2006-ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE SERUM
ALBUMİN SEVİYELERİNİN ANALİZİ**

Gülperi (ŞANLI) KOÇER

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

**DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Samimi DEMİRALP**

2006-ANKARA

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
doktora tezi olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: 24/01/2007

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Serdar DEMİRALP

Üye

Prof. Dr. Selâhattin ÖR
A. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız ve Çene Cerrahisi
Öğretim Üyesi

Üye

Prof. Dr. Yılmaz Güvener

Üye

Prof. Dr. Ömer Cürhan

Üye

Prof. Dr. Ahmet Kızılcı

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Şekiller ve Tablolar	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Baş Boyun Bölgesinin Anatomisi	2
1.2. Baş Boyun Kanseri	4
1.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	4
1.2.2. Baş Boyun Kanseri Patolojisi ve Doğal Seyir	6
1.2.2.1.Oral Prekanseroz Lezyonlar	8
1.2.3. Tanı ve Değerlendirme	10
1.2.4. Semptom ve Bulgular	12
1.2.5. Evreleme Sistemi ve Prognostik Faktörler	12
1.2.6. Korunma ve Erken Teşhis	17
1.2.7. Kemoprevansiyon	18
1.2.8. Tedavi	19
1.2.8.1.Cerrahi	20
1.2.8.2.Radyoterapi	20
1.2.8.3.Kemoterapi	21
1.2.9. Takip	22
1.3. Kanseri Hastalarında Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	22
1.4. Serum Hepatik Proteinleri	24
1.4.1. Albümin	25
1.4.2. Prealbümin	26
1.4.3. Transferrin	26
1.5. Hipoproteinemi ile Beslenme Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	27
1.6. Baş Boyun Kanseri Hastalarının Prognostik Açısından Değerlendirilmesi	29

2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
ÖZET	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	71

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince cerrahi bilgisinin yanı sıra, hayat tecrübesini de benimle paylaşan, eğitimimin her aşamasında engin anlayışı ve hoşgörüsüyle her zorluğun üstesinden kolaylıkla gelmemi ve olgunlaşmamı sağlayan, her anlamda kendimi yetiştirmem ve geliştirmem adına desteğini daima hissettiğim, çok değerli danışman hocam, Anabilim Dalı'mız Başkanı Sayın Prof. Dr. Samimi DEMİRALP'e,

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca, yardımlarını benden esirgemeyen, Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet KESKİN'e,

Tezimin hazırlanması aşamasında oldukça yoğun programına rağmen kıymetli zamanını bana ayıran değerli hocam, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer GÜNHAN'a,

Doktora eğitimim süresince benden bilgi, görgü ve becerilerini esirgemeyen Anabilim Dalımızın saygıdeğer tüm öğretim üyelerine,

Bu uzun süreci paylaştığım asistan arkadaşlarım ve kliniğimizin tüm hemşire ve personeline,

Tezimin hazırlanmasında ve hayatımın her aşamasında maddi ve manevi tüm desteğini yoğun olarak hissettiğim eşim Dr. Murat KOÇER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Baş boyun bölgesinin anatomisi, Shaha, 2001

3

TABLolar

Tablo 1.1: TNM Sınıflaması

13

Tablo 1.2: Malnutrisyonun sınıflaması

24

Tablo 1.3: Serum albümin, prealbümin ve transferrin seviyelerini etkileyen faktörler

27

Tablo 2.1: Klinikopatolojik parametrelerin normal alt ve üst değerleri ve birimleri

31

Tablo 2.2: Nutrisyonel parametrelerin normal alt ve üst değerleri ve birimleri

31

Tablo 3.1: Baş boyun kanserli hastaların primer bölgedeki tanılarına göre cinsiyet dağılımı

34

Tablo 3.2: Histolojik alt gruplara göre hastaların dağılımı

35

Tablo 3.3: Evrelere göre serum albümin değerinin değişimi

35

Tablo 3.4: Evre gruplarına göre serum albümin seviyeleri

36

Tablo 3.5: Evrelere göre total protein seviyelerinin değişimi

37

Tablo 3.6: Evre gruplarına göre total protein seviyelerinin değişimi

38

Tablo 3.7: Evrelere göre total lenfosit sayısının değişimi

39

Tablo 3.8: Evre gruplarına göre total lenfosit sayısının değişimi

39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT (SGPT): Alanin transaminaz

AST (SGOT): Aspartat transaminaz

AIDS: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (acquired immun deficiency syndrome)

AJCC: Amerikan Kanser Derneği (American Joint Comitte on Cancer)

BT: Bilgisayarlı tomografi

Crea: Kreatinin

Hg: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

HPV: İnsan papilloma virüsü (Human papilloma virus)

IARC: Uluslar arası kanser araştırmaları derneği (International Agency for Research on Cancer)

IBM: Vücut kitle endeksi (index of body mass)

LAP: Lenfadenopati

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

RMS: Rabdomiyosarkom

USG: Ultrasonografi

5 – FU: 5 - Fluorourasil

1. GİRİŞ

Kanser hastaları kaşeksi riskine sahip olmalarından ötürü tedavide en iyi stratejinin uygulanabilmesi, dolayısıyla prognozun iyileştirilebilmesi için beslenme durumunun değerlendirilmesi hayati bir önem taşır.

Hastaların büyük bir çoğunluğu hastalığın meydana gelmesi ve tedavisi sırasında yeme güçlükleri ve kilo kaybı ile karşılaşmaktadır. Özellikle baş boyun kanserli hastalar tümörün lokalizasyonundan dolayı beslenme bozukluğu gelişme riskine yüksek oranda maruz kalırlar (Lees, 1999). Hastalardaki beslenme bozukluğu tedaviye toleransı azaltır (Brookes, 1985, Hussain et al., 1991, van-Bokhorst et al., 1997) bu da tüm onkolojik tedaviyi dolayısıyla prognozu önemli derecede etkiler (Wood et al., 1989).

Serum hepatik protein (albümin, prealbümin, transferin) seviyelerinin beslenme durumunun göstergesi olduğu düşünülür (Hanan ve Scheele 1991, Mowe ve Bohmer 1991, Thorsdottir et al., 2001).

Bu çalışmada; histolojik olarak baş boyun kanseri tanısı almış hastaların o andaki evreleri ile serum albümin seviyeleri arasındaki korelasyon retrospektif olarak araştırıldı. Bu hastalarda, ilerleyen evrelerle prognoz ilişkisinde, albüminin azalmasına sebep olabilecek faktörler ekarte edildikten sonra hastalığın lokalizasyonu ve alınan tedavilerden ötürü nutrisyonun bozulması nedeniyle oluşan hipoalbümineminin nutrisyonel değerlendirmede bir gösterge olup olamayacağı değerlendirildi.

Nutrisyon durumunun değerlendirilmesindeki amaç ise baş boyun kanserli hastalarda tedavi öncesinde kolayca elde edilebilen prognostik faktörlerin değerini ortaya

koymaktır. Nutrisyonel durumun belirlenmesinde yararlanılan serum albümini, total protein düzeyi ve total lenfosit sayısı, gibi hastaya bağlı ve TNM evrelemesi gibi tümöre bağlı, klinik olarak yararlı prognostik göstergelerin birbirleriyle korelasyonuna dayanarak hastalığın prognozunu tahmin etmedeki güvenilirlikleri hakkında fikir edinebilmektir.

1.1. Baş Boyun Bölgesinin Anatomisi

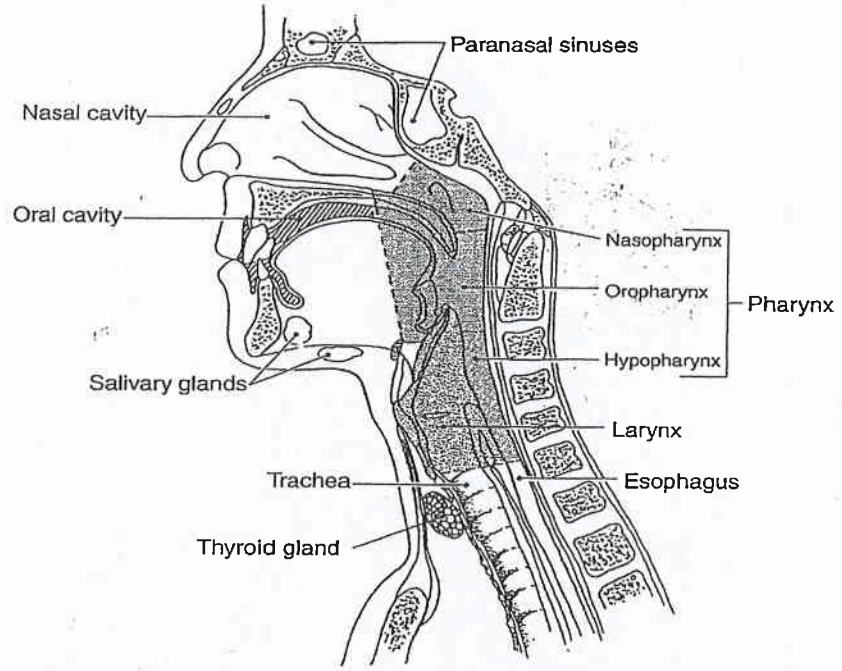
Baş boyun kanseri üst solunum ve sindirim sistemi malign tümörlerinin tanımlanmasında kullanılan ortak bir terimdir (Döbrösy, 2005). Oral kavite (dudak, dilin 2/3'lük ön kısmı, gingiva, yanak mukozası, ağız tabanı bölgesi, sert damak ve retromolar üçgen), tükürük bezleri, paranasal sinüsler ve burun boşluğu, farinks (nazofarinks, orofarinks, hipofarinks), larinks ve boynun üst kısmındaki lenf nodüllerindeki kanserler baş boyun kanserleri olarak adlandırılmaktadır (Shaha et al., 2001, Bilgel, 2003, Parker et al., 2004), (Şekil 1.1).

Baş ve boynun lenf nodları; preauriküler ve parotis grubu, submental ve submandibuler grup, derin juguler lenf nodları, supraklavikuler lenf nodları, posterior üçgende aksesuar sinir boyunca oksipital grup, trakeözofageal oluk ve üst mediastinumdaki lenf nodları olarak çeşitli gruplara ayrılırlar. (Shaha et al., 2001)

Baş boyun kanserleri çoğunlukla komşu dokulara lokal invazyon yaparak ve lenfatik damarlar boyunca yayılırlar. Hematojen yayılım göreceli olarak az oluşur ve en sık akciğerlere olur (Kurt, 2002, Parker et al., 2004).

Oral kavite, dudak, bukkal mukoza, alt ve üst alveol kemiği, retromolar üçgen, ağız tabanı, sert damak ve dilin 2/3'lük anterior kısmını (oral dil) içeren spesifik alt gruplara bölünmüştür (Shaha et al., 2001).

Farinks; nazofarinks, orofarinks, hipofarinks olmak üzere üç bölüme ayrılır. Orofarinks dil kökü, vallekula (epiglottis ile dil kökü arasındaki bölge), yumuşak



Şekil 1.1: Baş boyun bölgesinin anatomisi. Kaynak: Shaha et al., 2001

damak, tonsil ve tonsiller fossa ile arka faringeal duvarı kapsar. Nazofarinks bölgesi, sert ve yumuşak damağın birleşim yerinin üzerinden kafa kaidesine uzanır. Hipofarinks; piriform sinüs, arka faringeal duvar, postkrikoid alanı içerir (Shaha et al., 2001).

Larinks, boynun orta hattında, 3-6. servikal vertabralar arasında, tiroid, krikoid ve epiglottik kıkırdakların oluşturduğu bir yapıdır (Hızalan ve Coşkun, 2003) Larinks kanserleri, köken aldığı anatomik lokalizasyona göre supraglottik, glottik, subglottik karsinomlar olarak sınıflandırılır (Kurt, 2002).

Nazal kavite önde vestibülden, arkada nazofarinkse uzanır. Maksiller sinüs, etmoid sinüs, sfenoid sinüs, frontal sinüslerin oluşturduğu paranasal sinüsler de bu bölgede yer alır. Paranasal sinüs kanserlerinden en yaygın olanı maksiller sinüs karsinomudur (Shaha et al., 2001, Kurt, 2002).

Parotis, submandibuler, sublingual bezler majör tükürük bezleridir ve yine bu bölgede yer alırlar. Parotis bezi yetişkinlerde tükürük bezi tümörlerinin % 80'inden sorumludur (Hoşal, 2003, Kurt, 2002).

1.2.Baş Boyun Kanserleri

Baş boyun kanserlerinin yaklaşık %40'ı oral kavitede, %15'i nazofarinkste, % 25'i larinkste ve geri kalanı tükürük bezleri ve tiroidde meydana gelir (Döbrössy, 2005). Sert damak ve tükürük bezleri dışındaki baş boyun kanserlerinin yaklaşık %90-95'ini yassı epitel hücreli kanserler oluşturur (Calcaterra et al., 2001, Parker et al., 2004, Döbrössy, 2005). Bunun nedeni genellikle bu bölgelerdeki yassı epitel hücrelerinden köken almış olmasıdır. Minör tükürük bezi adenokarsinomları üst solunum yolu ve sindirim yollarında meydana gelebilir. Diğer histolojilere sahip tümörler daha az sıklıkta görülür (Kurt, 2004, Parker, 2004).

1.2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

2003 yılında Jemal ve arkadaşlarının yaptığı kanser istatistiklerine göre cilt kanserleri hariç yeni baş boyun kanseri vakalarının sayısı 37,200 olarak tahmin edilmiş olup aynı grubun 2006 yılında yaptıkları araştırmada bu sayı 40,500 olmuştur. 2003 Yılında bu oran total yeni kanser vakalarının % 2,8'ini oluştururken 2006 yılında % 2,9 olmuştur (Jemal et al., 2003, Jemal et al., 2006).

Baş boyun kanserleri daha erken yaşlarda görülen tükürük bezleri ve nazofaringeal tümörler dışında genellikle 40 yaş sonrası görülürler ve erkeklerde anlamlı olarak yüksektir (erkek/kadın oranı, 3/1- 4/1 kadardır), (Döbrössy, 2005). Tümörlerin 2/3'ü gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. En yüksek tümör insidansı Güney Amerika ve Güney Afrika'yı takiben Hindistan'dadır (Parkin et al., 1993).

Alkol ve sigara baş boyun kanserleri için majör risk faktörleridir (Günhan, 2001). Avrupa Birliği'nin belirlemelerine göre baş boyun kanserlerinin erkeklerde % 60'ı kadınlarda % 30'u sadece sigara kullanımına bağlıdır (Bray et al., 2002). Risk faktörlerinin her biri tek başına kanser oluşturma riskini 2-3 kat artırırken alkol ve sigaranın bir arada kullanılması riski 15 kat artırmaktadır. (Tuyns et al., 1988, Rafferty et al., 2001, Bosetti et al., 2002, Engin ve Özkan, 2003).

Çeşitli herediter, çevresel, mesleki ve hijyenik faktörler ise daha az öneme sahiptirler (Schwartz et al., 1998, Erkal et al., 2001, Parker et al., 2004, Mendenhall et al., 2005). Yeme alışkanlıkları ve dengesizliklerinin de Avrupa'da % 10-15 oranında baş boyun kanserlerinin etyolojisinde rol oynamasıyla beraber (Vecchia et al., 1997) belirli bir diyet içeriğiyle ilgili devamlı çalışmalar mevcut değildir (Döbrösy, 2005). Eser eleman içeren besin eksikliğinin risk oranını artırdığı düşünülmektedir (Sanchez et al., 2003). Aynı zamanda sebzedden özellikle karotenden ve meyveden zengin diyetin risk oranını azalttığı bulunmuştur (Win, 1995). Yani tütün ve alkol kullanımının önüne geçilmesi ve beslenme alışkanlığının düzenlenmesiyle baş boyun kanserlerinin büyük bir bölümünün önlenileceği düşünülmektedir. Bunların yanı sıra radyasyona ve asbeste maruz kalma, elektromanyetik alanlar, bazı kimyasal ve mikrobiyal ajanlar, genetik yatkınlık, onkojenler ve virüsler ile hareketsiz bir yaşam tarzı kanseri tetikleyen diğer faktörlerdir (Engin ve Özkan, 2003, Lowitz and Casciato, 2004).

Kötü oral hijyen, dişlenme durumu (doğal diş sayısı, apareyler, keskin kenarlı veya kırık dişler) ve oral kanser arasında bağlantı olduğu ortaya konulmuş kötü oral hijyenin alkol gibi diğer risk faktörleriyle beraber kanser riskini artırdığı saptanmıştır (Zheng et al., 1990, Günhan, 2001). Kötü oral hijyen alkol ile birleşince tükürükteki asetaldehit üretimi artar ve bu etanol metaboliti gerçek bir karsinojenik risk oluşturur (Homann et al., 2001). Kronik irritasyona sebep olan sağlıklı dişler, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, beslenme, sosyo-ekonomik faktörlerle birleştiğinde kanser riskini kat kat artırdığı düşünülürse, dental faktörlerin önemine dikkat etmek gerekir (Döbrösy, 2005). Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (International Agency for Research on Cancer; IARC) tarafından yürütülen, çok merkezli

çalışmanın sonuçlarına göre, baş boyun bölgesi kanserlerinin bazılarında insan papilloma virüsünün (human papilloma virus; HPV) de etyolojik bir faktör olduğu onaylanmıştır (Herrero et al., 2003). Meslek, yaşam tarzı, solar radyasyon, hava kirliliğinin de kanser riskini artırdığını vurgulayan bazı çalışmalar vardır (Wake 1993).

1.2.2 Baş Boyun Kanserlerinin Patolojisi ve Doğal Seyir

Malign tümörlerin patolojik özellikleri denilince; tümörün tipi, diferansiyasyonu, invazyon paterni, dokunun tümöre karşı inflamatuvar cevabı, perinöral invazyon, kan ve lenf damarları invazyonu gibi histolojik özellikler ile tümörün lokalizasyonu, boyutu ve kalınlığı gibi ana özellikler akla gelir. Diğer prognostik faktörler; rezeksiyon sınırlarının durumu, lenf dokusu metastazı ve uzak metastazların varlığıdır. Malign tümörlerin bu özellikleri prognostik açıdan son derece önemlidir. Baş boyun kanserlerinde bölgesel lenf nodüllerinin durumu prognozu belirleyen en önemli parametredir. Pozitif bir lenf nodülünün varlığı bile yaşam süresini % 50 kısaltır (Yerci et al., 2003).

Baş boyun kanserlerinin en yaygın tipi yassı epitel hücreli (skuamöz hücreli karsinom, epidermoid karsinom) kanserlerdir (%90-95) (Jemal et al., 2003, Erkal et al., 2001). Bu nedenle baş boyun kanserleri yassı epitel hücreli karsinom ya da lenfoepitelyoma, içsi hücreli karsinom, verrüköz karsinom şeklinde görülebilir. Ayrıca indiferansiye karsinom gibi tümörde oluşabilir (Mendenhall et al., 2005, Calcaterra et al., 2001).

Lenfoepitelyoma lenfoid stromalı bir karsinomadır. Nazofarinks, tonsil, dil tabanı ve tükürük bezlerinde submukozada (Mendenhall, 2005), orofarinkste, Waldeyer halkasının bulunduğu dokularda meydana gelirler (Calcaterra, 2001).

İçsi hücre tipi %2-%5 oranında üst hava-sindirim yolunda meydana gelen bir malign tümördür (Mendenhall et al., 2005).

Melanomlar; oral kavite ve orofarinkste oldukça seyrek, pigmentli veya pigmentsiz olabilir. Pigmentsiz olanlarının tanıları oldukça güçtür (Calcaterra et al., 2001).

Küçük hücreli nöroendokrin karsinoma nadiren baş boyun bölgesinde görülür ve genellikle radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) ile tedavi edilir (Mendenhall et al., 2005).

Genelde primer olarak oral kavitede meydana gelen kanserler iyi diferansiye (farklılaşmış) dir ve özellikle dudak ve bukkal mukozada yerleşirler. Orofarinkste yerleşenler daha az diferansiyedir ve erken metastaza eğilimi daha fazladır. Hiperkeratozis zemininden köken alan oral kavite kanserleri ekzofitik ve daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler. Bu tümörler bazen büyük boyuta ulaşır; papillomatöz yapıya sahiptir ve verrüköz karsinom diye adlandırılırlar. Papillomatöz bir yapı, hücrel atipi olmayışı ve komşuluğundaki kaslara geç invazyonla karakterizedir (Calcaterra, 2001). Verrüköz karsinoma sıklıkla oral kavitede özellikle dış eti ve bukkal mukozada bulunan düşük dereceli bir yassı epitel hücreli karsinomdur. Genellikle yavaş bir büyüme modeline sahiptir (Mendenhall et al., 2005).

Nazal kavite ve paranasal sinüs kanserlerinin %80'i yassı epitel hücreli karsinomdur, daha az sıklıkla da tükürük bezi kanserleri, lenfoma, nöroblastom ve malign melanomdur. Bu bölgede nadiren de sinonazal indiferansiye karsinoma ve nöroendokrin karsinoma gözlenir, sıklıkla nazal fossa ve paranasal sinüslerde yerleşirler (Calcaterra et al., 2001).

Nazofarinks kanserleri en fazla yassı epitelden köken alır ve lenfoepitelyoma sıklıkla. Ayrıca; tükürük bezi kanserleri, lenfoma, sarkoma ve melanom diğer histolojik alt gruplarıdır (Calcaterra et al., 2001).

Baş boyun bölgesinde yaygın olan bir başka kanser türü tüm mukoza sınıırı boyunca yerleşmiş olan sayısız minör tükürük bezi dokusundan köken alan kanserlerdir.

Minör tükürük bezi kanserleri; sıklıkla damak ve daha az sıklıkla ağız tabanı ve dil köküne yerleşirler. Bu tümörler malign potansiyellerine ve invazyon yeteneklerine göre farklılık gösterirler, genel olarak yavaş büyürler ve ilk tedavide çok geniş eksize edilmezlerse lokal olarak inatçı nüks gösterme eğilimindedirler. Tükürük bezi tümörlerinin histolojik olarak sınıflaması biraz karışıktır. Mukoepidermoid karsinom parotis bezinin, adenoid kistik karsinom ise submandibuler, sublingual ve minör tükürük bezlerinin en sık karşılaşılan malign tümörleridir. Asinik hücreli karsinom ve malign mikst tümör ise daha az sıklıkla karşılaşılan malign tükürük bezi tümörleridir. Adenoid kistik karsinom perinöral lenfatikler yoluyla uzak metastaz yapmaya eğilimlidir, sık lokal rekürrens ve geç dönemde akciğer metastazı yapabilir (Calcaterra et al., 2001).

Tümörün farklılaşması, primer lezyonun boyutu, vasküler damarlar ve lenfatiklerin yoğunluğu, lenf nodu metastazı olasılığı konusunda fikir verebilir. Yine bu faktörlere bağlı rekürrent lezyon riski artmıştır (Mendenhall et al., 2005).

Baş boyun kanserlerinden uzak metastazın en sık olduğu bölge akciğerlerdir. Bunun yanı sıra baş boyun kanserli hastalarda soliter bir pulmoner lenf nodülünün metastatik tümörden ziyade ikinci bir primer tümör olması daha yüksek ihtimaldir. Diğer yandan multipl pulmoner lenf nodüllerinin bulunması metastatik hastalığı destekler. Diğer uzak metastaz bölgeleri; mediastinal lenf nodları, karaciğer, beyin ve kemiklerdir. Primer tümörün nazofarinks ve farinks olduğu kanserlerin uzak metastaz riski en fazladır. Servikal nodal hastalığın boyutu ile uzak metastaz gelişimi arasında doğru orantı vardır (Shaha et al., 2001).

1.2.2.1. Oral Prekanseröz Lezyonlar

Genelde premalignite bir hastalığın patolojik başlangıcından önce oluşan durumdur. Maligniteye sebep olan bir faktör değildir ve bazen tarama ile fark edilebilir fakat oral kanserlerin meydana gelme olasılığını artıran bir faktördür ve dolayısıyla artmış bir risk göstergesi olarak kullanılabilir. Prekanseröz lezyonlar kanser gelişebilecek

lezyonlardır yani kanser oluşma riski, tamamen normal olan karşı tarafa göre çok daha fazla olan, morfolojik olarak farklılaşmış dokuları işaret eder (WHO, 1978, Cawson and Odell, 2000, Küffer, 2002).

Malign değişim potansiyelinin en önemli göstergesi histolojik olarak görülen displazi derecesidir. Displazi terimi hem premalign hem de malign hücrelerde görülen sitolojik anomalileri tanımlar. Displazi hastanın değerlendirilmesine rehberlik etmek için genellikle hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir. Epitel kalınlığı boyunca ilerleyen patolojilerde en ileri displazi için genellikle karsinoma in-situ ifadesi kullanılır. Malign durumlar, premalign durumlardan sadece daha sonraki invazyon ve metastaz yeteneği ile ayrılır. Çeşitli oral mukozal hastalıklar özellikle beyaz (lökoplazi) ve kırmızı (eritroplazi) lezyonlar malign değişim potansiyeline sahiptirler. Kronik hiperplastik kandidiazis gibi bazı lezyonlarda risk çok düşükken, eritroplazide malignite riski oldukça yüksektir (Cawson and Odell, 2000).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO)'nın yaptığı sınıflamaya göre oral prekanseröz lezyonlar; lökoplazi, eritroplazi, liken planus, kronik yanak ısırması (habitüel yanak ısırması, pathomimia, marcation buccarum), nikotin stomatiti, sfiliz, oral submüköz fibrozis, oral hairy lökoplazi, sideropenik disfaji (Peterson- Kelly Sendromu, Plummer- Vinson Sendromu), diskoid lupus eritematozus, diskeratozis konjenita olarak sıralanabilir. Bu lezyonların hepsinin prekanseröz olup olmadığı tartışmalıdır (Ünür ve Onur, 2003).

Lökoplazi; oral mukozada görülen, kazıyarak çıkarılamayan klinik veya mikroskobik olarak herhangi bir hastalık ile örtüşmeyen beyaz plaklardır. Benign epitelyal hiperplaziden (vakaların % 80'inde görülür) in-situ karsinomaya kadar değişebilen geniş spektrumlu morfolojiye sahiptir, prekanseröz olduğu kabul edilmektedir (Cawson and Odell, 2000, Günhan, 2001, Scully, 2001, Kapran ve Aslan, 2003).

Oral submüköz fibrozis; kronik ve progressif bir hastalık olup, epitel atrofi ve submukozanın fibrozisiyle karakterizedir. Ağızın çeşitli bölgelerinde fibröz

değişikliklere sebep olur. WHO tarafından yüksek riskli bir prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir (Ünür ve Onur, 2003).

Eritroplazi; oral kavitenin kırmızı renkli, premalign bir lezyonudur. Lökoplaziye göre malignite potansiyeli oldukça yüksektir. Mukozadan hafif kabarık, sürtme ile kolayca kanayan, granülasyona benzer lezyonlardır. (Cawson and Odell, 2000, Günhan, 2001, Scully, 2001, Kapran ve Aslan, 2003).

Liken planus; Lökoplaziye benzer, beyaz ve dantelimsi görünümlü mukozal lezyonlardır. Malignite olasılığı düşüktür. (Cawson and Odell, 2000, Günhan, 2001, Scully, 2001, Kapran ve Aslan, 2003).

Nikotin stomatitinin premalign potansiyelinin olmadığı kabul edilir. Kıllı (hairy) lökoplazi kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)'yla yakın ilişkisinden dolayı önemlidir. Sfiliz ve oral kanser arasındaki ilişki şüphelidir. Kronik yanak ısırtmasının da predispoze olduğuna dair bir bulgu yoktur fakat yine de kronik irritasyon sebepleri ortadan kaldırılmalıdır. Diskoid lupus eritematozusun oral lezyonlarının da premalignite riski açıkça izah edilmiş değildir. (Ünür ve Onur, 2003)

1.2.3. Tanı ve değerlendirme

Baş boyun kanserlerinin çoğunun tanısı kolay olmasına rağmen etkilenen hastaların sadece 1/3'i hastalığın erken döneminde teşhis edilir. Hastaların çoğunda yayılım komşu dokulara invazyon ve rejyonel lenf nodlarına metastaz yaparak gerçekleşir ve hastaların yaklaşık yarısında hem primer bölgede hem de servikal lenf nodüllerinde lokal olarak ilerlemiş bir hastalık görülür (Shaha et al., 2001, Parker et al., 2004).

Hastaların oral kavite ve orofaringeal kanserlerle ilgili belirtilere karşı uyanık olmalarına rağmen genellikle tanı birkaç hafta veya birkaç ay gecikir. Hastalar genellikle semptomları yavaş gerileyen ateş veya tonsillite bağlarlar ve tıbbi müdahalenin gecikmesine sebep olurlar. Aynı şekilde hastayı gören ilk doktor

antibiyotik ve gargara önerir ve böylece tanı biraz daha gecikir. Bu nedenle hastanın geçmeyen boğaz ağrısı veya iyileşmeyen ülser şikayeti ciddiye alınmalı ve detaylı bir baş boyun bölgesi muayenesine ilave olarak şüpheli görülen lezyondan biyopsi yapılmalıdır (Calcaterra et al., 2001).

Baş boyun kanserli hastaların tanısı detaylı bir tıbbi anamnez ve fizik muayeneyi içermelidir. İlk değerlendirme bir veya iki hekim tarafından hastanın baş boyun bölgesinin komple muayenesini içermelidir. Oral kavite kanserleri ulaşılabilir bir bölgede ve genellikle yüzeysel lezyonlar halinde başlaması nedeniyle erken dönemde tanı konması mümkündür (Günhan, 2001). Oral kavite ve orofarinksin muayenesinde bölge çok iyi aydınlatılmalı, net görüş sağlanmalıdır. Retrofaringeal ve parafaringeal bölge iyice aydınlatılarak muayene edilmelidir. Görülmeyen lezyonların tespiti için ağız tabanı, tükürük bezleri, dil ve dil kökünün elle muayenesi son derece önemlidir. Nazofarinks muayenesinde nazal havayolunda tıkanıklık veya kanama varlığı değerlendirilir. Sinüs ostiyumunun tıkanmasına bağlı olarak yüz ağrısı, göz yaşarması (epifora), tümörün lakrimal kanala invazyonu sonucu gözyaşı kanallarının inflamasyonu (dakriosit) karşısında hekim uyanık olmalıdır. Sinüzit, yüz ağrısı, diş ağrısı eğer tümör orbitaya invazyon yapmışsa propitozis (göz kapağının düşmesi), sınırlı oküler motor fonksiyon ve nihayetinde körlük, tümörü akla getirmelidir. Kulak tıkanıklığı ve duymada azalma nazofarinks kanserini düşündürür. Larinks kanserinde ses kısıklığı en önemli bulgudur. Hava yolu tıkanıklığına bağlı dispne ve stridor (hırlama) sonraki belirtilerdir. Bu nedenle larinksin inspeksiyonu ve palpasyonu oldukça önemlidir (Calcaterra et al., 2001).

Primer tümörün lokalizasyonu ve uzunluğu ve herhangi bir servikal lenf nodülünün varlığı değerlendirilir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi, mandibulanın panoramik grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sıklıkla kullanılan tanı yöntemleridir (Shaha et al., 2001). Tüm hastaların BT ve MRG görüntüleri lezyonla biyopsi bölgesinin karışmaması için biyopsiden önce istenir. Nazofarinks, larinks, servikal özofagus ve proksimal trakea endoskopi ile doğrudan görüntülenebilir. Görünür tümörü olmayan hastalarda yüksek riskli alanlardan (nazofarinks, dil kökü, tonsiller fossa ve priform sinüs) endoskopi

esnasında biyopsiler yapılabilir. Uzak metastaz veya akciğere yayılım olup olmadığının değerlendirilmesi için göğüs filmi istenir. Kanserın evrelemede, uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde ve rekürrenslerin belirlenmesinde pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılır (Alper ve Akıncıoğlu, 2001, Calcaterra et al., 2001, Kurt, 2004, Mendenhall et al., 2005).

Oral kavite gibi klinik olarak ulaşılabilen primer tümörlerden lokal anestezi altında transoral biyopsi alınabilir. Primeri belli olmayan bir bölgeden metastatik lenf nodülü bulunan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Klinik ve radyolojik olarak tanı konulabilen ve tedavisi kesin RT gerektiren ya da önemli organ komşuluğu bulunan bazı kanser tiplerinde biyopsiden kaçınılmalıdır (Mendenhall et al., 2005).

1.2.4. Semptom ve Bulgular

- 1- Sıklıkla ağrısız kitle
- 2- Sıklıkla kitle ile birlikte mukozal ülser
- 3- Ağız (dişler), gırtlak ve kulakta lokalize ağrı
- 4- Odinofaji (yutkunmada ağrı) veya disfaji (yutma güçlüğü)
- 5- Karaniyal sinir felçleriyle ilgili görme bozuklukları, proptozis, körlük
- 6- Genellikle tek taraflı seröz otit ile ilişkili işitme kaybı
- 7- Tek taraflı persistan sinüzit, burun tıkanıklığı veya kanaması
- 8- Yetişkinlerde tek taraflı tonsil büyümesi
- 9- Beyaz plakların (lökoplazi) %5-%10'u in-situ kanser olabilir. Bu durum kandida enfeksiyonundan ve liken planustan ayırt edilmelidir (Kurt, 2004, Parker, et al., 2004).

1.2.5. Evreleme Sistemi ve Prognostik Faktörler

Baş boyun bölgesinde primer kanserli hastalar için en önemli prognostik faktörler; primer tümörün lokalizasyonu, boyutları, yayılımı, bölgesel veya uzak metastazların varlığıdır. Yassı epitel hücreli karsinomların histolojik farklılaşması daha az önemlidir. En önemli risk faktörü daha önceden bir baş boyun kanserinin bulunmasıdır (Parker et al., 2004).

1950'li yıllarda tanımlandığından beri, TNM evreleme sistemi en önemli prognostik kanser sınıflama metodu olmuştur. Hastanın bir başka hastalığa da sahip olması hastanın yaşam ömrünü ve tedavi seçeneklerini çok fazla etkileyebilir (van Bokhorst et al., 1999). TNM evreleme sistemi baş boyun kanserleri için yaygın olarak kullanılır. Sistem, histopatolojik gradeler ve evre grupları için tanımlamalar, primer lezyonun evrelemesi (T) aşağıda görülmektedir (Tablo 1.1). Amerikan Kanser Derneği'nin (American Joint Committee on Cancer, AJCC, 2002) boyun evrelemesi (N) nazofarenks dışında tüm baş boyun bölgesi kanserleri için kullanılır. Lezyonlar klinik veya patolojik olarak evrelenir; patolojik evreleme pN olarak gösterilir. Primer kanser pozitif olarak tanımlandıktan sonra tümörün komşu dokulara yayılımına göre tedavi planlanır (Kurt, 2004).

Tablo 1.1: TNM Sınıflaması, Kaynak; AJCC, 2002, Kurt, 2004, Parker et al., 2004, Mendenhall et al., 2005)

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1- T3	N1	M0
Stage IV _A	T4 _a	N0- N1	M0
	T1- T4 _a	N2	M0
Stage IV _B	Herhangi T	N3	M0
	T4 _b	Herhangi N	M0
Stage IV _C	Herhangi T	Herhangi N	M1

Baş boyundaki bir kanserin kökeni prognozu güçlü bir şekilde etkiler. Primer tümörün boyutu, lokalizasyonu, lokal yayılımı ve metastazlar önemli birer prognostik belirleyicidir ve TNM evreleme sisteminde gösterilir. Tümörün evresi biyolojik davranış ile uyumludur, daha az diferansiye primer kanserler ilk tanıda daha çabuk büyüme, daha çok lokal ve bölgesel yayılım eğilimindedirler (Parker et al, 2004).

Primer tümör (T)

- Tx- Primer tümör değerlendirilememiş
- To- Primer tümöre ait delil yok
- Tis- Karsinoma *in situ*
- T1-4 Sınıflama spesifik bölgelerde tariflenmiştir

Oral kavite ve dudak

- T1- En uzun kesitte tümör ≤ 2 cm
- T2- En uzun kesitte tümör >2 cm ≤ 4 cm
- T3- En uzun kesitte tümör > 4 cm
- T4(dudak)- Tümör komşu yapıları içerir (kortikal kemik, inferior alveoler sinir, ağız tabanı, yüz cildi)
- T4(oral kavite)- Tümör komşu yapıları içerir (kortikal kemik, derin dil kasları, maksiller sinüs, cilt.)

Orofarinks

- T1- En uzun kesitte tümör ≤ 2 cm
- T2- En uzun kesitte tümör >2 cm ≤ 4 cm
- T3- En uzun kesitte tümör > 4 cm
- T4- Tümör komşu yapıları içerir (pterygoid kas, mandibula, sert damak, derin dil kasları, larinks)

Nazofarinks

- T1- Tümör le sınırlıdır
- T2- Tümör yada nazal fossanın yumuşak dokularına uzanır
- T2a- Parafaringeal yayılım yok

- T2b- Parafaringeal yayılım var
- T3- Tümör kemik yapıları ve/veya paranazal sinüsleri istila eder
- T4- Tümör intrakraniyal yayılım yapar ve/veya kraniyal sinirlere, infratemporal fossa, farinks yada göze yayılım yapar

Hipofarinks

- T1- En uzun kesitte tümör ≤ 2 , farinksin altında sınırlanır
- T2- En uzun kesitte tümör hemilarinks fikse edilmeden > 2 cm fakat ≤ 4 cm'dir ve farinks yada komşu dokuların altından daha ileriye yayılır.
- T3- Hemilarinks fikse edildiğinde en uzun kesitte tümör > 4 cm'dir
- T4- Tümör komşu dokulara yayılır (tiroid/krikoid kartilaj, karotid arter, boynun yumuşak dokuları)

Supraglottik

- T1- Normal vokal kord hareketiyle beraber supraglottisin bir altına sınırlanır
- T2- Tümör larinks fikse edilmeden glottis, supraglottis veya ikisi dışında bir bölgenin altındaki komşu bölgelerin birden fazlasını istila eder (dil kökü mukozası, vallekula, priform sinüsün medial açıklığı)
- T3- Tümör vokal kord fiksasyonu ile larinkste sınırlıdır ve/veya postkrikoid bölge ile preepiglottik dokuyu istila eder.
- T4- Tümör tiroid kartilaj boyunca yayılır ve/veya boyun, tiroid ve/veya özofagusun yumuşak dokularına yayılır

Glottik

- T1- Tümör normal hareketli vokal kord/kordlarla sınırlıdır (anterior veya posterior komissuru kaplayabilir)
- T1a- Tümör bir vokal kordla sınırlıdır
- T1b- Tümör her iki vokal kordu kaplar
- T2- Tümör etkilenmiş vokal kord hareketiyle supraglottis ve/veya subglottise yayılır
- T3- Vokal kord fiksasyonu ile tümör larinkste sınırlıdır

- T4- Tümör tiroid kartilaj boyunca ve/veya larinks arkasındaki diğer dokulara (trake, tiroid, farinks gibi boynun yumuşak dokuları) yayılır.

Subglottik

- T1- Tümör subglottiste sınırlıdır
- T2- Tümör normal veya hasar görmüş mobiliteli vokal kord yada kordlara yayılır
- T3- Tümör vokal kord fiksasyonu ile larinkste sınırlıdır
- T4- Tümör krikoid ve/veya tiroid kartilaj boyunca yayılır ve/veya larinks arkasındaki diğer dokulara (trake, tiroid ve özofagusu içeren boynun yumuşak dokuları) uzanır

Maksiller sinüs

- T1- Kemik erozyonu ve destrüksiyonu olmaksızın tümör antral mukozayla sınırlıdır
- T2- Posterior ön duvar dışında, sert damak ve/veya orta nazal meatusu da içererek kemik erozyonu veya destrüksiyonuna sebep olur
- T3- Tümör maksiller sinüs posterior duvarı, subkutanöz dokular, yanak cildi, orbita tabanı veya medial duvarı, infratemporal fossa, pterygoid lamina ve etmoid sinüsleri istila eder
- T4- Tümör orbita kökü, kribriform lamina, kafa kaidesi, nazofarinks, sfenoid, frontal sinüslerin herhangi birini içeren orbita tabanı veya medial duvarı arkasındaki orbital yapıları istila eder

Etmoid sinüs

- T1- Tümör etmoid sinüsü kemik erozyonu yaparak ve ya yapmayarak doldurur
- T2- Tümör nazal kaviteye uzanır
- T3- Tümör anterior göz çukuru ve/veya maksiller sinüse uzanır
- T4- Tümör intrakranial yayılım, apeksi içeren orbital yayılım, sfenoid ve/veya frontal sinüsü ve/veya dış burun cildine yayılım gösterir

Bölgesel lenf nodları (N)

- Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

- N0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1- En uzun kesitinde lenf nodunun uzunluğu 3 cm'yi geçmeyen tek ipsilateral lenf nodu
- N2a- En uzun kesitinde uzunluğu 3 cm'den fazla 6 cm'den az olan tek ipsilateral lenf nodunda metastaz
- N2b- En uzun kesitinde uzunluğu 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodunda metastaz
- N2c- En uzun kesitinde uzunluğu 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya karşı taraftaki lenf nodlarında metastaz
- N3- En uzun kesitinde uzunluğu 6 cm'den fazla olan bir lenf noduna metastaz

Uzak metastaz

- Mx- Uzak metastazlar değerlendirilememiş
- M0- Uzak metastaz yok
- M1- Uzak metastaz var

Histopatolojik gradler

- Gx- Grad iyi değerlendirilememiş
- G1- İyi diferansiye
- G2- Orta derecede diferansiye
- G3- Az diferansiye

1.2.6. Korunma ve Erken Teşhis

Tüm hastalıklar için olduğu gibi kanserde de korunma ve erken teşhis çok önemlidir. Baş boyun kanserleri açısından bakıldığında erken teşhisin önemi bir kat daha artmaktadır çünkü bu bölge kanserlerinin % 90'dan fazlasının nedeni bilinmekte ve potansiyel olarak önlenabilir niteliktedir. Ayrıca erken tanı ile morbidite oluşturulmadan yüksek tedavi şansı yakalanabilmektedir (Decker ve Goldstein, 1982, Cann et al., 1985, Baden, 1987, Clayman et al., 2000, Mayne ve Lippman, 2001, Engin ve Özkan, 2003). Ancak bugüne kadar etkin bir tarama yöntemi

tanımlanmamıştır. Buna karşın genellikle göz önünde olmaları ve fonksiyonel semptomlar vermeleri nedeniyle erken tanı olasılığı yüksektir (Claymann et al., 2000).

Baş boyun kanserlerinin % 90'dan fazlası potansiyel olarak önlenabilir niteliktedir ve bu kanserlerin görülme sıklığı ve ölümlerin azaltılmasında en etkili yol toplumun eğitilmesidir (Engin ve Özkan 2003).

1.2.7. Kemoprevansiyon

Kanser kemoprevansiyonu diyet veya kimyasal bileşenleri kullanarak kanserin önlenmesidir. Bu yöntem kanser tedavisinin yeni bir modelidir. Gelişimini önleyerek hastalığın kontrol altına alınması kardiyolojide iyi bilinmektedir. Bu model kan basıncını ve kolesterolü kontrol etmek için diyet ve ilaç kullanımı ile kardiyak kondüsyon için egzersizleri içerir (Meyskens, 2001 p.:39).

1970'lerden beri yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar kemoprevansiyonu desteklemektedir. 1990'larda mümkün olduğunca kemoprevansiyon ajanları ile sayısız farmakolojik ajanların hedeflendiği diyet bileşenler uygun bulunmuştur. (Goodman, 1992, Meyskens, 2001).

Bazı kanserlerin gelişiminin önlenmesinde önemli rol oynayan birçok eser eleman içeren besin vardır (Weisburger, 1991, Meyskens, 2001). Bu besinler arasında en göze çarpanları vitamin A, beta-karoten, askorbik asit (vitamin C), alfa-tokoferol (vitamin E) ve selenyumdur (Willet et al., 1987, Meyskens, 2001). Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarının önemli bir kısmı kanserin doğal yolla önlenmesinde bu besinlerin çok önemli rolü olduğunu desteklemektedir (Meyskens, 2001). Retinoidler (13-cis-retinoik asit, retinol, N-4-hidroksifenilretinamid), non steroid anti inflamatuvar ajanlar (sulindak), kalsiyum, diflorometilornitin (poliamin sentez inhibitörü), aspirin, tamoksifen bu amaçla kullanılan diğer ajanlardır (Garewal et al., 1990, Hong et al.,

1990, Chiesa et al., 1992, Giardiello et al., 1993, Lippman et al., 1993, Pastorino et al., 1993, Meyskens et al., 1998).

Tüm dünyada geniş çapta devam etmekte olan birçok kemoprevansiyon çalışması vardır. Kemoprevansiyon ajanlarının bazı büyük maligniteleri önleyip önlemediğini araştıran geniş randomize çalışmalar yürütülmektedir (Rhee, 2004). Düşük doz retinoid olan 13-*cis*-retinoik asidin akciğer ve baş boyun kanserlerinin önlenmesinde etkinliğini araştıran çalışmalar da vardır (Blot et al., 1993, Fisher, 1993).

1.2.8. Tedavi

Baş boyun kanserlerinde tedavi olasılığı diğer kanserlerle karşılaştırıldığında göreceli olarak daha iyidir. Kombine tedavi yöntemleriyle daha az morbidite ile tedavi elde edilebilmektedir. Bu nedenle hastaların multidisipliner olarak tedavi edilmesi gerekir. Bu ekipte kulak burun boğaz uzmanı, oral maksillofasiyal cerrah, plastik cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, radyolog, patolog, nörolog psikiyatrist, maksillofasiyal prostodontist, odyolog, sosyal hizmet uzmanının birlikte bulunması gerekir. Tedavi sonrası hastaların yine aynı ekip tarafından izlenmesi hem rekürrenslerin erken tanınması ve uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi açısından hem de bu hastalarda ortaya çıkabilecek ikincil kanserlerin erken tanı ve tedavisi açısından önemlidir (Shaha et al., 2001, Engin ve Özkan, 2003).

Baş boyun yassı epitel hücreli kanserlerinin tedavisinde standart olarak cerrahi veya RT ya da her ikisi beraber uygulanır. KT destek tedavisi olarak yararlıdır fakat tek başına tedavi edici değildir, operasyona uygun olmayan ve rekürrent tümörlerde etkili olduğu düşünülür. Tedavi seçiminde tümörün lokalizasyonu, boyutu, histolojisi, invazyon derinliği, hastalığın evresi, önceki tedavi ve rekonstrüktif cerrahi gerekliliği gibi tümöre bağlı faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin hastanın yaşam kalitesine etkisi, hastanın sistemik durumu, hastanın tercihi, tedavinin maliyeti, konforu ve uygunluğu tedavi seçiminde hastaya bağlı faktörlerdir (Shaha et al., 2001).

Erken evre (Evre I ve Evre II) baş boyun kanserli hastalarda hem cerrahi hem de RT düşünülebilir. Oral kavitenin küçük lezyonları için lokal eksizyon RT'ye tercih edilir. Daha ileri lezyonlar (Evre III ve Evre IV) için cerrahiye takiben RT uygulanır. Larinks gibi cerrahinin daha kötü fonksiyonel sonuçlara sebep olacağı durumlarda öncelikle RT uygulanabilir (Mendenhall et al., 1990, Shaha et al., 2001).

1.2.8.1. Cerrahi

Kanser tedavisinde en çok uygulanan ve en eski tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi öncesinde her kanser tipinde tedavi planlaması açısından tanısal biyopsi alınması zorunludur (Eilber, 2001).

Lokal ve rejyonel tümörün total eksizyonu kanser cerrahisinin temel amacıdır. Herhangi bir cerrahi prosedür uygulanmadan evvel tümörün biyolojisi ve gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Çeşitli tümör tiplerinin en sık yayıldığı bölgelerin iyi bilinmesi primer tümörün tam tedavisi için kaçınılmazdır. Operasyon ancak kitlenin çok büyük kısmı çıkarılıp, marjinlerin negatif olacağı düşünülüyorsa gerçekleştirilmelidir. Kitlenin parsiyel çıkarılmasından kaçınılmalıdır (Mendenhall et al., 2005).

Operasyon sırasında tümörün uzunluğu, genişliği ve derinliği göz önüne alınarak üç boyutlu düşünülmeli ve her tarafta yeterli miktarda sağlam doku bırakılmalıdır. Solid tümörlerin çoğu lokal lenfatikler yoluyla rejyonel lenf nodlarına yayılma eğiliminde olduğu için rejyonel lenfatikler de cerrahi sırasında göz önünde bulundurulmalı, rejyonel lenf nodu diseksiyonu olasılığı da göz önünde tutulmalıdır. Tanı konulduğunda uzak metastazı bulunan hastalarda cerrahi girişimin kontrendike olduğu düşünülmektedir (Eilber, 2001).

1.2.8.2. Radyoterapi

İleri evre baş boyun kanserlerinde cerrahi veya RT'nin tek başına uygulanması durumunda elde edilen lokal ve bölgesel kontrol oranları yeterli olmamaktadır. Öncelikle cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda RT; postoperatif durum, kenar durumu ve patoloji sonucuna göre belirlenir. Postoperatif RT herhangi bir rezidüel hastalığı temizlemek amacıyla uygulanır. Tümörün hacmini küçültür, sınırları netleştirir. Lokal ileri ve erken dönemde kötü patolojik bulgulara sahip tüm hastalarda postoperatif adjuvan RT uygulanmalıdır. Genellikle cerrahiden 6-8 hafta sonra RT'ye başlanır (Vikram et al., 1984, Shaha et al., 2001). Operasyon, RT veya her ikisi beraber küçük mukozal rekürrensleri ve boyun rekürrenslerini yok edebilir (Mendenhall et al., 2005).

1.2.8.3. Kemoterapi

Kemoterapi (KT) kesin tedavi (cerrahi veya RT) öncesinde (neoadjuvan), radyasyon tedavisiyle eş zamanlı olarak (konkomitan) ya da RT veya cerrahi sonrasında tamamlayıcı tedavi (adjuvan) olarak uygulanabilir. Bunun yanı sıra tedavi edilemeyen baş boyun kanserli hastalarda semptomları azaltmak için palyatif amaçla da KT uygulanabilir (Mendenhall et al., 2005).

Palyatif tedavinin amaçları arasında ağrının giderilmesi, yutkunmayı iyileştirmek, enerjiyi artırmak, normal aktivitelere dönmek, laringeal konuşmayı muhafaza etmek, anlaşılabilir konuşmayı güçlendirmek ve normal tat ve koku alımının devamını sağlamak yer alır (Munro, 2002).

Kemoterapiye en iyi cevap yüksek gradeli tümörlerdedir (Kurt, 2004). KT'nin yararlı etkileri en iyi larinks ve nazofarinks kanserlerinde gösterilmiştir (Parker et al., 2004).

Sisplatin, karboplatin, 5-Fluorourasil (5-FU), bleomisin, mitomisin, epirubisin, metotreksat, topotekan, vinorelbin, gemsitabin, kapesitabin, dosetaksel ve paklitaksel etkili KT ajanlarıdır. Bu ajanların her biri, önceden tedavi almamış hastaların %15-

30'unda belirgin tümör regresyonu sağlar. En etkili ajan sisplatindir (Parker, 2004). En yararlı kombinasyon rejimleri arasında Sisplatin + 5-FU kombinasyonudur (Kurt, 2004). KT tedavinin etkinliğini artırmak için RT'yle kombine edilmelidir. (Schantz et al., 2001).

1.2.9. Takip

Gerekli tedavi verildikten sonra hastalar sık periyodlarla kontrol edilmelidir. Rekürrenst veya persistan tümörler genellikle ilk tedavinin tamamlanmasından sonraki iki sene içinde görülebilirler (Parker et al., 2004). Hastalar ilk iki yıla kadar ayda ya da 2 ayda bir muayene edilirler, 3. yıl 3 ayda bir 4. ve 5. yıl 6 ayda bir sonraki yıllarda senede bir kere düzenli kontroller yapılmalıdır. Göğüs radyografisi ve tiroid fonksiyon testleri her yıl düzenli olarak yapılmalıdır. Ayrıca BT, MRG ve PET hastanın rekürrensi veya bir komplikasyonu olup olmadığını belirlemek için gerekebilir. (Mendenhall et al., 2005).

1.3. Kanser Hastalarında Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

1932'lerin başında beslenme bozukluğu kanser tedavisine bağlı mortalite ve morbidite için kötü prognoz göstergesi olarak düşünülüyordu. Çeşitli çalışmalarda kilo kaybı, 6,5 g/dl'nin altında serum protein düzeyi, düşük serum albümin seviyeleri ($\leq 3,5$ g/dl) ve kötü bir beslenme indeksinin, farklı kanser tiplerinde mortalite oranlarını artırdığı tespit edilmiştir (van-Bokhorst et al., 1999).

Hastaların büyük bir çoğunluğu hastalığın meydana gelmesi ve tedavisi sırasında yeme güçlükleri ve kilo kaybı ile karşılaşmaktadır. Vücudun tümöre metabolik/inflamatuvar cevabı da kilo ve enerji kaybına sebep olur. Bu hastalarda beslenme bozukluğu sıklıkla görülür ve bu da hastanın prognozunu kötü yönde etkiler (Smith , 2005).

Özellikle baş boyun kanserli hastalar tümörün lokalizasyonundan dolayı beslenme bozukluğu gelişme riskine yüksek oranda maruz kalırlar (Lees, 1999). Hastalarda beslenme bozukluğunun gıda alamamaktan mı yoksa herhangi bir inflamatuvar durumdan mı kaynaklandığı ortaya konulmalıdır. Bu durum dikkatli bir anamnez ve klinik muayeneyi destekleyen testlerle tespit edilir. Hastalarda beslenme bozukluğunun net göstergesi, son 6 ayda istemeden vücut ağırlığının %10'unun kaybı, total lenfosit sayısının azalması ($<1500 \text{ mm}^3$), serum hepatik proteinlerinin (serum albümin $<3,4 \text{ g/dL}$, total protein $<6,1 \text{ g/dL}$) ve performans skorlarının azalmış olmasıdır (Smith, 2005). Bu parametrelerden herhangi ikisinin varlığı dışardan gıda desteği yapmak için yeterli kriterlerdir (Dudrick et al., 1987).

Baş boyun kanserlerinde malnutrisyon birkaç sebebe bağlı olarak artar ve prognozu kötü etkiler (van-Bokhorst et al., 1997, Cravo et al., 2000, Fearon et al., 2001, Ravasco et al., 2003, Ravasco et al., 2005). Özellikle orofaringeal ve hipofaringeal bölgenin yassı epitel hücreli kanserine sahip hastaların %30-50'sinde beslenme bozukluğu saptanmıştır (Sako et al., 1981, Basset ve Dobie, 1983, Brookes, 1985, Linn et al., 1989, Westin et al., 1989, Robbins et al., 1990, Hussain et al., 1991, Matthews et al., 1995, van-Bokhorst et al., 1997). Hastaların hemen hepsinde aşırı alkol tüketimi, aşırı sigara kullanımı, kötü beslenme alışkanlığı ve kötü oral hijyen hikayesi vardır (Sako et al., 1981, Brookes, 1985, Wood et al., 1989, van-Bokhorst et al., 1997). Ayrıca tümörün lokalizasyonu disfaji ve odinofajiye dolayısıyla bu da gıda alımında azalmaya sebep olur (Sako et al., 1981, Brookes, 1985, Reilly, 1990, van-Bokhorst et al., 1997). Baş boyun kanserlerinin tedavisinde uygulanan, cerrahi, RT ve KT modellerinin tümü beslenmeyi etkileyebilir. Enfeksiyon, orokutanöz fistüller ve yara iyileşmesi gıda alımını kısıtlarken metabolik gereksinimi artırabilir (Wood et al., 1989). Baş boyun kanserlerinde beslenme bozukluğu riski RT sırasında da artar (Matthews et al., 1995, Ravasco, 2004). RT'ye bağlı stomatit, mukozit (diş eti iltihabı), odinofaji (yutkunmada ağrı), disfaji (yutkunmada zorluk), kserostomi (ağız kuruluğu), tat alma bozukluğu, tükürük viskozitesinde değişiklik, mide bulantısı, kusma ve kilo kaybı gibi şikayetler yaygındır ve hem beslenme durumunu hem de fonksiyon yeteneğini tehlikeye sokabilir (Deitel ve To, 1987, Grosvenor et al., 1989, Wood et al., 1989, Ravasco et al., 2005). Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlar

mukozit, bulantı, kusma ve diareye sebep olabilir ki bunların tümü hastanın beslenme durumunu etkiler (Wood et al., 1989). Hastalardaki beslenme bozukluğu tedaviye toleransı azaltır (Brookes, 1985, Hussain et al., 1991, van-Bokhorst et al., 1997), bu da tüm onkolojik tedaviyi dolayısıyla prognozu önemli derecede etkiler (Wood et al., 1989).

Baş boyun kanserli hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi fizik muayene, diyet hikayesi ve beslenme parametreleri gösteren bazı laboratuvar tetkiklerini içerir. Kanser kaşeksiyle ilgili laboratuvar çalışmaları anemi, lenfositlerin azalması, albümin, prealbümin ve transferrin ve retinol bağlayıcı protein gibi serum taşıyıcı proteinler, glikoz intoleransı, eser eleman ve vitamin eksikliğidir (Haskell ve Girman, 2001).

Tablo 1.2: Malnutrisyonun sınıflaması Kaynak: Wood et al., 1989

	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
Kilo kaybı (% IBM)	< %10	% 10-20	> % 20
Serum albümin	> 3,5g/dl	2,5-3,5	< 2,5
Serum transferrin	> 200mg/dl	125-200	< 125
Total lenfosit	> 1200	800-1200	< 800

Serum hepatik proteinleri klinikte gelişim bakımından beslenme durumuyla bağlantılıdır. Hepatik proteinler yaygın olarak serum albümin, prealbümin (transthyretin) ve transferrini belirtmek için kullanılır. Bunlar karaciğerde sentezlenen çok daha geniş bir protein grubunun sadece üçüdür. Bu proteinlerin serum düzeyleri gıda ile alımın yanı sıra başka faktörlerden de etkilenirler (Tablo 1.2), hepatik proteinler beslenme bozukluğu varlığında beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılır (Fuhrman et al., 2004).

1.4. Serum Hepatik Proteinleri

Kanserli hastalarda protein metabolizmasında değişiklikler meydana geldiği kabul edilmektedir. Bu değişimler tüm vücut proteininin yıkımında artış, kas kaybıyla sonuçlanan iskeletsel kas çözülmesinde artış ve sentezlenmesinde azalmadır (van-Bokhorst, 2005).

Kanserli hastalar eser element içeren besin alımının azalması ve kaybının artması sonucu beslenme yetersizliği gelişme riski altındadırlar. Ayrıca, gıda eksikliklerinin immün yetmezlik üzerine; mitojenlere lenfosit cevabının azalması, hücresel immünitenin değişmesi, fagositik disfonksiyon, T-hücre aktivitesinin bozulması gibi spesifik yan etkileri olduğu kaydedilmiştir (van-Bokhorst, 2005).

1.4.1. Albümin

Albümin plazma onkotik basıncını sağlayan, çeşitli moleküllerin ve ilaçların taşınmasından sorumlu, plazmada en fazla miktarda bulunan proteindir. Karaciğer tarafından sentezlenen proteinlerin %50'sini oluşturur (Fuhrman, 2002), total plazma protein havuzunun %60'ını teşkil eder. Temel görevi, plazma onkotik basıncını sağlamak ve yağ asitleri, bilirubin, metaller, hormonlar ve ilaçlar gibi birkaç moleküle bağlanmaktır. Ortalama biyolojik yarılanma ömrü 18-20 gündür. Ekstravasküler ve intravasküler olmak üzere iki kompartmana dağılır, total vücut albümininin %60'ı ekstravasküler kompartmanda kalır. Serum albümin konsantrasyonu total vücut kompartmanlarının bir göstergesi değildir (Leite et al., 2005). Serum albümin konsantrasyonu; sentezlenmesine, parçalanmasına, gastrointestinal veya renal yolla atılmasına, vücudun değişik bölümleri arasında dağılımına bağlıdır (Wood et al., 1989, Fuhrman, 2002).

Albümin ölçümü kolay olduğundan dolayı sık kullanılan bir parametredir. Ayrıca 15-20 günlük yarılanma ömrü nedeniyle günden güne hatta haftadan haftaya kadar bile değişikliğe uğramaz (Wood et al., 1989, Fuhrman, 2002). Bunun yanı sıra uzun biyolojik yarı ömrü ve vücutta dağılımı serum albümininde beslenmeyle ilgili değişikliklerin hızla ortaya çıkmasına engel olur. Protein yetmezliğinde albümin ilk

önce ekstrasvasküler kompartmandan dağılır. Serum albümin konsantrasyonu bir süre devam eder ve böylece beslenme dozukluğu durumunda serum albümin konsantrasyonundaki azalma geç ortaya çıkar (Leite et al., 2005).

İnflamatuar olaylar, gastrointestinal ve renal hastalık ve hidrasyon değişiklikleri serum albümin konsantrasyonunu etkilediği için albümin tek başına beslenme durumunu tam olarak belirleyen bir ölçü değildir (van-Bokhorst et al.,1997). Negatif bir akut faz proteini olan albümin, inflamasyon olmadığı durumlarda beslenme durumunu belirlemeye yardım edebilir (Smith, 2005). Serum albüminin azalması, akut hastalıklardan çok kronik hastalıklarda, protein yetersizliğini gösterir (van-Bokhorst et al., 1997), (Tablo 1.3). Bununla beraber hastanede yatarak tedavi edilen hastalarda albüminin düşük serum konsantrasyonları (≤ 3.5 g/dl) morbidite ve mortalite için prognostik bir göstergedir (Jeejeebhoy, 1998, Gray ve Meguid, 1990, Lopez ve Tehrani, 2001, Fuhrman, 2002). Düşük serum albümin seviyeleriyle kötü prognoz arasında bir orantı olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır (Falconer et al., 1995, Gupta ve Ihmaidat, 2003) Düzenli ve seri olarak takip edildiğinde hastanın klinik durumu ve iyileşme eğiliminin tam değerlendirilmesinde kullanılabilir (Fuhrman, 2002).

1.4.2.Prealbümin

Prealbümin ise tiroid hormonları için taşıyıcı bir proteindir. Albüminle karşılaştırıldığında albüminden çok daha kısa yarılanma ömrüne (2-3 gün) sahiptir. Serum prealbümin visseral proteini değerlendirmek ve beslenme durumunu ve besin tedavisinin etkisini görüntülemek için seçilen bir laboratuvar değerlendirmedir. Tiroksin bağlayıcı prealbüminin 110 mg/litre altında olması, acil beslenme desteği verilmesi için endikasyondur (Fuhrman, 2002).

1.4.3.Transferrin

Serum transferrin de bir beslenme göstergesi olarak kullanılabilir. Bunun yanı sıra 8 günlük yarı ömrü olması ve demir metabolizmasıyla karışması nedeniyle albümine karşı çok az avantaj sağlar (Prealbumin in nutritional care consensus group, 1995).

Tablo 1. 3: Serum albümin, transferrin ve prealbümin seviyelerini etkileyen faktörler. Kaynak: Fhurman, 2004.

<u>Arttığı Durumlar</u>	<u>Azaldığı Durumlar</u>
İntravasküler volüm defektleri Ekzojen albümin infüzyonu Renal hastalıklar Demir eksikliği	İntravasküler hacim artışı Postür bozukluğu Olağan dışı albümin kaybı Karaciğer hastalıkları Hamilelik tiroid Alkol bağımlılığı Nefrotik sendrom Üremi Kortikosteroidler Malignensi Travma (cerrahi de dahil) inflamasyon

1.5. Hipoproteinemi ile Beslenme Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

1950'lerin başında Rhoads ve Alexander hipoproteineminin cerrahi hastaların postoperatif durumunu negatif olarak etkilediğini buldular. Daha sonra 1970 ve 80'lerde beslenme değerlendirme göstergelerini bulabilmek için bir çok çalışma yapıldı ve serum albümininin farklı klinik durumlarda mükemmel bir risk habercisi olduğu anlaşıldı (Archas, 2001). Blackburn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda serum albümininin prognostik değerini ortaya koydular (Harvey et al., 1981, Archas, 2001). Hipoalbümineminin halsizlik ve sürekli sepsisin en iyi göstergesi ve hastaların hastanede yatarak tedavi edilmesi sırasında en iyi mortalite göstergesi olduğu düşünüldü. Tedavi öncesi hipoalbümineminin de farklı malign hastalıklarda bağımsız bir prognoz göstergesi olduğu kaydedilmiştir (Sirott et al., 1993, Falconer et al., 1995). Serum albümininin sağlıklı insan popülasyonunda da prognostik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur.

Philips ve arkadaşları (1989) 7736 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada serum albümin düzeyi < 40 g/L olan 40-59 yaş arası bireylerde her türlü ölüm riskinin 6 kat arttığını ileri sürdüler. Hipoalbüminemi ve beslenme bozukluğu arasındaki doğal ilişki sebep sonuç ilişkisidir (Archas, 2001).

Serum hepatik protein (albümin, prealbümin, transferin) seviyelerinin beslenme durumunun göstergesi olduğu düşünülmektedir (Hanan ve Scheele 1991, Mowe ve Bohmer 1991, Thorsdottir et al., 2001). Araştırmacılar düşük hepatik protein düzeyleriyle beslenme bozukluğunun bağlantılı olabileceği hususu üzerinde durmuşlar (Tefler ve Moy 1993). Mears (1996) ve Syarath (1993) yaptıkları çalışmalarda albümin ve prealbümin seviyelerinin beslenme durumunu tam olarak gösterdiği hususunda neden sonuç ilişkisini araştırmışlardır ve tek başına hastanın beslenme açısından riskini açıklamak için kullanılabileceğini savunmaktadırlar.

İleri kanserlerle beraber sıklıkla kilo kaybı ve beslenme bozukluğu görülür. İleri evre; kanser hastalarının beslenme bozukluğunda gerçekten de yaygın bir ortak paydadır. Baş boyun kanserli hastalarda kanser lokalizasyonunun hastalığın ileri evresi ile kötü beslenme arasındaki bağlantıyı çok daha şiddetlendirdiği düşünülmektedir. (Ravasco et al., 2003). Kanser operasyonu geçirmiş hastaların %50'sinde normal beslenme durumu belirlenmiş olmasına rağmen ileri kanser tedavisi gören hastaların %50'sinde beslenme bozukluğu meydana gelmektedir. Genellikle kanser kaşeksisi oranı genellikle hastalar ilk tanı aldıklarında % 15-40 arasında değişirken, ileri evre kanser hastalarında bu oran %80 olur (Haskell ve Girman, 2001).

Vücudun kansere cevabı akut bir hastalığın inflamasyonuna ya da yaralanma durumundaki inflamasyona çok benzerlik gösterir. Negatif bir akut faz proteini olan albümin inflamasyon olmadığı durumlarda geleneksel beslenme bozukluğunu belirlemeye yardımcı olabilir (Smith, 2005).

Bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda hipoalbümineminin beslenme bozukluğunun varlığını ve derecesini göstermekten ziyade daha yaygın bir kanıya

göre beslenme bozukluğu riskinin varlığını tahmin eden bir gösterge olarak düşünülmesi daha doğrudur (Archas, 2001, Fuhrman et al., 2004).

1.6. Baş Boyun Kanserli Hastaların Prognoz Açısından Değerlendirilmesi

Baş boyun bölgesinde primer kanserli hastalar için en önemli prognostik faktörler; primer tümörün lokalizasyonu, boyutları, yayılımı, bölgesel veya uzak metastazların varlığıdır. Yassı epitel hücreli karsinomların histolojik farklılaşması daha az önemlidir. En önemli risk faktörü daha önceden bir baş boyun kanserinin bulunmasıdır (Parker et al., 2004).

Baş boyun kanserlerinde prognoz tümöre ve hastaya bağlı faktörlere göre her bölge için farklıdır ve 5-10 yıllık sağ kalım oranlarıyla ifade edilir. Oral kavite kanserlerinde genel olarak 5 yıllık sağ kalım oranı %50-75 kadardır. T1-T2 lezyonlarda bu oran %85 iken T3-T4 lezyonlarda %75'e geriler (Shaha et al., 2001) dudakta 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama % 89'dur. Nazofarenks kanserlerinde cerrahi uygulaması oldukça kısıtlıdır ve tümör RT'ye çok duyarlıdır. Evre I ve evre II deki hastalarda RT sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları %80-90 iken evre III ve IV'te bu oran %83'e ulaşır. Kemoradyoterapinin en etkili tedavi metodu olduğu kaydedilmiştir. (Gillison ve Forastiere, 2001). Orofarenks kanserlerinin tümünün T evre spesifik 5 yıllık sağ kalım oranı % 26, T1 ve T2 de bu oran % 45, T3 ve T4'te bu oran % 10'dur (Shaha et al., 2001). Hipofarenks kanserlerinde kombine tedavilerle bile 5 yıllık sağ kalım oranı %10-25 arasındadır (Calcaterra, 2001). Evre III ve IV laringeal tümörlerde genel olarak 5 yıllık sağ kalım oranları %50-60 kadardır (Johnson 1999, Shaha et al., 2001). Nazal kavite ve paranasal sinüsler için oran %35-40 olarak kaydedilmiştir. Tükürük bezi kanserlerinde de tümörün evresi prognozu belirleyen en önemli faktördür ve 10 yıllık sağ kalım oranı erken evrede yaklaşık % 90 ileri evrede yaklaşık % 25 olduğu gözlenmiştir (Shaha 2001).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2005 – Mayıs 2006 tarihleri arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Kulak Burun Boğaz Poliklinikleri'ne müracaat etmiş baş-boyun kanserli hastaların dahil edilmesi planlandı. Söz konusu ünitenin ülkemizin en kapsamlı, yoğun ve alanında referans hastanelerden biri olduğu düşünülerek, araştırmaya dahil edilen hastalar bu merkezden seçildi. Retrospektif data analizleri yaş, cinsiyet, hastalığın o andaki evresi, lokalizasyonu, histolojik alt grubu ile hastanın nutrisyonel durumunu belirlemeye yardımcı olan aynı tarihli serum albumin ve total protein seviyesi ile total lenfosit sayısı kaydedildi. Bununla beraber; renal problemleri ekarte etmek için, kreatinin (Crea), karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için, AST (SGOT), ALT (SGPT), sıvı ve elektrolit dengesini değerlendirmek için, hemoglobin (Hg) ve hematokrit (Htc), o andaki enfeksiyon varlığını ekarte etmek için lökosit (WBC) gibi aynı tarihte ölçülmüş olan klinikopatolojik bulgular kaydedildi. Tıbbi Onkoloji ve Kulak Burun Boğaz Klinikleri'nde ayaktan veya yatarak tedavi gören baş boyun kanserli hastalara protokol defterlerinden ulaşıldı. Hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, kanserin lokalizasyonu, bilgi işlem ve dosya numaraları bulunarak kaydedildi. Dosya numaraları ile arşivdeki gerçek dosyalarına ulaşıldı. Primer kanserin lokalizasyonu, tanı tarihi, histolojik alt grubu, TNM sınıflaması ve metastaz yapıp yapmadığı ile o andaki evresi, hastaların almış oldukları tedaviler ile tedavilerin uygulandıkları tarihler kaydedildi. Bunu takiben çalışma için gereken o andaki evreyle aynı tarihte ölçülmüş olan laboratuvar tetkiklerine hastaların bilgi işlem numaraları ile bilgisayardan ulaşıldı. Hastaların polikliniğe başvuru esnasında saptanan evresi ile bu tarihte beslenme durumunu belirlemeye yardımcı serum albümin, total protein, lenfosit gibi klinikopatolojik değerler ile bu değerlerin kanser dışında etkilenebilecekleri durumların varlığını ekarte edebilmek için aynı anda ölçülmüş olan kreatinin, AST (SGOT), ALT (SGPT), hemoglobin (Hg), hematokrit (Htc), lökosit (WBC), değerleri kaydedildi (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Klinikopatolojik parametrelerin normal alt - üst değerleri ve birimleri

	Düşük	Normal	Yüksek	Birim
Kreatinin (Crea)	$\leq 0,7$	0,7-1,4	$> 1,4$	Mg/dl
AST (SGOT)	≤ 0	0-41	> 41	U/L
ALT (SGPT)	≤ 0	0-54	> 54	U/L
Hemoglobin (Hg)	$\leq 13,6$	13-6-17,2	$> 17,2$	g/dl
Hematokrit (Hct)	$\leq 39,5$	39,5-50,3	$> 50,3$	%
Lökosit (WBC)	≤ 4300	4300-10300	> 10300	/ μ L

Hastalarda yaş ve cinsiyet farklılığı gözlemlenmedi. O anda ölçülen Crea, AST (SGOT), ALT (SGPT), hemoglobin, hematokrit, lökosit değerleri normal sınırlarda kan değerlerine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi (Tablo:2.1). Böbrek fonksiyonları kreatinin değerine göre değerlendirildi (Crea=0,7-1,4 g/dl). Karaciğer fonksiyonları için AST (0-41 U/L), ALT (0-54 U/L) düzeylerine bakıldı. Vücudun sıvı ve elektrolit dengesini değerlendirmek için Hg, (Hg= 13,6-17,2 g/dl), Htc (Htc=39,5-50,3%) seviyeleri baz alındı. Enfeksiyon varlığını ekarte etmek için lökosit değeri (4300-10300/ μ L) baz alındı. Beslenme durumu serum albümin (3,5-5 g/dl), total protein (6,1-7,9 g/dl), total lenfosit (1300-3500/ μ L) sayısı ile değerlendirildi (Tablo:2.2).

Tablo 2.2: Nutrisyonel parametrelerin normal alt - üst değerleri ve birimleri

	Düşük	Normal	Yüksek	Birim
Albümin	$\leq 3,5$	3,5-5	> 5	g/dl
Total Protein	$\leq 6,1$	6,1-7,9	$> 7,9$	g/dl
Total Lenfosit Sayısı	≤ 1300	1300-3500	> 3500	/ μ L

Hastaların ilk tanı aldıklarında veya uygulanan tedaviler sonrasında klinikopatolojik parametrelerin değişebileceği göz önünde bulundurularak operasyon, radyoterapi ve kemoterapi öncesinde, enfeksiyon olmadığı dönemlerde ölçülmüş olan serum albümin ve total protein seviyeleri ile total lenfosit sayısı baz alındı.

Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup her hastada rutin olarak ölçülen serum albümin, total protein ve total lenfosit değerlerine ulaşılabildi. Beslenme indeksinin daha doğru değerlendirilebilmesi için gereken serum transferrin ve kilo kaybı değerlerine ulaşılamadı.

Tümörün büyüklüğü, etkilenen lenf nodu sayısı, metastaz durumuna göre, hastalığın o andaki klinik evresi belirlendi. Hastalar önce o andaki klinik evrelerine göre dört gruba ayrıldı. Bunun yanı sıra hastalar erken evre (Evre I+II) ile ileri evre (Evre III+IV) olarak ta iki gruba ayrıldı. Hastalar primer kanserin lokalizasyonuna göre de beş grupta değerlendirildi. Buna göre larinks ve hipofarinks kanserleri 1. grup, nazofarinks kanseri 2, oral kavite ve orofarinks 3, tükürük bezi kanserleri 4, nazal kavite ve paranasal sinüsler 5. grup olarak adlandırıldı. Her bir hastanın o andaki klinik evresi ile aynı tarihte ölçülmüş olan serum albümin, total protein, lenfosit değerleri kaydedildi. Her evrede ölçülmüş olan değerlerin evrenin ilerlemesiyle uğradığı değişim ile, aynı laboratuvar değerlerinin erken evre ile ileri evrelerdeki değişimleri incelendi. Buna ilaveten hastalara konulan tanılara göre de aynı parametrelerin değişimi değerlendirildi.

Elde edilen tüm veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde serum albümin, total protein, total lenfosit sayısı ölçümlerinin toplam 4 evrede her hasta için ayrı ayrı ölçülmüş değerlerinin, evre artışına göre karşılaştırılmasında, Kruskal-Wallis Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı. Erken ve ileri olmak üzere iki gruba ayrılarak evre gruplaması yapıldığında parametrelerin gruplara göre değişiminin değerlendirilmesinde Mann-Withney U Testi uygulandı.

Hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre aldıkları tanılar arasında da serum albümin, total protein, total lenfosit değerlendirildi. Fakat 5 tanı grubunda her evredeki hasta sayısı istatistiksel olarak yeterli olmadığı için Ki-Kare testi uygulandı.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anında ölçülmüş olan serum albümin seviyesi, total protein değeri ve total lenfosit sayısı ile hastalığın o andaki klinik evresi göz önünde bulundurularak kanserin evresi ile sözkonusu parametreler arasındaki korelasyon retro-spektif olarak araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen yeni tanı konulmuş hastaların tanı aldıkları tarihte, opere edilmiş hastaların da operasyondan hemen önce, RT ve/veya KT uygulanmadan evvel, enfeksiyon olmadığı dönemdeki serum albümin, total protein ve lenfosit ölçümleri çalışma için baz alındı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 163 baş boyun kanserli hastanın 39'u (%23,9) kadın, 124'ü (%76,1) erkekti. Hastaların yaşı 14 ile 81 arasında değişiyordu, yaş ortalaması 57 olarak saptandı. Retrospektif veriler toplanarak yapılan bu çalışmada lokalizasyon ve komşuluk göz önünde bulundurularak hastalar aldıkları tanılara göre larinks ve hipofarinks (1. Grup), (2. Grup), oral kavite ve orofarinks (3. Grup), tükürük bezleri (4. Grup), nazal kavite ve paranasal sinüsler (5. Grup) olarak 5 grupta değerlendirildiler. Hastaların 62'si (%38) larinks (n=58) ve hipofarinks (n=4), 40'ı (%24,5) nazofarinks (n=39 , n=1 lenfoma), 42'si (%25,8) oral kavite (dudak, n=15, bukkal mukoza, n=1, maksilla, mandibula, retromolar üçgen, n=10, sert damak, n=3, ağız tabanı n=3, dilin anterior 1/3 kısmı, n=9, ağız tabanı, n=3) ve orofarinks (tonsil, n=1), 13'ü (%8) tükürük bezi (parotis, n=10, submandibuler bez, n=3), 6'sı (%3,7) nazal kavite (n=4) ve paranasal sinüs (maksiller sinüs, n=1, etmoid sinüs, n=1) kanseriydi (Tablo 3.1).

Histolojik alt grubuna göre hastaların 123'ü (%75,5) yassı epitel hücreli kanser, 7'si (%4,3) adenoid kistik karsinom, 8'i (%4,9) indifferansiye karsinom, 6'sı (%3,7) non hodgkin lenfoma, 5'i (%3,1) mukoepidermoid karsinom, 3'ü (%1,8) anaplastik karsinom, 11'i (%6,7) ise bizim çalışmamızda daha az rastladığımız diğer histolojik

alt gruplarda [embriyoner rabdomiyosarkoma (RMS) 1, malign mikst tümör 2, kondroblastik osteosarkom 1, osteosarkom 2, malign epiteyal tümör 1, nöroendokrin karsinom 1, bazal hücreli kanser 1, adenokarsinom 1, malign fibröz histiyositom 1] yer almaktaydı (Tablo 3.2).

Tablo 3.1: Baş boyun kanserli hastaların primer bölgedeki tanılarına göre cinsiyet dağılımı

	Tanı	Kadın (♀)	Erkek (♂)	Toplam (♀ + ♂)
1. grup	Larinks ve hipofarinks	6 (%9,7)	56(%90,3)	62(%38)
2. grup	Nazofarinks	11(%27,5)	29(%72,5)	40(%24,5)
3. grup	Oral kavite ve Orofarinks	13(%31)	29(%69)	42(%25,8)
4. grup	Tükürük bezleri	8(%61,5)	5(%38,5)	13(%8)
5. grup	Nazal kavite ve Paranasal sinüsler	1(%16,7)	5(%83,3)	6(%3,7)
	Toplam	39(%23,9)	124(%76,1)	163(%100)

Toplam 163 hastanın 21'inin klinik evresi evre I, 33'ünün evre II, 50'sinin evre III, 59'unun evre IV'tü. Bu hastaların 54'ü klinik olarak erken evre (evre I + evre II), 109'u da klinik olarak ileri evre (evre III+ evre IV) olarak kaydedildi.

Her hasta için hastalığın o andaki klinik evresi ile serum albümin düzeyi karşılaştırıldı (serum albümin normal değerleri; 3,5- 5 mg/dl), serum albümin $\leq$ 3,5 mg/dl olan hastalarda serum albümin düşük kabul edildi. Buna göre; evre I'deki 21 hastada serum albümin seviyesi 3,2- 4,4 mg/dl arasında değişirken, ortalama 3,9 mg/dl (normal) olarak ölçülmüş. Evre II'deki 33 hastada en düşük 2,9 en yüksek 4,6 mg/dl, ortalama 3,7 mg/dl (normal) olarak ölçülmüş. Evre III'te 50 hastada 2,2 mg/dl en düşük, 4,6 mg/dl en yüksek, ortalama 3,45 mg/dl (düşük) iken evre IV'te 59 hastada en düşük 1,8 mg/dl, en yüksek 4,5 mg/dl ortalama, 2,8 mg/dl (düşük) olarak kaydedilmiştir (Tablo 3.3). Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testine göre sadece evre I ile evre II arasındaki fark anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), evre I ile evre III,

evre I ile evre IV, evre II ile evre III, evre II ile evre IV ve evre III ile evre IV arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) ortaya konulmuştur. Bu durumda, evre I ile evre II karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, evre I'de en yüksek serum albümin düzeylerine rastlanırken evre IV'e doğru gittikçe azalan istatistiksel olarak anlamlı serum seviyeleri gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre klinik olarak hastalığın evresi ilerledikçe serum albümin seviyesinin azaldığı görülmektedir (Tablo 3.3).

Tablo 3.2: histolojik alt gruplara göre hastaların dağılımı

Histolojik alt grup	Toplam 163
Yassı epitelyum hücreli kanser	123(%75,5)
Adenoid kistik karsinom	7(%4,3)
İndiferansiye karsinom	8(%4,9)
Non-Hodgkin lenfoma	6(%3,7)
Mukoepidermoid karsinom	5(%3,1)
Anaplastik karsinom	3(%1,8)
Diğer(embriyoner rabdomiyosarkom 1, malign mikst tümör 2, kondroblastik osteosarkom 1, osteosarkom 2, malign epitelyumyal tümör 1, nöroendokrin karsinom 1, bazal hücreli kanser 1, adenokarsinom 1, malign fibröz histiyositom 1)	11(%6,7)

Tablo 3.3: Evrelere göre serum albümin değerinin değişimi

	SERUM ALBÜMİN SEVİYESİ		
	En düşük	En yüksek	Ortalama
Evre I	3,2 mg/dl	4,4 mg/dl	3,9 mg/dl
Evre II	2,9 mg/dl	4,6 mg/dl	3,7 mg/dl
Evre III	2,2 mg/dl	4,6 mg/dl	3,45 mg/dl
Evre IV	1,8 mg/dl	4,6 mg/dl	2,8 mg/dl

Evre gruplarına göre serum albümin seviyeleri incelendiğinde; erken evredeki 54 hastada serum albümin seviyesi en düşük 2,9 mg/dl, en yüksek 4,6 mg/dl ortalama 3,8 mg/dl ($>3,5$ mg/dl) olarak ölçülmüş olup ileri evrede en düşük 1,8 mg/dl, en yüksek 4,6 mg/dl ortalama 3,2 mg/dl ($<3,5$ mg/dl) ölçülmüştür. Evre gruplamasına göre ileri evrede serum albümininin erken evreye göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Mann-Withney U testi'ne göre bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 3.4)

Tablo 3.4: Evre gruplarına göre serum albümin seviyeleri

	SERUM ALBÜMİN SEVİYESİ		
	En düşük	En yüksek	Ortalama
Evre I+ Evre II	2,9mg/dl	4,6 mg/dl	3,8 mg/dl
Evre III+ Evre IV	1,8 mg/dl	4,6 mg/dl	3,2 mg/dl

O andaki evreye göre serum albümin seviyeleri Ki-kare Testi ile değerlendirildiğinde Evre I'deki 21 (%12,9) hastanın 3'ünde (%3,2) serum albümini düşük ($<3,5$ bulunurken Evre II'deki 33 (%20,2) hastanın 9'unda (%27,3) serum albümini düşük bulunmuştur. Evre III'teki 50 (%30,7) hastanın 28'inde (%56), evre IV'teki 59 (%36,2) hastanın 55'inde (%93,2) serum albümin seviyesi $<3,5$ mg/dl olarak bulunmuştur. $p<0.05$ olup Ki-kare testine göre farklılık anlamlıdır. Evre ilerledikçe serum albümininin düşük olduğu hasta sayısının arttığı gözlenmiştir.

Evre gruplarına bakıldığında erken evredeki (Evre I + Evre II) 54 (%33,1) hastanın 12'sinde (%22,2) serum albümini $<3,5$ mg/dl iken ileri evredeki (Evre III + Evre IV) 109 (%66,9) hastanın 83'ünde (%76,1) düşük bulunmuştur. Ki-kare testine göre $p<0.05$ olup farklılık anlamlıdır. Çok sayıda hastada, ileri evrede serum albümininin normal alt sınırın altına düştüğü görülmektedir.

Hastalığın o andaki klinik evresi ile seviyeleri (normal sınırlar; 6,1-7,9 mg/dl) karşılaştırıldığında; evre I'de 21 hastada seviyesi 5,9-8,6mg/dl arasında değişirken, ortalama 7 mg/dl (normal) olarak ölçülmüştür. Evre II'deki 33 hastada en düşük 5 en yüksek 7,9 mg/dl, ortalama 6,7 mg/dl (normal) olarak ölçülmüştür. Evre III'te 50 hastada 4,6 mg/dl en düşük, 8,7 mg/dl en yüksek, ortalama 7 mg/dl (normal) iken evre IV'te 59 hastada en düşük 3,3 mg/dl, en yüksek 7,8 mg/dl ortalama, 6,4 mg/dl (normal) olarak kaydedilmiştir. Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testine göre sadece evre I ile evre II, evre II ile evre III arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$) evre I ile evre III, evre I ile evre IV, evre II ile evre IV ve evre III ile evre IV arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre baş boyun kanserli hastalarda hastalığın ileri evrelerinde (evre III, evre IV) TP seviyesinin düştüğü saptanmıştır (Tablo 3.5).

Tablo 3.5: Evrelere göre total protein (TP) seviyelerinin değişimi

	TOTAL PROTEİN SEVİYESİ		
	En düşük	En yüksek	Ortalama
EVRE 1	5,9 mg/dl	8,6 mg/dl	7 mg/dl
EVRE 2	5 mg/dl	7,9 mg/dl	6,7 mg/dl
EVRE 3	4,6 mg/dl	8,7 mg/dl	7 mg/dl
EVRE 4	3,3 mg/dl	7,8 mg/dl	6,4 mg/dl

Evre gruplarına göre total protein seviyeleri kıyaslandığında erken evrede total protein seviyesi en düşük 5 mg/dl, en yüksek 8,6 mg/dl, ortalama 6,9 mg/dl olarak ölçülmüş, ileri evrede ise en düşük 3,3 mg/dl, en yüksek 8,7 mg/dl, ortalama 6,7 mg/dl olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta da total protein seviyesi normal değerlerde olmakla beraber ileri evrede erken evreye göre daha düşük bulunmuş fakat bu farklılık Mann-Withney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 3.6).

Hastalığın o andaki klinik evresine göre total protein seviyeleri Ki-kare Testi ile değerlendirildiğinde Evre I'deki 21 (%12,9) hastanın 3'ünde (%14,3) TP seviyesi

düşük (<6,1 mg/dl) bulunurken Evre II'deki 33 (%20,2) hastanın 8'inde (%24,2) TP seviyesi düşük bulunmuştur. Evre III'teki 50 (%30,7) hastanın 8'inde (%16), evre IV'teki 59 (%36,2) hastanın 24'ünde (%40,7) TP seviyesi <6,1 mg/dl olarak bulunmuştur. $p>0.05$ olup Ki-kare testine göre farklılık anlamlı değildir.

Tablo 3.6: Evre gruplarına göre total protein seviyelerinin değişimi

	TOTAL PROTEİN SEVİYESİ		
	En düşük	En yüksek	Ortalama
Evre I + Evre II	5 mg/dl	8,6 mg/dl	6,9 mg/dl
Evre III + Evre IV	3,3 mg/dl	8,7 mg/dl	6,7 mg/dl

Evre gruplarına bakıldığında erken evredeki (evre I + evre II) 54 (%33,1) hastanın 11'inde (%20,4) total protein seviyesi <6,1 mg/dl iken ileri evredeki (evre III + evre IV) 109 (%66,9) hastanın 32'sinde (%20,4) düşük bulunmuştur. Ki-kare testine göre $p<0.05$ olup farklılık anlamlıdır. Çok sayıda hastada ileri evrede total protein seviyesinin normal alt sınırın altına düştüğü görülmektedir.

Hastalığın o andaki klinik evresi ile total lenfosit sayısı karşılaştırıldığında (normal sınırlar; 1300-3500 μ L) karşılaştırıldığında; evre I'de 21 hastada total Ly sayısı en düşük 1110 μ L bulunurken, en yüksek 4480 μ L, ortalama 2200 μ L (normal) olarak ölçülmüştür. Evre II'deki 33 hastada en düşük 900 μ L en yüksek 3130 μ L, ortalama 1980 μ L (normal) olarak ölçülmüştür. Evre III'te 50 hastada 230-3450 μ L arasında değişen total Ly sayısı, ortalama 1390 μ L (normal alt sınır) olarak ölçülmüştür. Evre IV'te 59 hastada en düşük 100 μ L, en yüksek 3210 μ L, ortalama, 1300 μ L (normal alt sınır) olarak kaydedilmiştir. Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testine göre evre I ile evre II, evre III ile evre IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$) evre I ile evre III, evre I ile evre IV, evre II ile evre III ve evre II ile evre IV arasında evre ilerledikçe azalan bir korelasyon bulunmuştur, bu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Evre ilerledikçe total lenfosit sayısının düştüğü görülmektedir (Tablo 3.7).

Tablo 3.7: Evrelere göre total lenfosit sayısının değişimi

	TOTAL LENFOSİT SAYISI		
	En düşük	En yüksek	Ortalama
Evre I	1110 μ L	4480 μ L	2200 μ L
Evre II	900 μ L	3130 μ L	1980 μ L
Evre III	230 μ L	3450 μ L	1390 μ L
Evre IV	100 μ L	3210 μ L	1300 μ L

Evre gruplarına göre total lenfosit sayısı karşılaştırıldığında erken evrede total lenfosit sayısı en düşük 900 μ L, en yüksek 4480 μ L, ortalama 2005 μ L bulunmuş, ileri evrede bu değerler en düşük 100 μ L, en yüksek 3450 μ L, ortalama 1330 μ L olarak değişmiştir. Buna göre; ileri evrede total lenfosit sayısının düştüğü ancak yine de normal sınırlarda alt sınıra yakın olduğu kaydedilmiş olup veriler Mann-Withney U testi ile değerlendirildiğinde bu farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 3.8).

Tablo 3.8: Total lenfosit sayısının evre gruplarına göre değişimi

	TOTAL LENFOSİT SAYISI		
	En düşük	En yüksek	Ortalama
Evre I+ Evre II	900 μ L	4480 μ L	2005 μ L
Evre III + Evre IV	100 μ L	3450 μ L	1330 μ L

Hastalığın klinik evresine göre, her evredeki toplam hasta sayısı ile total lenfosit sayısı karşılaştırıldığında; evre I'deki 21 (%12,9) hastanın 4'ünde (%19) total lenfosit sayısı düşük ($<1300 \mu$ L) bulunurken, evre II'deki 33 (%20,2) hastanın 6'sında (%18,2) total lenfosit sayısı düşük bulunmuştur. Evre III'teki 50 (%30,7) hastanın 22'sinde (%44), evre IV'teki 59 (%36,2) hastanın 30'unda (%50,8) total Ly sayısı düşük ($<1300 \mu$ L) olarak bulunmuştur. $p<0.05$ olup Ki-kare testine göre

farklılık anlamlıdır. Evre ilerledikçe total lenfosit sayısının düşük olduğu hasta sayısının arttığı gözlenmiştir.

Evre gruplarına bakıldığında erken evredeki (evre I + evre II) 54 (%33,1) hastanın 10'unda (%18,5) total lenfosit sayısı $<1300 \mu\text{L}$ iken ileri evredeki (evre III + evre IV) 109 (%66,9) hastanın 52'sinde (%47,7) düşük bulunmuştur. Ki-kare testine göre $p<0.05$ olup farklılık anlamlıdır.

Bunlara ilave olarak hastaların aldıkları tanılara göre serum albümin seviyesi değerlendirilmiş, buna göre; larinks ve hipofarinks kanserli 62 (%38) hastanın, 34'ünde (%54,8) serum albümin seviyesi 3,5 mg/dl'den daha düşük bulunmuştur. Nazofarinks kanserli 40 (%24,5) hastanın 25'inde (%62,5), oral kavite ve orofarinks kanserli 42 (%25,8) hastanın 26'sında (%61,9), tükürük bezi kanserli 13 (%8) hastanın 6'sında (%46,2), nazal kavite ve paranasal sinüs kanserine sahip 6 (%3,7) hastanın 4'ünde (%66,7) serum albümin seviyesi 3,5 mg/dl'den düşük bulunmuştur. Ki-kare testi ile değerlendirilen sonuçlara göre serum albümin seviyesi tanılara göre farklılık göstermemiş olup $p>0,05$ olarak bulunmuştur.

Hastaların aldıkları tanılara göre total protein değerleri karşılaştırıldığında; larinks ve hipofarinks kanserli 62 (%38) hastanın, 15'inde (%24,2) total protein seviyesi 6,1 mg/dl'den daha düşük bulunmuştur. Nazofarinks kanserli 40 (%24,5) hastanın 7'sinde (%17,5), oral kavite ve orofarinks kanserli 42 (%25,8) hastanın 17'sinde (%40,5), tükürük bezi kanserli 13 (%8) hastanın 3'ünde (%23,1), nazal kavite ve paranasal sinüs kanserine sahip 6 (%3,7) hastanın 1'inde (%16,7), tüm 163 hastanın 43'ünde (%26,4) total protein seviyesi 6,1 mg/dl'den düşük bulunmuştur. Ki-kare testi ile değerlendirilen sonuçlara göre total protein seviyesi tanılara göre anlamlı bir farklılık göstermemiş olup $p>0,05$ olarak belirlenmiştir.

Hastaların aldıkları tanılara göre total lenfosit sayıları karşılaştırıldığında larinks ve hipofarinks kanserli 62 (%38) hastanın, 20' sinde (%32,3) total lenfosit sayısı $1300 \mu\text{L}$ 'den daha düşük bulunmuştur. Nazofarinks kanserli 40 (%24,5) hastanın

19'unda (%47,5), oral kavite ve orofarinks kanserli 42 (%25,8) hastanın 17'sinde (%40,5), tükürük bezi kanserli 13 (%8) hastanın 4'ünde (%30,8), nazal kavite ve paranasal sinüs kanserine sahip 6 (%3,7) hastanın 2'sinde (%33,3), tüm 163 hastanın 62'sinde (%38) total lenfosit sayısı 1300 μ L'den düşük bulunmuştur. Tanılar arasında total lenfosit sayıları arasındaki farklılıklar Ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da ($p>0,05$), baş boyun kanserli hastalarda, özellikle ileri evrelerde, total lenfosit sayısında düşme eğilimi gözlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Baş boyun kanserleri kansere bağlı ölümlerin önemli bir sebebidir (Jemal et al., 2006). Tüm kanserlerin %5'ini oluşturlar (Başerer, 2003). Baş boyun kanserlerinin çoğunun tanısının kolay olmasına rağmen etkilenen hastaların sadece 1/3'i hastalığın erken döneminde teşhis edilir. (Shaha et al., 2001, Parker et al., 2004).

Bu retrospektif çalışmanın amacı baş boyun kanserli hastalarda tedavi öncesinde kolay elde edilebilen prognostik faktörlerin değerini ortaya koymak ve tümörün evresi (TNM'ye göre) ile beslenme durumunun belirlenmesinde yararlanılan serum albumin ve total protein düzeyi, total lenfosit sayısı, gibi laboratuvar bulgularının birbirleriyle korelasyonuna dayanarak hastalığın prognozunu tahmin etmedeki güvenilirlikleri hakkında fikir edinebilmektir.

Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin klinikopatolojik verileri retrospektif olarak toplanan baş boyun kanserli toplam 163 hastanın dahil edildiği bu çalışmada hastaların 39'u kadın 124'ü erkekti.

Çalışmamızda hastaların yaşları 14 ile 81 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 54 bulundu. Nazofarinks kanserlerinde yaş ortalaması 41 (20-72) iken diğer kanser tiplerinde bu oran 54-64,5 arasında [larinks için ortalama 57, (33-71), oral kavite ve orofarinks için ortalama 57 (18-81), tükürük bezleri için ortalama 54 (14-73), nazal kavite ve paranazal sinüsler için ortalama 64,5 (26-73)] değişmekteydi. Nazofarinks kanserlerinin baş boyun bölgesinden orijin alan diğer kanserlere göre daha erken yaşlarda (ortalama 40) görüldüğü, diğer baş boyun kanserlerinin ise 54-65 yaş arası daha sık olduğu saptandı. Literatürde de baş boyun kanserlerinin ilerleyen yaşlarda daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür (Sugerman ve Savage, 2002, Bilgel, 2003, Engin ve Özkan, 2003, Döbrössy, 2005).

Baş boyun kanserleri ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalardan Döbrössy (2005)'nin, birçok makaleyi inceleyerek yayınlamış olduğu makalesinde erken

yaşlarda görülen tükürük bezleri ve nazofaringeal tümörler dışında baş boyun kanserlerinin %98'inin 40 yaş sonrası görüldüğünü ve erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (erkek/kadın oranı, 3/1- 4/1 kadardır). Yine aynı makalede erkek/kadın oranının anatomik bölgelere göre değiştiğini, faringeal kanserlerin %82'sinin, laringeal kanserlerin ise %92'sinin erkeklerde rastlandığına dikkat çekilmiştir.

Bray ve arkadaşları (2002) 1995 yılında Avrupa'da kanser insidansını ve mortaliteyi incelemek üzere yaptıkları tüm kanserleri içeren epidemiyolojik çalışmada Avrupa'nın 38 farklı ülkesinden 2,6 milyon kanserli hastayı incelemişler, oral kavite kanserlerinde erkek/kadın oranını 3,5/1 olarak açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı yaklaşık 3/1 olup Bray (2002) ve Döbrössy'nin (2005) çalışmalarını desteklemektedir.

Baş boyun kanserleri tüm malignitelerin yaklaşık % 5'ini oluşturur. (Başerer, 2003). Baş boyun kanserlerinin yaklaşık % 40'ı oral kavitede, %15'i farinkste, %25'i larinkste geri kalanı tükürük bezlerinde meydana gelir. Sert damak ve tükürük bezleri dışındaki kanserlerin %90-95'ini yassı epitel hücreli kanserler oluşturur (Calcaterra et al., 2001, Parker et al., 2004, Döbrössy, 2005).

Retrospektif veriler toplanarak yapılan bu çalışmada lokalizasyon ve komşuluk göz önünde bulundurularak hastalar konulan tanılarına göre larinks ve hipofarinks, nazofarinks, oral kavite ve orofarinks, tükürük bezleri, nazal kavite ve paranasal sinüsler olarak 5 grupta değerlendirildiler. Hastaların % 38'i larinks ve hipofarinks (% 90,3 erkek, % 9,7 kadın), % 24,5'i nazofarinks (%72,5 erkek, %27,5 kadın), %25,8'i oral kavite ve orofarinks (69 erkek, %31 kadın), %8'i tükürük bezleri (%38,5 erkek, %61,5 kadın), % 3,7'si nazal kavite ve paranasal sinüs (%83,3 erkek, %16,7 kadın) kanseri tanısı aldıkları kaydedildi. Histolojik alt gruba göre 163 hastanın dağılımı yapıldığında ise 123 hastaya (%75,5) yassı epitel hücreli kanser tanısı konulmuş olduğu görüldü. Literatürlere göre baş boyun kanserlerinde yaklaşık

%90'ları bulan yassı epitel hücreli kanser oranı bizim çalışmamızda da büyük çoğunluğu oluşturmuştur.

Baş boyun kanserli hastalarda hastalığın başlangıcından itibaren beslenmeye bağlı sorunlar klinik ve biyokimyasal olarak karşımıza çıkmaktadır ve hastalığın prognozunu etkilemektedir. Bu sebeple çalışmada bu hasta grubunda kanserin klinik evresi ile serum albümin düzeyi, total protein düzeyi, total lenfosit sayısı arasındaki korelasyon irdelenmiştir.

Hipoalbüminemi ilk olarak 1955 yılında Rhoads ve Alexander tarafından cerrahi hastalarda bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. O zamandan beri çeşitli çalışmalarda kanda düşük albümin seviyesinin protein yetmezliği gibi farklı klinik tablolarda kötü prognozu gösterebildiği kanıtlanmıştır (Archas 2001, Leite et. al. 2005). Harvey ve arkadaşları (1981) beslenme ve immünolojik parametreleri araştırırken hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda hipoalbümineminin mortalite açısından en iyi gösterge olduğunu ortaya koydular. Herrman ve arkadaşları büyük bir klinik ve medikal hasta grubunda çalışırken hipoalbüminemik hastaların daha yüksek mortalite, daha uzun hospitalizasyon süresi ve taburcu olduktan sonra daha uzun iyileşme periyoduna sahip olduğunu gözlemişlerdir (Herrman et. al.1992, Fuhrman 2002). Fuhrman ve ark. 2004 yılında yayınlanan makalelerinde hepatik proteinlerin doğru bir morbidite ve mortalite belirleyicisi olduğunu bildirmektedirler. Serum hepatik protein düzeylerinin beslenme bozukluğu gelişme riskine sahip hastaları belirlemeye yarayabileceğini belirtmişlerdir. Fuhrman ve arkadaşlarına göre (2004) hepatik protein seviyeleri beslenme yetmezliğiyle doğrudan ilgili değildir fakat dolaylı bir ilişki vardır ve bu da uzmanlar için oldukça önemlidir. Fhurman ve arkadaşları (2002) bir başka çalışmalarında hipoalbümineminin hastalığın şiddetini gösterdiğini, hastanın ne kadar protein ihtiyacı olduğunu göstermediğini ileri sürmüşlerdir. Serum albümini seri olarak takip edildiğinde hastanın klinik durumu ve iyileşme eğiliminin tam olarak değerlendirilmesinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Serum albümininin sağlıklı insan popülasyonunda da prognostik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur. Philips ve arkadaşları (1989) 7736 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada serum albümin

düzeyi < 40 g/L olan 40-59 yaş arası bireylerde her türlü ölüm riskinin 6 kat arttığını ileri sürdüler. Van Bokhorst ve arkadaşları (1997) serum albümininin akut hastalıklardan çok kronik hastalıklarda protein yetersizliğini gösteren bir visseral protein olduğunu kaydettiler. Hipoalbümineminin sadece hastalık durumunda değil sağlıklı popülasyonda da birçok farklı durumda kötü prognoz göstergesi olduğu düşünülmektedir. Hipoalbüminemi ve beslenme bozukluğu arasındaki doğal ilişki sebep sonuç ilişkisidir (Archas, 2001).

Beslenme, kanserli hastanın tedavisinde önemli bir rol oynar. Baş boyun kanserli hastalar beslenme bozukluğuna karşı en büyük riske sahiptirler (Lees, 1999). Kanser evresi, lokalizasyonu, hastalığın süresi, protein-enerji dengesi, geçirilen operasyon, KT, RT beslenme durumunu etkiler (Ravasco et. al., 2003). Malign tümöre bağlı beslenme bozukluğunun prognostik bir önemi vardır (Lees, 1999) ve temel olarak ileri kanser evresiyle ilgilidir. İleri kanser evresinde prognoz kötü olacaktır (Hammerlid et. al. 1998).

Geçtiğimiz son on yıl içerisinde araştırmacılar sağlık ve hastalık durumlarının altında yatan beslenme temellerini anlamak için çok çaba sarfetmişler ve yeni milenyumun başlarında hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların %40'ında beslenme bozukluğu tespit etmişlerdir (McWhirter and Pennington, 1994, Brun et al., 1999). Kritik bir hastalığı olanlarda beslenme bozukluğuna bağlı kas fonksiyonunun azalması, immün cevabın bozulması, yara iyileşmesi ve postoperatif morbidite ve mortalitenin artması gibi problemler net olarak anlaşılmıştır. (Heys and Klaus, 2001).

1950'li yıllarda tanımlandığından beri, TNM evreleme sistemi en önemli prognostik kanser sınıflama metodu olmuştur. Hastanın bir başka hastalığa da sahip olması hastanın yaşam ömrünü ve tedavi seçeneklerini çok fazla etkileyebileceği oldukça açıktır (van-Bokhorst et al., 1999). Baş boyun bölgesindeki kanserin kökeni prognozu güçlü bir şekilde etkiler. Primer tümörün boyutu, lokalizasyonu, lokal yayılımı ve metastazlar önemli birer prognostik belirleyicidir ve TNM evreleme sisteminde gösterilir (Parker et al., 2004).

Baş boyun kanserli hastaların tedavi öncesinde yaşam beklentisinin güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi önemlidir ve yaşam beklentisi tahmin edilirken tümöre bağlı faktörlerle beraber hastaya bağlı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (Ikeda et al., 2003).

TNM sınıflamasının hastanın yaşam ömrünü etkileyen faktörlerden en önemli ikisini; primer tümör boyutu ve etkilenmiş servikal lenf nodu durumunu göstermesiyle oldukça güvenilir bir prognoz belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır. Tipik olarak $T_3 - T_4$ lezyonlarının bölgesel lenf nodu yayılım riski oldukça yüksekken T_1, T_2 lezyonlarının bölgesel metastaz risk oranı %10-30 arasındadır (Kademani et al., 2005).

Kademani ve arkadaşlarının (2005) yaptığı oral kavitede yassı epitel hücreli kansere sahip 233 hastayı içeren retrospektif araştırmada hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktörlerin tanı konulduğu andaki klinik evre ile histolojik evre olduğu ortaya konulmuş, TNM evreleme sisteminin yararlı bir prognoz aracı olduğu gösterilmiştir.

Lien ve arkadaşlarının (2004) yaptığı, gastrik kardiada adenokarsinomlu, küratif rezeksiyon görmüş 314 hastayı içeren araştırmada aynı pT ve pN evrelerine sahip hastaların serum albümin seviyelerine dayalı 5 yıllık yaşam ömürleri karşılaştırılmıştır. pT_1 / pT_2 evresindeki hastaların sALB seviyeleri normal ölçülmüş, pT_3 / pT_4 evresindeki hastaların serum albümin seviyeleri açısından sonuçları benzer ve serum albümin seviyesi oldukça düşük bulunmuş. Operasyon öncesi daha yüksek serum albümin seviyesine sahip hastaların düşük olanlara göre daha uzun yaşam ömrü olduğunu görmüşler. Bununla bağlantılı olarak Lien ve arkadaşları (2004) normal Serum albümin seviyelerine sahip hastaların aynı pN evresinde hipoalbuminemi olanlara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu kaydetmişlerdir.

Tümörün biyolojik durumu ve ya hastanın beslenme durumuyla ilgili çeşitli faktörlerin prognozla bağlantılı olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (Natsugoe et al., 2001, Nazoe et al., 2001). Pedersen ve arkadaşları (1982) %10 dan daha az kilo kaybeden hastaların % 10 'dan fazla kilo kaybedenlere göre yaşam ömrünün daha uzun olduğunu ortaya koymuşlardır. Onodera ve arkadaşları ise serum albümini ve

periferal kandaki total lenfosit sayısını kullanan prognostik bir beslenme indeksiyle terminal dönem kanserli hastaların prognozunu tahmin ettiler (Ikeda et al., 2003).

Guo ve arkadaşları (1994) 1990- 1991 yılları arasında oral ve maksillofasiyal malign tümöre sahip, hiç tedavi görmemiş, toplam 127 hastada yaptıkları araştırmada genel beslenme durum skorunun uygulanabilirliğini değerlendirmişlerdir. Değerlendirmede kilo kaybı, triseps deri kalınlığı, kol çevresi kas kalınlığı ile birlikte kreatinin, hemoglobin düzeyi, serum albümin ve serum transferrin seviyesi, total lenfosit sayısı gibi laboratuvar değerlerini kullanmışlar, kötü beslenen hasta grubunda kreatinin, serum albümin, serum transferrin seviyesi oldukça düşük bulunurken, total lenfosit sayısı ile hemoglobinin beslenmeye bağlı değişmediği sonucuna ulaşmışlardır.

Guo ve arkadaşları (1994) yine aynı hasta grubunu kullanarak yayınladıkları bir başka makalede aynı parametreleri kullanarak beslenme bozukluğuyla tümör evresi ve oral beslenme arasındaki korelasyonu değerlendirmişler ve hastaların %21'inde çok kötü, %36'sında kötü beslenmenin varlığını ortaya koymuşlardır. Buna göre hastalar ne kadar az beslenirse malign tümörün o kadar ilerleyeceği ve böylece beslenmenin daha kötü olacağı sonucuna varmışlardır. Bununla beraber ileri evredeki tümörün genellikle daha uzun hikayeye sahip olduğunun ve böylece tümörün beslenme üzerine istenmeyen etkisinin daha uzun ve daha şiddetli olacağının altını çizmişlerdir.

Van Bokhorst ve arkadaşları (1999), baş boyun bölgesinde ileri evre kanserli 64 hastayı içeren prospektif çalışmalarında öncelikle TNM'nin önemini vurgulamışlar, daha sonra özellikle temiz marjin bırakma ve postoperatif komplikasyonlardan kaçınma gibi tedaviye bağlı faktörlerin üzerinde durmuşlar ve en son olarak ta beslenme durumu gibi hastaya bağlı faktörlerin yaşam ömrüne etkisini göstermişlerdir. Bu bulguların baş boyun kanserli hastalarda yaşam ömrüne bağlı faktörlerin tanımlanması için yapılan çalışmaların en azından bu parametrelere göre belirlenebileceğini orta koymuşlardır (Van Bokhorst et al.,1999).

İkeda ve arkadaşları (2003) 1991-2000 yılları arasında özofageal karsinomali, opere edilmiş, toplam 356 hastanın prognozunu belirlemek için hastaya ve tümöre bağlı önemli faktörleri araştırmışlar. Hastaları operasyon öncesi klinik olarak erken (Evre I ve Evre II) ve ileri (Evre III ve Evre IV) olarak 2 evrede değerlendirmişler. Cinsiyet, serum CRP seviyesi, lenfositlerin dağılımı, kilo kaybı, serum albümin gibi hastaya bağlı, klinik TNM evresi, serum yassı epitel hücreye bağlı antijen seviyesi gibi tümöre bağlı klinikopatolojik bulguları analiz etmişler. Her bir parametrenin total yaşam ömrüne etkisinin önemli farklılıklar gösterdiğini gözlemişlerdir. Bu çalışmada Ikeda ve arkadaşları ileri özofageal kanserli hastalarda sıklıkla disfajinin sebep olduğu kötü beslenme durumu nedeniyle vücut ağırlığı, serum albümin, total lenfosit dağılımı ve immünolojik fonksiyonun düştüğünü fakat tüm operasyon öncesi klinikopatolojik bulgular arasında özofageal karsinomali hastaların prognozunu etkileyen en önemli faktörün klinik TNM evrelemesi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Németh ve arkadaşları (2005) yayınladıkları mini derlemede prognozu etkileyen faktörleri değerlendirmişler, bu derlemede Eibond ve arkadaşlarının 152 hastada retrospektif araştırmasına göre ileri evredeki hastalarda toplam yaşam ömrünün erken evredeki hastalardan çok daha az olduğunu rapor etmişlerdir.

Brookes ve arkadaşları (1985) primer yassı epitel hücre karsinomuna sahip, tedavi öncesi, 114 baş boyun kanserli hastada beslenme durumu üzerine yaptıkları prospektif çalışmada beslenme durumunun yaşam ömrü açısından prognostik değerini araştırdılar. Yaşam ömrünü yeterli beslenen hastalarda (2 yıllık yaşam ömrü %57,5), gıda yetmezliği olan hastalardan (2 yıllık yaşam ömrü %7,5) oldukça yüksek buldular. Araştırmanın sonucu beslenme yetersizliğinin baş boyun kanserlerinde önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir.

Tüm bu çalışmaların aksini savunan tartışmalar da vardır. Benjamin (1989) serum albümin üretiminin düzenlenmesinde beslenme bozukluğunun önemli bir faktör olmasına rağmen inflamasyon, enfeksiyon, hepatik hastalık, böbrek hastalığı gibi nutrisyonel olmayan çeşitli faktörlerden etkilendiği için akut faz cevabı ve metabolik stresli bir çok hastada tek başına beslenme durumunu gösteren bir parametre

olamayacağını savunur. Aynı ayrı yaptıkları çalışmalarda Gray (1990) ve Klein (1990) anoreksiya nervoza vakalarında aşırı kilo kaybı olduğunu fakat serum albümin seviyesinin değişmediğini, gıda desteğinin ise serum albümin seviyesini yükseltmede yetersiz kaldığını ileri sürmektedirler.

Bizim yaptığımız bu çalışmada her hasta için hastalığın o andaki klinik evresi ile serum albümin düzeyi karşılaştırıldı. Buna göre; Evre I(ortalama 3,9 mg/dl) ve evre II'deki (ortalama 3,7 mg/dl) hastalarda serum albümin seviyesi normal olarak ölçülmüş olup; evre III'te düşük (ortalama 3,45 mg/dl), evre IV'te daha da düşük (ortalama, 2,8 mg/dl) olduğu kaydedildi. Evre I'de en yüksek serum albümin düzeylerine rastlanırken evre IV'e doğru gittikçe azalan istatistiksel olarak anlamlı serum seviyeleri gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalığın klinik evresi ilerledikçe serum albümin seviyesinin azaldığı gözlenmiş olup Lien'in çalışmasının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Cengiz ve arkadaşları (2006) 99 kolorektal kanserli hastada yaptıkları retrospektif çalışmada o andaki tümör boyutuyla serum albümin seviyesi arasındaki korelasyonu araştırmışlar, düşük serum albüminine sahip hastalarda normal olanlara göre ölüm riskinin 2,8 kat arttığı görmüşlerdir. Cengiz ve arkadaşları ileri evre (Evre III- Evre IV) kolorektal kanserli hastalarda Serum albümin seviyesinin azaldığını ileri sürmüşler ve ileri evrede (Evre III- Evre IV) düşük serum albümin seviyesine sahip hasta sayısının erken evreye göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamıza dahil edilen baş boyun kanserli hastaların erken (Evre I- Evre II) ve ileri evre (Evre III- Evre IV) olarak iki gruba ayrılarak serum albümin seviyeleri değerlendirildi. Buna göre erken evredeki hastalarda serum albümin seviyesi ortalama 3,8 mg/dl (en düşük 2,9 mg/dl, en yüksek 4,6 mg/dl) olarak normal bulunurken; ileri evrede bu oran 3,2 mg/dl'ye (en düşük 1,8 mg/dl, en yüksek 4,6 mg/dl) gerileyerek düşük bulunmuştur. Bir başka açıdan baktığımızda erken evredeki hastaların %22,2'sinde ileri evredeki hastaların %76,1'inde serum albümin seviyesi normalden düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçları literatür sonuçlarını desteklemektedir.

Kanserli hastalarda protein metabolizmasında değişiklikler meydana geldiği yaygın olarak kabul gören bir kanıdır. Bu değişimler tüm vücut proteininin yıkımında artış, kas kaybıyla sonuçlanan iskeletsel kas yıkımında artış ve sentezlenmesinde azalmayla beraber, artmış protein sentezi ve artmış protein yıkımını içerir (van-Bokhorst, 2005).

Çalışmamızda hastalığın o andaki klinik evresi ile total protein seviyeleri (normal sınırlar; 6,1-7,9 g/dl) karşılaştırıldığında; evre I'de 21 hastada seviyesi 5,9-8,6 g/dl arasında değişirken, ortalama 7 g/dl (normal) olarak ölçülmüş. Evre II'deki 33 hastada en düşük 5 en yüksek 7,9 g/dl, ortalama 6,7 g/dl (normal) olarak ölçülmüş. Evre III'te 50 hastada 4,6 g/dl en düşük, 8,7 g/dl en yüksek, ortalama 7 g/dl (normal) iken evre IV'te 59 hastada en düşük 3,3 g/dl, en yüksek 7,8 g/dl ortalama, 6,4 g/dl (normal) olarak kaydedilmiştir. Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testine göre sadece evre I ile evre II, evre II ile evre III arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$) evre I ile evre III, evre I ile evre IV, evre II ile evre IV ve evre III ile evre IV arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) saptandı.

Evre gruplarına göre total protein seviyeleri kıyaslandığında erken evrede total protein seviyesi en düşük 5 mg/dl, en yüksek 8,6 mg/dl, ortalama 6,9 mg/dl olarak ölçülmüş ileri evrede ise en düşük 3,3 mg/dl, en yüksek 8,7 mg/dl, ortalama 6,7 mg/dl olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta da total protein seviyesi normal değerlerde olmakla beraber ileri evrede erken evreye göre daha düşük bulunmuş fakat bu farklılık Mann-Withney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 3.6). Hastalığın ileri evrelerinde (evre 3, evre 4) total protein seviyesi düşmekte ve bu da van-Bokhorst'ün makalesiyle uygunluk göstermektedir.

Birçok çalışmada beslenme yetersizliğinin immün sistem yetersizliğine sebep olduğu ortaya konulmuştur. Lewis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hipoalbumineminin kötü bir prognoza sebep olan hücrel immünite hasarına yol açtığını ileri sürdüler (Lien et al., 2004). Baş boyun kanserli hastalarda beslenme bozukluğu iskeletsel kas ve lipid tüketiminin önemli bir kısmından sorumludur ki bu

da immün yetmezlik yaratabilir. Onkolojik tedaviyle beraber bu hastaların enerji depoları daha da azalır (Hammerlid et. al., 1998). İmmün yetmezliğin morbidite ve mortalitenin tam olarak belirlenmesinde kilit rol oynadığı WHO tarafından da onaylanmıştır (WHO 2002, Lukito et. al. 2004). Total lenfosit sayısı visseral protein durumunun dolayısıyla beslenme durumunun bir ölçüsü olarak kullanılır (Marcen et al., 1997, Tarng et al., 1998).

Ateş ve arkadaşları (2004) periton diyalizi gören 73 hastanın beslenme ve immünolojik durumunu değerlendirmek için total lenfosit sayısı ile biyokimyasal parametreleri karşılaştırmışlar ve periton diyalizi gören hastalarda total lenfosit sayısının beslenme durumunu göstermede serum albümini kadar iyi olmadığı sonucuna varmışlardır.

Grzegorzewska ve Leander (2005) 55 stabil üremik hastada yaptıkları çalışmada total lenfosit sayısı ile diyet alım parametreleri ve beslenme durumunu değerlendirmişler, periton diyalizi gören hastalarda total lenfosit sayısının beslenme durumunu belirlemede yararlı bir parametre olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Bizim çalışmamızda hastalığın o andaki klinik evresi ile total lenfosit sayısı karşılaştırıldığında (normal sınırlar;1300-3500 μ L); evre I'de 21 hastada total lenfosit sayısı en düşük 1110 μ L bulunurken, en yüksek 4480 μ L, ortalama 2200 μ L (normal) olarak ölçülmüştür. Evre II'deki 33 hastada en düşük 900 μ L en yüksek 3130 μ L, ortalama 1980 μ L (normal) olarak ölçülmüştür. Evre III'te 50 hastada 230-3450 μ L arasında değişen total lenfosit sayısı, ortalama 1390 μ L (normal alt sınır) olarak ölçülmüştür. Evre IV'te 59 hastada en düşük 100 μ L, en yüksek 3210 μ L, ortalama, 1300 μ L (normal alt sınır) olarak kaydedilmiştir. Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testine göre evre I ile evre II, evre III ile evre IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$) evre I ile evre III, evre I ile evre IV, evre II ile evre III ve evre II ile evre IV arasında evre ilerledikçe azalan bir korelasyon bulunmuştur, bu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 3.7).

Evre gruplarına göre total lenfosit sayısı karşılaştırıldığında erken evrede total lenfosit sayısı en düşük 900 μ L, en yüksek 4480 μ L, ortalama 2005 μ L bulunmuş, ileri evrede bu değerler en düşük 100 μ L, en yüksek 3450 μ L, ortalama 1330 μ L olarak değişmiştir. Buna göre; ileri evrede total lenfosit sayısının düştüğü ancak yine de normal sınırlarda alt sınıra yakın olduğu görülmüş olup veriler Mann-Withney U testi ile değerlendirildiğinde bu farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 3.8).

Bu çalışmanın sonucuna dayanarak baş boyun kanserli hastalarda klinik evre ilerledikçe total lenfosit sayısının düştüğü gözlenmiş olup vücudun farklı bölgelerindeki tümörler üzerinde yapılan benzer çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Baş boyun kanserli hastalarda ilerleyen evreyle beraber prognozun da kötüleşeceği düşünülecek olursa bu çalışmada ileri evre baş boyun kanserli hastalarda serum albümin seviyesinin erken evre tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü tesbit edildi. Bu durum gelişebilecek bir beslenme bozukluğunun habercisi olabilir. Aynı zamanda, prognoz tahmininde de yardımcı bir kriter olarak kullanılabilir.

İleri evre baş boyun kanserli çok sayıda hastada, total protein seviyesi normalin alt sınırının altına düşmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre baş boyun kanserli hastalarda total protein seviyesi serum albümin seviyesi ile beraber beslenme bozukluğu riskinin olup olmadığını gösterebilir. Dolayısıyla serum albümini seviyesi ile birlikte hastaların prognoz tahmininde de rol oynayabilir.

İleri evre baş boyun kanserli hastalarda total lenfosit sayısı kısmen azalmış olmakla beraber bu azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Total lenfosit sayısının beslenme durumu hakkında fikir verebileceği, fakat serum albümini kadar güvenilir olmadığı düşünülmektedir.

Kolay ve ucuz biyokimyasal parametreler olduğu için serum albümin ve total protein seviyesi ile total lenfosit sayısının ölçümü, bu hasta grubunun tedavi planlaması ve takibinde rehber olarak kullanılabilir.

Elde ettiğimiz sonuçların daha geniş hasta gruplarını içeren ve diğer serum belirteçlerini kullanan çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

ÖZET

Baş Boyun Kanserlerinde Serum Albümin Seviyelerinin Analizi

Kanser hastaları hem hastalığın kendisinden hem de tedavisinden dolayı genellikle iştah, kilo ve enerji kaybederler. Vücudun tümöre metabolik/inflamatuvar cevabı da kilo ve enerji kaybına sebep olur. Bu hastalarda malnutrisyon sıklıkla görülür ve bu da hastanın prognozunu kötü yönde etkiler.

Bu çalışmada; histolojik olarak baş boyun kanseri tanısı almış hastaların o andaki evreleri ile serum albümin seviyeleri arasındaki korelasyon retrospektif olarak araştırıldı. Bu hastalarda, ilerleyen evrelerle prognozun ilişkisinde albüminin azalmasına sebep olabilecek faktörler ekarte edildikten sonra hastalığın lokalizasyonu ve alınan tedaviler itibarıyla nutrisyonun bozulması nedeniyle albümineminin nutrisyonel değerlendirmede bir gösterge olup olamayacağı değerlendirildi.

Hastaların polikliniğe başvuru esnasında saptanan evresi ile bu tarihte nutrisyonel durumu belirlemeye yardımcı serum albümin seviyesi, total protein seviyesi, total lenfosit sayısı gibi klinikopatolojik değerler ile bu değerlerin kanser dışında etkilenebilecekleri durumların varlığını ekarte edebilmek için aynı anda ölçülmüş olan kreatinin, AST (SGOT), ALT (SGPT), hemoglobin (Hg), hematokrit (Htc), lökosit (WBC), değerleri kaydedildi.

Tümörün büyüklüğü, etkilenen lenf nodülü sayısı, metastaz durumuna göre hastalığın o andaki klinik evresi belirlendi. Hastalar önce o andaki klinik evrelerine göre dört

gruba ayrıldı. Bunun yanı sıra hastalar erken evre (evre I+II) ile ileri evre (evre III+IV) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar primer kanserin lokalizasyonuna göre de beş grupta değerlendirildi. Her evrede ölçülmüş olan klinikopatolojik değerlerin evrenin ilerlemesiyle uğradığı değişim ile aynı değerlerin erken evre ile ileri evrelerdeki değişimleri incelendi. Buna ilaveten hastaların aldıkları tanılara göre de aynı parametrelerin değişimi değerlendirildi.

Elde edilen tüm veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Kruskal-Wallis Çoklu Karşılaştırma Testi, Mann-Withney U Testi ve Ki-kare testi uygulandı.

İleri evre baş boyun kanserli hastalarda serum albümin seviyesinin erken evreye göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü tesbit edildi.

Anahtar kelimeler: Baş boyun kanserleri, beslenme bozukluğu, prognoz, serum albümin seviyesi, TNM evresi.

SUMMARY

Analysis of Serum Albumin Levels in Head and Neck Cancers

Patients with cancer, due either to the disease itself or its treatment, often lose appetite, weight and energy. The body's metabolic/inflammatory response to tumor also causes weight and energy loss. Malnutrition in these patients becomes common and this worsens prognosis of the patient.

In this study; the correlation between stage at presentation and serum albumin levels of patients diagnosed as head and neck cancer, investigated retrospectively. After excluded factors that decreasing serum albumin levels in this patients, whether hypoalbuminemia became a marker of nutritional status evaluated in the relationship of advance stages and prognosis.

Stage at presentation and clinicopathologic parameters as serum albumin level, totally protein level, totally lymphocyte count which help to determine nutritional status reported simultaneously. To exclude factors affecting these parameters except cancer as Crea, AST(SGOT), ALT (SGPT), Hg, Htc, WBC measurements also recorded concurrently.

The clinical stage of illness at presentation was determined according to tumor size, number of affected lymph nodes, metastatic status. Patients separated into four groups primary according to their clinical TNM stages then into two groups as early (stage 1+2) and advance (stage 3+4) stages. Patients also gathered into five groups according to the primer localisation of cancer. Reported clinicopathologic findings

related to stage at presentation compared with each other at every clinic TNM stage individually. The alterations for same parameters correlated with at early and advance stage and with diagnosis groups also.

All data were evaluated at Department of Bio-Statistic University of Ankara. Cruscal-Wallis Multi-variate Analysis, Mann-Withney-U Tests, Chi-Square Tests were used as statistic analysis.

Serum albumin level was significantly lower statistically at advance stage of head and neck cancer patients.

Key words: Head and neck cancer, malnutrition, prognosis, sALB, TNM stage.

KAYNAKLAR

- ALPER, E., AKINCIOĞLU, Ç. (2003). Baş Boyun Kanserlelerinde Nükleer Tıp. *Baş Boyun Kanserleri*'nde. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 7. Bölüm, s.: 99.
- American Joint Committee on Cancer. (2002). *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer.
- ARCHAS, F. (2001). The meaning of hypoalbuminemia in clinical practise. *Clin Nutr*, **20**:265-269.
- ATEŞ, K., ATEŞ, A., KUTLAY, S., NERGİZOĞLU, G., KARATAN, O. (2004). Total lymphocyte count in peripheral blood of peritoneal dialysis patients: relationship to clinical parameters and outcome. *J Nephrol*, **17**:246-252.
- BADEN, E. (1987). Prevention of cancer of oral cavity and pharynx. *CA Cancer J Clin*, **37**: 49-62.
- BASSET, M.R., DOBIE, R.A. (1983). Pattern of nutritional deficiency in head and neck cancer. *Otol Head Neck Surg*, **91**:119-125.
- BAŞERER, N. (2003). Oral kavite kanserleri. *Baş Boyun Kanserleri*. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 13. Bölüm, s.:237.
- BENJAMIN, D.R. (1989). Laboratory tests and nutritional assessment. Protein-energy status. *Pediatr Clin North Am*, **36**: 139-61.
- BİLGEL, N. (2003). Baş boyun kanserlerinin epidemiyolojisi. *Baş Boyun Kanserleri*. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 3. Bölüm, s.:33, 34.
- BLOT, W.J., LI, J.Y., TAYLOR, P.R., GUO, W., DAWSEY, S., WANG, G.Q., YANG, C.S., ZHENG, S.F., GAIL, M., LI, G.Y. (1993). Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*, **85**:1801-1802.

BOSETTI, C., GALLUS, S., FRANCESCHI, S., LEVI, F., BERTUZZI, M., NEGRI, E., TALAMINI, R., VECCHIA, C. (2002). Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer*, **87**: 516-518.

BRAY, F., SANKILA, R., FERLAY, J., PARKIN, D.M. (2002): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*, **38**: 99-166.

BROOKES, G.B. (1985). Nutritional status—a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **93**: 69-74.

BRUUN, L.I., BOSAEUS, I., BERGSTRAD, I., NYGAARD, K. (1999). Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin Nutr*, **18**: 141-147.

CALCATERRA C.T., JUILLARD, G.J.F., BLACKWELL, K.E. (2001). Oral cavity and oropharynx. In *Cancer Treatment*, Ed.: C.M. Haskell; with 168 Contributors-5th ed.: Saunders Company, p.: 1004, 1005, 1010, 1014, 1015, 1017,1018, 1020, 1021, 1029.

CANN CI, FRIED MP, ROTHMAN KJ. (1985). Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*, **18**: 367-388.

CAWSON, R.A., ODELL, E.W. (2000). Essentials of Oral Pathology and Medicine. Churchill Livingstone an imprint of Harcourt Publishers Limited. Chapter 16, Oral premalignancy, p.:216, 218,219,222.

CENGİZ, O., KOÇER, B., SÜRMELİ, S., SANTICKY, M.J., SORAN, A. (2006). Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? *Med Sci Monit*, **12**:CR1-CR8.

CHIESA, F., TRADAT, N., MARAZA, M. (1992). Prevention of local relapses and new localisations of oral leukoplakias with the syntetic retinoid fenretinide (4-HPR). Preliminary results. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, **28**:97-102.

CLAYMAN, G.L., LIPPMAN, S.M., LARAMORE, G.E. (2000). Neoplasms of the head and neck. In: *Cancer medicine*, Eds.: Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei. 5th ed, London; BC Decker Inc., p.:1173.

CRAVO, M.L., GLO'RIA, L., CLARO, I. (2000). Metabolic responses to tumour disease and progression: tumour–host interaction. *Clin Nutr*, **19**: 459-465.

DECKER, J., GOLDSTEIN, J.C. (1982). Risk factors in head and neck cancer. *N Eng J Med*, **306**:1151-1155.

DEITEL, M., TO, T.B. (1987). Major intestinal complications of radiotherapy. Management and nutrition. *Arch Surg*, **122**:1421-1424.

DÖBRÖSSY, L. (2005). Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer and Metastasis Reviews*, **24**:9-17.

DUDRICK, S.J., O'DONNELL, J.J., WEINMANN-WINKLER, S. (1987). Nutritional management of head and neck tumor patients. In: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*, Eds: S.J. Thawley, W.R. Panje, J.G. Batsakis, Vol:1, Philadelphia, PA; Saunders Company, p.:14-24.

EILBER, F.R. (2001). Principals of cancer surgery. In *Cancer Treatment*, Ed.: C.M. Haskell; with 168 Contributors-5th ed.: Saunders Company, p.:47-50.

ENGİN, K., ÖZKAN, L. (2003). Baş Boyun Kanserlerinin Toplumsal Önemi. *Baş Boyun Kanserleri*. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 1. Bölüm, s.:4-6.

ENGİN, K., ÖZKAN, L. (2003). Baş Boyun Kanserlerinin Toplumsal Önemi. *Baş Boyun Kanserleri*. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 3. Bölüm, s.: 39, 42, 43.

ERKAL, H.S., MENDENHALL, W.M., AMDUR, R.J., VILLARET, D.B., STRINGER S.P. (2001). Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol*; **19**:1358.

FALCONER, J.S., FEARON, K.C., ROSS, J.A., ELTON, R., WIGMORE, S.J., GARDEN, O.J., CARTER, D.J. (1995). Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*, **75**:2077-2082.

FEARON, K., BARBER, M., MOSES, A.G. (2001). The cancer cachexia syndrome. *Surg Oncol Clin North Am*, **10**:109-126.

FISHER, B. (1993). The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res*, **52**:2371-2383.

FUHRMAN, M.P. (2002). The albumin-nutrition connection: Separating myth from fact. *Nutrition*, **18**:199-200.

FUHRMAN, M.P., CHARNEY, P., MUELLER, C. (2004). Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*, **104**:1258-1264.

GAREWAL, H.S., MEYSKENS, F.L. JR., KILLEN, D. (1990). Response of oral leukoplakia to beta-carotene. *J Clin Oncol*, **8**:1715-1720.

GIARDIELLO, F.M., HAMILTON, S.R., KRUSH, A.J. (1993). Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, **328**:1313-1316.

GILLISON, M.L., FORASTIERE, A.A. (2001). Chemotherapy of head and neck cancer. In *Cancer Treatment*, Ed.: C.M. Haskell; with 168 Contributors-5th ed.: Saunders Company, p.:1037.

GOODMAN, G.E. (1992). The clinical evaluation of cancer chemoprevention agents: defining and contrasting phase I, II and III objectives. *Cancer Res*, **52**: 2752-2757.

GRAY, G.E., MEGUID, M.M. (1990). The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology*, **99**:1845-1851.

GROSVENOR, M., BULCAVAGE, L., CHLEBOWSKI, R.(1989). Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer*, **63**:330-334.

GRZEGORZEWSKA, A.E., LEANDER, M. (2005). Total lymphocyte count and subpopulation lymphocyte counts in relation dietary intake and nutritional status of peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*, **21**:35-40.

GUO, C.B., MA, D.Q., ZHANG, K.H. (1994). Applicability of the general nutritional status score to patients with oral and maxillofacial malignancies. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **23**:167-169.

GUO, C.B., MA, D.Q., ZHANG, K.H. (1994). Nutritional status of patients with oral and maxillofacial malignancies. *J Oral Maxillofac Surg*, **52**:559-562.

GUPTA, R., IHMAIDAT, H. (2003). Nutritional effect of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *EJSO*, **29**: 634-643.

GÜNHAN, Ö. Oral ve Maksillofasiyal Patoloji. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2001, 1. Baskı, s.:65, 89-92.

HAMMERLID, E., WIRBLAD, B., SANDIN, C., MERCKE, C., EDSTRÖM, S., KAASA, S., SULLIVAN, M., WESTIN, T. (1998). Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck*, **20**:540-548.

HANAN, K., SCHEELE, L. (1991). Albumin vs. weight as a predictor of nutritional status and pressure ulcer development. *Osteotomy/wound manage*, **33**:22-27.

HARVEY, K.B., MOLDAWER, L.L., BISTRAN, B.R., BLACKBURN, G.L. (1981). Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. *Am J Clin Nutr*, **34**:2013-2022.

HASKELL, C.M., GIRMAN, T.L. (2001). Nutrition. In *Cancer Treatment*, Ed.: C.M. Haskell; with 168 Contributors-5th ed.: Saunders Company, p.: 354, 355.

HERRERO, R., CASTELLSAGUÉ, X., PAWLITA, M., LISSOWSKA, J., KEE, F., BALARAM, P., RAJKUMAR, T., SRIDHAR, H., ROSE, B., PINTOS, J., FERNÁNDEZ, L., IDRIS, A., SÁNCHEZ, M.J., NIETO, A., TALAMINI, R., TAVANI, A., BOSCH, F.X., REIDEL, U., SNIJDERS, P.J.F., MEIJER, C.J.L.M., VISCIDI, R., MUÑOZ, N., FRANCESCHI, S. (2003). For the IARC Multicenter Oral Cancer Study Group: Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for research on cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*, **95**:1772-1783.

HERRMANN, F.R., SAFRAN, C., LEVKOFF, S.E., MINAKER, K.L. (1992). Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med*, **150**:125-130.

HEYS, S.D., KLAUS, W.J.W. (2001). Targeted nutrition in the critically ill: A therapeutic modality for the New Millenium? *Nutrition*, **17**: 57-58.

HIZALAN, İ., COŞKUN, H. (2003). Larenks Kanseri. *Baş Boyun Kanseri*. Ed.: K. Engin, L. Erişen Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 17. Bölüm, s.:345.

HOMANN, N., TILLONEN, J., RINTAMAKI, H., SALASPURO, M., LINDQVIST, C., MEURMAN, J.H. (2001). Poor dental status increases acetaldehyde-production from saliva: A possible link to increased oral cancer risk in heavy drinkers. *Oral Oncol*, **37**:153-158.

HONG, W.K., LIPPMAN, S.M., ITRI, L.M. (1990). Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, **323**:795-801.

HOŞAL, Ş. (2003). Tükrük Bezi Kanseri. *Baş Boyun Kanseri*. Ed.: K. Engin, L. Erişen Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 18. Bölüm, s.:411.

HUSSAIN, M., KISH, J.A., CRANE, L., UWAYDA, A., CUMMINGS, G., ENSLEY, J.F., TAPAZOĞLU, E., AL-SARRAF, M. (1991). The role of infection in the morbidity and mortality of patients with head and neck cancer undergoing multimodality treatment. *Cancer*, **67**:716-721.

IKEDA, M., NATSUGOE, S., UENO, S., BABA, M., AIKOU, T. (2003). Significant host and tumor related factors for predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg*, **238**:197-202.

JEEJEEBHOY, K.N. (1998). Nutritional assesment. *Gastroenterol Clin Nort Am*, **27**: 347-369.

JEMAL, A., MURRAY, T., SAMUELS, A., GHAFOR, A., WARD, E., THUN, M.J. (2003). Cancer satatistics. *CA Cancer J Clin*, **53**:5-26.

JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J., SMIGAL, C., THUN, M.J. (2006). Cancer satatistics. *CA Cancer J Clin*, **56**:106-130.

JOHNSON, A.M. (1999). Low levels of plasma proteins: Malnutrition or inflammation? *Clin Chem Lab Med*, **37**:91-96.

KADEMANI, D., BELL, B., HOMER, L. (2005). Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: The influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg*, **63**:1599-1605.

KAPRAN, Y., ASLAN, G. (2003). Oral Kavite Kanserleri. *Baş Boyun Kanserleri*'nde. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 13. Bölüm, s.: 244.

KLEIN, S. (1990). The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology*, **99**:1845-1846.

KURT E. (2004). Baş boyun kanserleri. *Klinik onkoloji el kitabı*. Ed.: O. Manavoğlu. Palme Yayıncılık, s.: 135-137, 139, 150, 152, 154.

KÜFFER, R., LOMBARDI, T. (2002). Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol*, **38**:125-130.

LEES, J. (1999). Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Europe J Cancer Care*, **8**:133-136.

LEITE, H.P., FISBERG, M., CARVALHO, W.B., CARVALHO, A.C. (2005). Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition*, **21**:553-558.

LIEN, Y.C., HSIEH, C.C., WU, Y.C., HSU, H.S., HSU, W.S., WANG, L.S., HUANG, M.H., HUANG, B.S. (2004). Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg*, **8**:1041-1048.

LINN, B.S., ROBINSON, D.S., KLIMAS, N.G. (1989). Effect of age and nutritional status on surgical outcomes in head and neck cancer. *Ann Surg*, **207**:267-273.

LIPPMAN, S.M., BATSAKIS, J.G., TOTH, B.B. et al (1993). Comparison of low-dose isotretinoin with beta-carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med*, **328**:15-20.

LOPEZ, M.J., TEHRANI, H.Y. (2001). Nutrition and the cancer patient. In: Lenhard, R.E., Osteen, R.T., Gansler, T. The American Cancer Society's Clinical Oncology. American Cancer Society, Chapter 34, p.:814.

LOWITZ, B.B., CASCIATO, D.A. (2004). Principles of Oncology. Head and neck cancers. In: *Manual of Clinical Oncology*, Ed.: C.A. Casciato. Lippincott Williams and Wilkins, p.:3-6).

LUKITO, W., WATTANAPENPAIBOON, N., SAVIGE, G.S., HUTCHINSON, P., WAHLQVIST, M.L. (2004). Nutritional indicators, peripheral blood lymphocyte subsets and survival in an institutionalised elderly population. *Asia Pasific J Clin Nutr*, **13**:107-112.

MARCEN, R., TERUEL, J.L., de la CAL, M.A., GAMEZ, C. (1997). The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable hemodialysis patients. Spanish cooperative study of nutrition in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, **12**:2324-2331.

MATTHEWS, T.W., LAMPE, H.B., DRAGOSZ, K. (1995). Nutritional status in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol*, **24**:87-91.

MAYNE, S.T., LIPPMAN, S.M. (2001). Retinoids, carotenoids, and micronutrients. In: *Cancer: Principles & Practise Of Oncology*. Ed.: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. 6th ed, Philadelphia: JB Lippincott, Chapter 23, Section 3, p.:575-589.

McWHIRTER, J.P., PENNINGTON, C.R. (1994). Incidence recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J*, **308**:945-948.

MEARS, E. (1996). Outcomes continuous process improvement of a nutritional care programme incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition*, **12**:479-484.

MENDENHALL, W.M., PARSONS, J.T., STRINGER, S.P., CASSISI, N.J., MILLION, R.R. (1990). The role of radiation therapy in laryngeal cancer. *CA Cancer J Clin*, **40**:150-165.

MENDENHALL, W.M., RIGGS, C.E. Jr., CASSISI, N.J. (2005). Treatment of Head and Neck Cancers. In: *Cancer; Principals ad Practice of Oncology*, Eds.: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg with 355 contributing authors. Lippincot Williams and Wilkins, p.:662,663,665,666,669,670,672.

MEYSKENS, F.L. JR. (2001). Principals of Cancer Prevention. In *Cancer Treatment*, Ed.: C.M. Haskell; with 168 Contributors-5th ed.: Saunders Company, p.:37-40.

MEYSKENS, F.L. JR., GERNER, E.W., EMERSON, S., ET AL. (1998). Effect of alphadifluoromethylornithine on rectal mucosal levels of polyamines in a randomized, double-blinded trial for colon cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*, **90**:1212-1218.

MOWE, M., BOHMER, T. (1991). The prevalence of undiagnosed protein-calori undernutrition in a population of hospitalized elderly patients. *JAGS*, **39**:1089-1092.

MUNRO, A.J. (2002). Chemotherapy for head and neck cancer. In: *Oxford textbook of oncology*. Eds.: R.L. Souhami, I. Tannock, P. Hohenberger. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc., p.:1345.

NÉMETH, Z.S., VELICH, N., BOGDAN, S., UJPÁL, M., SZABÓ, G., SUBA, Z.S. (2005). The prognostic role of clinical, morphological and molecular markers in oral squamous cell tumors, minireview. *Neoplasma*, **52**:95-102.

NATSUGOE, S., YOSHINAKA, H., SHIMADA, M., SAKAMOTO, F., MORINAGA, T., NAKANO, S., KUSANO, C., BABA, M., TAKAO, S., AIKOU, T. (2001). Number of lymph node metastases determined by presurgical ultrasound

and endoscopic ultrasound is related to prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg*, **234**:613-618.

NAZOE, T., SAEKI, H., SUGIMACHI, K. (2001). Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg*, **182**:197-201.

PARKER, R.G., RICE, D.H., CASCIATO, D.A. (2004). Head and neck cancers. In: *Manual of Clinical Oncology*, Ed.: C.A. Casciato. Lippincott Williams and Wilkins, p.:143-145, 147, 159.

PARKIN, D.M., PISANI, P., FERLAY, J. (1993). Estimates of the worldwide incidence of eighteen major concerns in 1985. *Int J Cancer*, **54**:594-606.

PASTORINO, U., INFANTE, M., MAIOLI, M. (1993). Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol*, **11**:1216-1222.

PEDERSEN, H., HANSEN, H.S., CEDERQVIST, C., LOBER, J. (1982). The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of esophageal cancer. *Acta Chir Scand*, **148**:363-366.

PHILIPS, A., SHAPER, A.G., WHINCUP, P.H. (1989). Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet*, **2**:1434-1436.

Prealbumin in Nutritional Care Consensus Group, (1995). Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: Standard of care. *Nutrition*, **11**:169-171.

RAFERRITY, M.A., FENTON, J.E., JONES, A.S. (2001). The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol*, **26**:442-446.

RAVASCO, P., MONTEIRO, G.I., MARQUES, V.P., CAMILO, M.E. (2003). Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol*, **15**:443-450.

RAVASCO, P. (2004). Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Rec Adv Res Updates*, **5**:5-13.

RAVASCO, P., MONTEIRO-GRILLO, I., VIDAL, P.M., CAMILO, M.E. (2005). Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized, controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*, **27**:659-668.

REILLY, J.J. (1990). Does nutrition management benefit the head and neck cancer patient? *Oncology*, **4**:105-115.

RHEE, J.C., KHURI, F.R., SHIN, D.M. (2004). Advances in chemoprevention of head and neck cancer. *The oncologist*, **9**:302-311.

ROBBINS, K.T., FAVROT, S., HANA, D., COLE, R. (1990). Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. *Head Neck*, **12**:143-148.

SAKO, K., LORE', J.M., KAUFMAN, S., RAZACK, M.S., BAKAMJIAN, V., REESE, P.(1981). Parenteral hyperalimentation in surgical patients with head and neck cancer: a randomized study. *J Surg Oncol*, **16**:391-402.

SANCHEZ, M.J., MARTINEZ, C., NIETO, A., CASTELLSAGUE, X., QUINTANA, M.J., BOSCH, F.X., MUNOZ, N., HERRERO, R., FRANCESCHI, S. (2003). Oral and oropharyngeal cancer in Spain: Influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev*, **12**:49-56.

SCHANTZ SP, HARRISON LB, FORASTIERE AA. (2001). Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: *Cancer: principles and practice of oncology*. Eds.: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.:797.

SCHWARTZ, S.M., DALING, J.R., DOODY D.R., WIPF, G.C., CARTER, J.J., MADELINE, M.M., MAO, E.J., FITZGIBBONS, E.D., HUANG, S., BECKMANN, A.M., MCDUGALL, J.K., GALLOWAY, D.A. (1998). Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst*, **90**:1626-1636.

SCULLY, C. (2001). Handbook of Oral Disease, Diagnosis and Management. Martin Dunitz Ltd., revised edition, p.:127,168,175.

SHAHA, A.R., PATEL, S., SHAHA, D., HARRISON, L.B. (2001). Head and neck cancer. In: *The American Cancer Society's Clinical Oncology*. American Cancer Society, Eds.: R.E. Lenhard, R.T. Osteen, T. Gansler.: The American Cancer Society, Inc. Atlanta, Georgia: Chapter 12, p.:297-299, 302-304, 310, 311, 315, 316, 319,320,326.

SIROTT, M.N., BAJORIN, D.F., WONG, G.Y., TAO, Y., CHAPMAN, P.B., TEMPLETON, M.A., HOUGHTON, A.N. (1993). Prognostic factors for patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer*, **72**:3091-3098.

- SMITH, J.S. (2005). Nutritional support. In: *Cancer; Principles and Practice of Oncology*, Eds.: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg with 355 contributing authors. Lippincott Williams and Wilkins, p.: 2649, 2650, 2652.
- SUGERMAN, P.B., SAVAGE, N.W. (2002). Oral cancer in Australia:1983-1996. *Aust Dent J*, **47**:45-56.
- SAYARATH, V.G. (1993). Nutrition screening for malnutrition: Potential economic impact at a community hospital. *J Am Diet Assoc*, **93**:1440-1442.
- TARNG, D.C., HUANG, T.P., DOONG, T.I. (1998). Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance hemodialysis after correction of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, **78**:253-259.
- TEFLER, N.R., MOY, R.L. (1993). Drug and nutrient aspects of wound healing. *Dermatol Clin*, **11**:729-737.
- THORSDOTTIR, I., GUNNARSDOTTIR, I., ERICKSEN, B. (2001). Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Diet Assoc*, **101**:648-654.
- TUYNIS, A.J., ESTEVE, J., RAYMOND, L., BERRINO, F., BENHAMOU, E., BLANCHET, F., BOFFETA, P., CROSIGNANI, P., DEL MORAL, A., LEHMANN. (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International case control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navara (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer*, **41**:483-491.
- ÜNÜR, M., ONUR, Ö.D. (2003). Oral prekanseröz lezyonlar. *Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi'nde Ed.*: M. Ünür, Ö.D. Onur. Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti. 10. Bölüm, s.:75,78,81-83.
- VAN BOKHORST, M.A.E., VAN LEEUWEN, P.A.M., SAUERWEIN, H.P., KUIK, D.J., SNOW, G.B., QUAK, J.J. (1997). Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*, **19**: 419-425.
- VAN BOKHORST, M.A.E., VAN LEEUWEN, P.A.M., KUIK, D.J., KLOP, W.M.C., SAUERWEIN, H.P., SNOW, G.B., QUAK, J.J. (1999). The impact of nutritional status on the prognosis of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*, **86**:519-527.

- VAN-BOKHORST, M.A.E. (2005). Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Europ J Oncol Nurs*, 9:74-83.
- VECCHIA, L., TAVANI, A., FRANCESCHI, S., LEVI, F., CORRAO, G., NEGRI, E., (1997). Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*, 33:302-312.
- VIKRAM, B., STRONG, E.W., SHAH, J.P., SPIRO, R. (1984). Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*, 6:730-733.
- WAKE, M. (1993). The urban/rural divide in head and neck cancer-the effect of atmospheric pollution. *Otolaryngol*, 18:298-302.
- WEISBURGER, J.H., (1991). Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants and carotenoids. *Am J Clin Nutr*, 53:226-237.
- WESTIN, T., AHLBOM, E., JOHANSSON, E., SANDSTRÖM, B., KARLBERG, I., EDSTRÖM, S. (1989). Circulating levels of selenium and zinc in relation to nutritional status in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 115:1079-1082.
- WILLET, W.C., STAMPFER, M.J., COLDITZ, G.A., ROSNER, B.A., HENNEKENS, C.H., SPEIZER, F.H. (1987). Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 316:22-28.
- WIN, D.M. (1995). Diet and nutrition in the etiology of oral cancer. *Am J Clin Nutr*, 61:437-445.
- WOOD, R.M., LANDER, V.L., MOSBY, E.L., HIATT, W.R. (1989). Nutrition and the head and neck cancer patient. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 68:391-395.
- World Health Organisation (WHO) Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions: An aid to studies an oral precancer. (1978). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 46:518-539.
- World Health Organisation (WHO). (2002). Scaling up to response to infectious diseases: a way out of poverty, Geneva. Erişim: <http://www.who.int/infectious-disease-report/2002/index.html>. Erişim tarihi: 2003.

YERCI, Ö., ADIM, Ş.B., SARAYDAROĞLU, Ö. (2003). Baş Boyun Kanserlerinin Genel Patolojik Özellikleri. *Baş Boyun Kanserleri'nde*. Ed.: K. Engin, L. Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 8. Bölüm, s.:109-113.

ZHENG, T.Z., BOYLE, P., HU, H.F., DUAN, J., JIAN, P.J., MA, D.Q., SHUI, L.P., NIU, S.R., SCULLY, C., MACMAHON, B. (1990). Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: A case-control study in Beijing. *Cancer Causes Control*, 1:235-241.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Gülperi

Soyadı: (Şanlı) Koçer

Doğum yeri ve tarih: İskenderun, 1974

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

II- Eğitimi

2000-.....Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, araştırma görevlisi, doktora öğrencisi (35. madde gereğince)

1998-2000: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, araştırma görevlisi

1997-1998: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, volanter asistan.

1991-1996: Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, lisans öğrencisi.

Lise Eğitimi: İskenderun Lisesi.

III- Ünvanları: Diş hekimi, Doktora öğrencisi, Araştırma görevlisi

IV- Mesleki deneyimleri:

V- Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

International Association of Oral and Maxillofacial Surgery

Türk Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği

Ağız ve Çene Cerrahisi Birliği Derneği

VI- Bilimsel ilgi alanları:

Yayınları:

Ulusal Bilimsel Yayınlar:

1. Sağlam AA, **Şanlı G.** Cicioğlu B. Isparta'da Diş Hekimleri ile Yardımcı Sağlık Personelinde HBV, HCV ve HIV Prevalansı, Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi, 2, 85-93, 1998.

2. Sağlam AA, **Şanlı G.** Asetil Salisilik Asid Tedavisi Gören Hastalarda Çekim Sonrası Kanamanın Önlenmesi Amacıyla Lokal Traneksamik Asid Kullanımı, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 11, 22-25, 2001.

Uluslar arası Bilimsel Yayınlar:

Sağlam AA, **Şanlı G.** Condylar Asymmetry Measurements in Patients with Temporomandibular Disorders, J Contemp Dent Prac, 5(3), 59-65, 2004.

Ulusal Bildiriler:

Sağlam AA, **Şanlı G.** Tranexamic acid to prevent post extraction bleeding in oral surgery patients on acetyl salicylic acid medication. Third Bi- National Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (in conjunction with 9th Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery National Meeting). 9-13 May 2001, Kemer-Antalya.

Sağlam AA, **Şanlı G.** Condylar Asymmetry measurements in patients with Temporomandibular Disorder. Third Bi- National Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (in conjunction with 9th Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery National Meeting). 9-13 May 2001, Kemer-Antalya.

Uluslar arası Bildiriler:

Sağlam AA, **Şanlı G.** Cicioğlu B. Isparta'da Diş Hekimleri ile Yardımcı Sağlık Personelinde HBV, HCV ve HIV Prevalansı, Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, 6. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 28 Ekim- 1 Kasım 1998 Belek-Antalya.

Tüzüner AM, **Koçer G.** Üçok C. Hepatit B(HBV), Hepatit C(HCV), HIV Virüsleri Üzerine Retrospektif Bir Çalışma. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, 10. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 5-9 Haziran 2002, Belek-Antalya.

Bayraktar S, **Şanlı Koçer G.** Erdem E. Pediküllü Bukkal Yağ Dokusu Grefti ile Oro-Antral Açıklıkların Kapatılması. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, 10. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 5-9 Haziran 2002, Belek-Antalya.

Şanlı Koçer G. Oruç AZ. Tam Protez Kullanan Hastaların Oral Bulguları Üzerine İnsidans Çalışması. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi

Derneği, 11. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 4-8 Haziran 2004, Kemer-Antalya.

Şanlı Koçer G, Oruç AZ. Temporomandibuler Disfonksiyonların Klinik Analizi: Sabit yada Hareketli Protez Kullanan Hastalar İle Protetik Restorasyonu Olmayan Hastaların Karşılaştırmalı Çalışması. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, 11. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 4-8 Haziran 2004, Kemer- Antalya.

Oruç AZ, **Şanlı Koçer G**. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran 200 Hastada Oklüzyonun Değerlendirilmesi. Türk Diş Hekimleri Birliği, 10. Uluslar Arası Diş Hekimliği Kongresi, 17-21 Haziran 2003 Antalya.

Oruç AZ, **Şanlı Koçer G**. Temporomandibuler Disfonksiyonların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımlarının Değerlendirilmesi. Türk Diş Hekimleri Birliği, 10. Uluslar Arası Diş Hekimliği Kongresi, 17-21 Haziran 2003 Antalya.

Koçer G, Özgüngör BP, Tüzüner AM, Akal ÜK, Üçok C. Sigara ve Alkol Kullanımının Oral Mukoza Hastalıklarındaki Rolünün Klinik Olarak Değerlendirilmesi. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, 13. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 29 Mayıs-2 Haziran 2005, Aksu-Antalya.

Tüzüner AM, Özgüngör BP, **Koçer G**, Akal ÜK, Üçok C. Üniversite Sınavına Hazırlanan Gençlerde Emosyonel Stresle Oral Mukoza Hastalıkları Arasındaki İlişkinin Klinik Olarak Araştırılması. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, 13. Uluslar Arası Bilimsel Kongresi, 29 Mayıs-2 Haziran 2005, Aksu- Antalya.

VII- Bilimsel etkinlikleri:

Aldığı burslar: Bilim Adamı Yetiştirme Projesi, (BİYEP) desteğiyle 2 ay süreyle Ohio State Üniversitesi Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Departmanında gözlemci

VIII- Diğer bilgiler: