

## **Baş ve Boyun Kanserlerinde Risk Faktörleri ve Beslenme**

**Nisa Nur ÜCEBAKAN\* Nural ERZURUM ALİM\*\***

\* Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3578-6213

\*\* Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-9931-0639

### **ÖZET**

Kanser, dünyada en çok ölüme neden olan bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Her yıl yaklaşık yarım milyon bireye baş ve boyun kanseri tanısı konulmaktadır. Sigara kullanımı, alkol tüketimi, beslenme alışkanlıkları baş ve boyun kanserine neden olan başlıca değiştirilebilir risk faktörlerindedir. Kanser tanısı alan bireylerin tedavi sürecinde de iyi beslenmesi gerekmektedir. Baş ve boyun kanserlerinde yetersiz ve dengesiz beslenme daha sık görülmektedir. Bu nedenle hastalarda malnutrisyon riski daha fazladır. Malnutrisyon, hastaların tedavi sürecini ve hayatta kalma oranlarını olumsuz etkilemektedir. Yeterli beslenemeyen hastalara oral, enteral veya parenteral yol ile beslenme desteği sağlanmaktadır. Beslenme desteği ile hastanın ağırlık kaybı engellenmekte, yağsız vücut kütlesi dengede tutulmaktadır. Bu sayede hastanın tedavi sürecine uyumu artmakta, mortalite riski azalmaktadır. Sonuç olarak; beslenme, baş ve boyun kanserinin önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ve Boyun Kanseri, Beslenme, Malnutrisyon, Risk Faktörleri

### **Risk Factors And Nutrition In Head And Neck Cancers**

### **ABSTRACT**

Cancer is one of the noncommunicable diseases that causes deaths the most. About half a million individuals are diagnosed with head and neck cancer every year. Smoking, alcohol consumption, eating habits are among the main behavioral risk factors causing head and neck cancer. Individuals diagnosed with cancer should also have a balance diet during the treatment process. Insufficient and unbalanced nutrition is more common in head and neck cancers. Therefore, these patients have higher risk of malnutrition. Malnutrition affects the treatment process negatively and survival rates of patients. Oral, enteral or parenteral nutritional support is provided to patients who cannot take nourishments sufficiently. With nutritional support, the patient's loss of weight is prevented and lean body mass is kept in balance. In this way, the patient's compliance with the treatment process increases and the risk of mortality decreases. As a result, nutrition plays a significant role in prevention and treatment of head and neck cancer.

**Key Words:** Head and Neck Cancer, Malnutrition, Nutrition, Risk Factors

Sorumlu yazar: [dynisaucebakan@gmail.com](mailto:dynisaucebakan@gmail.com)

Geliş tarihi: 27.01.2021

Kabul tarihi: 18.02.2021

Atıf için: Ücebakan, N.N., & Erzurum Alim, N. (2021). Baş ve boyun kanserlerinde risk faktörleri ve beslenme. KAEÜ Sağl. Bil. Derg., 1(1), 54-66.

## GİRİŞ

Kanser, normal doku hücrelerinin kontrolsüz olarak bölünüp çoğalması sonucu oluşan bir hastalıktır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Dünya genelinde 2018 yılında meydana gelen 9,6 milyon ölümün nedeni kanserdir (World Health Organization, 2020). Küresel kanser yükünün 15 yıl içerisinde iki kattan fazla artacağı tahmin edilmektedir (Vineis & Wild, 2014). Yılda yaklaşık 630,000 birey baş ve boyun kanseri (BBK) tanısı almaktadır (Bray, Ferlay, Soerjomataram, Siegel, Torre & Jemal, 2018; Vigneswaran & Williams, 2014) Baş ve boyun kanserleri; dudak, ağız boşluğu, orofarenks, hipofarenks, tonsil, tükürük bezleri, nazofarenks, burun paranazal sinüs ve orta kulak kanserlerini kapsamaktadır (Kamangar, Doros & Anderson, 2006). En yaygın malignitesi skuamöz hücreli karsinomdur (Cohen, Fedewa & Chen, 2018). Sigara ve alkol kullanımı uzun zamandır BBK’de başlıca risk faktörleri olarak bilinmektedir. Diğer risk faktörleri arasında genetik, beslenme ve çevresel faktörler bulunmaktadır. BBK’de kanser hücreleri, bireyin normal beslenmesini sağlamakla görevli hayati önem taşıyan organlara yakın bulunmaktadır. Bu nedenle yutma, yutkunma, tat ve iştah etkilenmektedir. Bunun sonucu olarak da oral alım azalmakta ve bireyler yetersiz beslenmektedir. Semptomların kalıcılığı ile de şiddetli ağırlık kaybı artmaktadır. Hastaların birçoğunun tanı aldığıda beslenme durumunun yetersiz olduğu görülmektedir. Aynı zamanda tedavi sürecinde de oral alımı bozan disfaji, tat alamama, bulantı, kusma, mukozit, ağrı gibi tedaviye bağlı çoklu semptomlar da görülebilmektedir (Dechaphunkul, Martin, Alberda, Olson, Baracos & Gramlich, 2013).

## Epidemiyoloji

Baş ve boyun kanseri, 2018 yılında 890,000 yeni vaka ve 450,000 ölüm ile dünya genelinde görülen en yaygın yedinci kanserdir (Bray ve ark, 2018). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Kanser 2016 yılı verilerine göre ülkemizdeki tüm yaş gruplarında en sık görülen 10 kanser türünde BBK erkeklerde larenks kanseri olarak 9. sıradadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Dünya genelinde BBK’nin insidansı ve anatomik dağılımında coğrafi farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum demografik farklılıklara atfedilmektedir. Sri Lanka, Hindistan, Pakistan ve Bangladeş gibi yüksek riskli ülkelerde erkeklerde en yaygın kanser ağız kanseridir. Bu ülkelerdeki kanser tedavi merkezlerinde kayıtlı hastaların en az dörtte birinin ağız kanseri olduğu belirtilmiştir. Avrupa’da ağız kanseri insidansının en yüksek olduğu ülkeler Fransa ve Macaristan iken en düşük insidans oranları Yunanistan ve Kıbrıs’tadır (Warnakulasuriya, 2009). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerdeki BBK insidansı kadınlara göre daha fazladır. Beyaz ırk ve Afrika kökenli Amerikalılar karşılaştırıldığında, Afrikalı Amerikalılarda BBK’nin daha yaygın görüldüğü ileri sürülmektedir (Daraei & Moore, 2015; Hayat, Howlader, Reichman & Edwards, 2007). Molina ve ark. yaptığı çalışmada Afrikalı Amerikalıların genel sağ kalım ortalamasınının 21 ay, beyaz ırkta ise ortalamasının 40 ay olduğu belirtilmiştir (Molina ve ark., 2008).

## Etiyoloji

Demografik, davranışsal ve çevresel faktörler BBK riski ile ilişkilendirilmektedir. Başlıca risk faktörleri arasında tütün ürünleri kullanımı, alkol, viral enfeksiyonlar [Epstein Barr virüsü (EBV), insan papilloma virüsü (HPV), hepatit C virüsü (HCV)], immün yetmezlik, mesleki maruziyet (perkloretilen, asbest, pestisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, plastik ve kauçuk ürünleri, etanol, formaldehit, çimento vb.), radyasyon, ağız sağlığı, beslenme tarzı, yaşlılık ve genetik yer almaktadır (Retting & D’Souza, 2015; Vučićević Boras ve ark., 2019).

## Risk Faktörleri

### Genetik

Kanser, neoplazinin ana nedenleri olarak kabul edilen bir dizi genetik mutasyonun gerçekleşmesiyle indüklenen hastalıklar olarak kabul edilmiştir. Genetik mekanizmalar ve epigenomik anormallikler yoluyla ortaya çıkan genomik kararsızlığın, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi kromatin yapısındaki farklılaşmanın kanser oluşumunu ve kanserin ilerlemesini desteklediği bilinmektedir (Choi & Lee, 2013).

### Yaş

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi BBK riski de yaş ile artmaktadır. Yaşlanma sürecinin fizyolojik temeli, ilerleyici hasar ve DNA mutasyonunun yanı sıra genel kümülatif hücrel hasarı içermektedir. Kanser, kümülatif hasara bağlı hücrel işlev bozukluğundan kaynaklanmaktadır (Muhandiramge, Orchard, Haydon & Zalberg, 2020). Türkiye’de 2009-2018 yılları arasında kansere bağlı ölümlerde 45 yaşından sonra belirgin bir artış görülmektedir (Şahin, Aslan & Şahin, 2020). TÜİK Kanser 2016 yılı verilerine göre erkeklerde 50-54 yaş aralığındaki ağız ve farenks kanseri insidans hızı 45-49 yaş aralığına göre yaklaşık 2 kat artmıştır. Kadınlar ve erkeklerde yaş arttıkça ağız ve farenks kanseri insidans hızı artış eğilimindedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Hollanda Kanser Kayıt Merkezi’ndeki veriler incelendiğinde Hollanda’da 2000 ile 2014 yılları arasında BBK insidansı 65 yaş üstü popülasyonda yaklaşık %45 ve 80 yaş üstü popülasyonda ise %70 artmıştır. 60 yaşın üzerindeki ağız boşluğu kanserinin insidansında ise belirgin bir artış gözlenmiştir (Halmos, Bras, Siesling, van der Laan, Langendijk & van Dijk, 2018; Integraal Kankercentrum Nederland, 2020).). Forte ve ark.’nın Kanada’da yaptığı bir çalışmada ise, HPV ile ilişkili orofaringeal kanserin özellikle 50-59 yaş grubunda önemli ölçüde artış gösterdiği bulunmuştur (Forte, Niu, Lockwood & Bryant, 2012).

### **Sigara ve Alkol**

Tütünün nikotin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların doğrudan etkisi nedeniyle kanserojen olduğu kabul edilmektedir (Kubrak ve ark., 2020). Uluslararası Baş ve Boyun Kanseri Epidemiyolojisi (INHANCE) konsorsiyumundan elde edilen verilerde, sigara kullanan ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında sigara kullanımında BBK riski artmaktadır. Sigara kullanım süresi ve sıklığı ile BBK riski arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Berthiller ve ark., 2016). Platek ve ark.’nın yaptıkları çalışmada tanı konulduğu halde sigara kullanmaya devam eden BBK hastalarında tedaviye başlamadan en az 30 gün önce sigara kullanımını sonlandırdıklarında da sağ kalımın önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Platek ve ark., 2016).

Alkollü içecekler çok sayıda kanserojen bileşik içermektedir. Ancak alkol tüketimi ile kanser gelişimi arasındaki risk ilişkisinin çoğunlukla etanolden kaynaklandığı düşünülmektedir (Pflaum, Hausler, Baumung, Ackermann, Kuballa, Rehm & Lachenmeier, 2016). Yapılan bir meta-analizde, kanser riskinin 10 g/gün etanol için 1,29 kat, 125 g/gün etanol için 13,02 kat arttığı bulunmuştur (Turati ve ark., 2013).

Sigara ve alkol kullanımı olan bireylerde ise yalnızca birini kullananlara göre risk daha fazladır (Berthiller ve ark., 2016; Chi, Day & Neville, 2015). Benito ve ark.’nın yaptığı çalışmada eş zamanlı alkol ve sigara kullanımının kanser riskinde 5 kat artışa neden olduğu belirtilmiştir (Benito ve ark., 2019).

### **Beslenme**

Beslenme; kanser insidansı, tedavisi, tedaviden sonra komorbiditelerin hafifletilmesi ve mortalite oranlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Besin alımının, metabolik mekanizmalar ve inflamatuvar süreçler yolu ile karsinogenezi etkilediği düşünülmektedir (Haskins, Champ, Miller & Vyfhuis, 2020). Değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olan beslenme alışkanlıklarının BBK oluşumunda önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (Filomeno, Bosetti, Garavello, Levi, Galeone, Negri & La Vecchia, 2014; Giraldi, Panic, Cadoni, Boccia & Leoncini, 2017; Lam, Cross, Freedman, Park, Hollenbeck, Schatzkin & Abnet, 2011; Lucenteforte, Garavello, Bosetti & La Vecchia, 2009). Diyetin; basit karbonhidrat, doymuş yağ, kırmızı ve işlenmiş etten zengin, tam tahıllılar, meyve ve sebzeden fakir olması kanserin nedenlerinden biri olduğu belirtilmektedir.

Kanser hücrelerinin enerji döngüsü henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Mitoza ve sürekli çoğalma evresine girmek için yüksek miktarlarda glikoza ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Şeker ve karbonhidrat içeren besinlerin kısıtlanması kan şekerini stabilize etmekte veya düşürmektedir. Böylelikle dolaşımdaki insülin azalmaktadır. İnsülin, kanser hücreleri tarafından glikoz alımını kolaylaştırmaktadır. İnsülindeki düşüş kanser hücrelerini tek yakıt kaynaklarından mahrum bırakarak prognozunu iyileşmesine yol açabilmektedir (Seyfried & Shelton, 2010). Yüksek doymuş yağ ve rafine şeker içeren bir beslenme düzeni, vücut yağı artışına ve insülin regülasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum hormonal homeostazi değiştirerek kanser riskini artırmaktadır (Renehan, Tyson, Egger, Heller & Zwahlen, 2008). Protein metabolizmasının kanser yollarına etki mekanizması netlik kazanmamıştır.

Yüksek proteinli besinler, aynı zamanda yüksek yağ ve kalori içeriğine sahiptirler. Bu nedenle yüksek proteinli besinlerin tüketimi ile olan kanser ilişkisi sadece proteine bağlı olmamaktadır.

Kırmızı ve işlenmiş etlerden ortaya çıkan heterosiklik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitroso bileşikler gibi serbest radikallere sebep olan bileşiklerin kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cross & Sinha, 2004). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda tüketilen her 50 g/gün işlenmiş etin kolorektal kanser riskini yaklaşık %18, her 100 g/gün kırmızı etin ise kolorektal kanser riskini yaklaşık %17 artırdığı bildirilmiştir. (World Health Organization, 2015). Lagiou ve ark. yaptığı meta-analize göre tüm kırmızı et türlerinin daha yüksek tüketimi, artmış üst solunum yolu kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (Lagiou ve ark., 2009).

Tahıllar ile ağız ve farenks kanseri riski arasındaki ilişki, bu ürünlerin rafine edilme derecesine göre değişmektedir. Rafine tahıllarla karşılaştırıldığında tam tahıllar, çözünen ve çözünmez lifler, polifenoller, lignanlar bakımından zengindir. Rafine tahıllar ve şekerler de tam tahıllı tahıllardan daha hızlı bir emilim oranına sahiptir. Bu durum kandaki insülin seviyesinde artışlara neden olmaktadır. İtalya’da yapılan çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında yüksek glisemik indeks ve yüksek glisemik yük ile ağız ve farenks kanseri riski doğrudan ilişkilendirilmiştir (Augustin ve ark., 2003). Lam ve ark. yaklaşık 11 yıl takip sonucu BBK tanısı almış 401 kadın ve 1.466 erkek olmak üzere 1867 bireyi içeren bir çalışma yapmıştır. Toplam posa ve toplam tahıl alımı kadınlarda daha yüksektir. Buna bağlı olarak da BBK riski kadınlarda daha düşük bulunmuştur (Lam ve ark., 2011).

Meyve ve sebzeler, kanser riskini azaltabilen biyoaktif bileşenler ve posa içermektedir. Antioksidan bileşikler kanser gelişimini engelleyen yararlı etkilere sahiptir (Giacosa ve ark., 2013). Gelişmekte olan ülkelerde ağız boşluğu, farenks ve yemek borusu kanserlerinin yaklaşık %60’ı düşük meyve ve sebze tüketimi ile ilişkilendirilmektedir (Zavras, Shanmugam, Shetty, Dolecek & Kaste, 2013). Riboli ve ark.’nın yaptığı meta-analizde, düzenli meyve tüketiminin ağız ve farenks kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Koruyucu etki, meyveler için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken sebzeler için ise anlamlı bulunmamıştır (Riboli, & Norat, 2003). Garavello ve ark.’nın diyet çeşitliliği üzerine yaptığı vaka-kontrol çalışmasına göre spesifik bir meyve ve sebze tüketimi yerine genel olarak meyve ve sebze çeşitliliğinden zengin bir beslenmenin larenks kanseri riski üzerinde olumlu bir etki yarattığı bildirilmiştir (Garavello ve ark., 2009). Sızma zeytinyağı, kabuklu yemişler, sebzeler, meyveler, baklagiller ve tam tahıllılar gibi fenolik açıdan zengin besin alımı Akdeniz diyetini öne çıkarmaktadır. Bu diyet; doymuş yağ asitleri açısından düşük, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidan ve posa açısından yüksektir. Akdeniz diyetinde, oksidatif strese neden olan serbest radikallerin azalması sonucu endotel hasar azalmaktadır. Diyet içeriğindeki bileşenlerin; hücrelerin oksidatif ve enflamatuvar süreçlerini azaltmada, DNA hasarlarını, hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını, anjiyogenezleri ve metastazları önlemedeki etkileri kansere karşı koruyucu biyolojik mekanizmalardandır (Marin ve ark., 2011). Bosetti ve ark.’nın yaptığı çalışmada Akdeniz diyetine bağlılığın artması ile ağız boşluğu kanser riskinde %23, farenks kanseri riskinde de %29 oranında azalma saptanmıştır (Bosetti ve ark., 2003). Gupta ve ark.’nın Hindistan’da yaptığı çalışmada, sarı sebzelerin ( $\beta$ - karoten içeren sebzeler; havuç, balkabağı, tatlı patates, mısır vb.), turpgillerin (lahana ve karnabahar) ve turunçgillerin (portakal, limon, greyfurt) haftada bir defadan fazla tüketilmesinin ağız kanserinde koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Gupta, Bray, Kumar, & Johnson, 2017). Akdeniz diyeti beslenme tarzına uyumun azalması BBK riskini artırmaktadır.

### **Viral Enfeksiyon**

Virüs ile ilişkili karsinomlar, virüsün protein fonksiyonunu ve genomik materyalini içeren farklı bir patogeneze sahiptir (Morris, Eddleston & Crook, 1995). BBK’ de risk faktörü olarak görülen başlıca virüsler; Epstein Barr virüsü (EBV), insan papilloma virüsü (HPV) ve hepatit C virüsü (HCV)’dür.

#### *Epstein Barr virüsü (EBV)*

Epstein-Barr virüsü (EBV), dünya çapındaki yetişkinlerin çoğunda ağız boşluğunda ömür boyu kalıcı enfeksiyonlar oluşturan bir gama-herpes virüsüdür. Genellikle tükürük yoluyla bulaşmaktadır (Cohen, 2000). Dünya nüfusunun yaklaşık %95’inin asemptomatik olarak yaşam boyu enfeksiyona maruz kaldığı ileri sürülmektedir (Crawford, Rickinson, & Johannessen, 2014). EBV enfeksiyonu, keratinize olmayan nazofarengeal karsinomların hemen hemen hepsinde saptanmaktadır (Cohen, 2000). EBV

enfeksiyonunun semptomları, hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna bağlı olarak değişmektedir. Viral yükün tespit edilmesi hastalığın yönetimine katkı sağlamaktadır (Nowalk & Green, 2016).

### *İnsan Papilloma Virüsü (HPV)*

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), deri ve mukozal yüzeylerdeki epitel dokuyu enfekte eden en fazla cinsel yol ile bulaşan çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HPV enfeksiyonunun BBK için ana risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (Kreimer, Clifford, Boyle & Franceschi, 2005; Termine, Panzarella, Falaschini, Russo, Matranga, Lo Muzio & Campisi, 2008). 100'den fazla farklı türü bulunan HPV'nin en az 15 türünün onkojenik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Muñoz ve ark., 2003). Oral ve orofaringeal kanserlerdeki HPV varlığını araştıran bir vaka-kontrol çalışmasında HPV16 varlığının BBK riskini artırdığını ve en güçlü korelenin orofaringeal kanserler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Herrero ve ark., 2003). Çalışmalarda tüm BBK'lerinin yaklaşık %25'inin HPV ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte orofaringeal karsinomların, özellikle de lingual ve palatin tonsillerin yaklaşık %60'ı HPV ile ilişkilendirilmiştir (Gillison, 2004). HPV ile ilişkili orofaringeal kanserlerin insidansı yıllara göre artmaktadır (Chaturvedi, Engels, Anderson & Gillison, 2008).

### *Hepatit C Virüsü (HCV)*

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. HCV'nin küresel prevalansının %2 olduğu tahmin edilmektedir. Yaklaşık 180 milyon birey patojeni taşımaktadır (Gower, Estes, Blach, Razavi-Shearer & Razavi, 2014). Coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte BBK hastalarının yaklaşık %10'unda HCV enfeksiyonu tanımlanmaktadır. Borsetto ve ark.'nın yaptığı meta-analizden elde edilen sonuçlarda HCV ile hem oral hem de orofaringeal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HCV ile enfekte hastalarda BBK geliştirme riskinin sürekli arttığını da belirtmişlerdir (Borsetto ve ark., 2020).

### **Ağız Sağlığı**

Kötü ağız sağlığı BBK riskini, özellikle ağız kanseri riskini artırmaktadır. Ağız sağlığı ve BBK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda diş fırçalama, düzenli diş hekimi ziyaretleri, gargara, diş ipi kullanımı, takma diş, eksik veya kırık dişler, diş eti kanaması durumu incelenmiştir (Chang ve ark., 2013; Javed & Warnakulasuriya, 2016; Rosenquist, Wennerberg, Schildt, Bladström, Göran Hansson & Andersson, 2005). Rosenquist ve ark.'nın yaptığı vaka-kontrol çalışmasında ağız hijyeni, eksik diş veya çürük diş sayısı oral ve orofaringeal skuamöz hücreli karsinom için risk faktörü olarak bulunmuştur (Rosenquist ve ark., 2005). Chang ve ark.'nın çalışmasında ise düzenli diş hekimi ziyaretlerinin olmaması, günde 2'den az diş fırçalama, sık diş eti kanaması veya >20 diş kaybı ile BBK arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Zayıf diş bakımı ağız kanseri ve faringeal kanser riskinde artış ile ilişkilendirilirken laringeal kanser ile ilişkilendirilmemiştir. Çalışmada kötü ağız hijyeni ile BBK arasındaki pozitif ilişkinin, alkol ve sigara kullananlarda daha güçlü olduğu da bildirilmişlerdir (Chang ve ark., 2013). BBK riskini azaltabilmek için düzenli diş ve ağız bakımının önemi vurgulanmaktadır.

### **Radyasyon**

Radyasyon, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yüksek akut iyonlaştırıcı radyasyonun canlı organizmalar için zararlı olduğu kabul edilmektedir. Hücredeki genetik materyalin iyonlaştırıcı radyasyondan enerji absorbe etmesi DNA'nın zarar görmesine neden olmaktadır. Bu durum hücre ölümüne, kromozom anormalliklerine ve gen mutasyonlarına yol açarak kanser gelişimi ile sonuçlanmaktadır (Suzuki & Yamashita, 2012). İyonlaştırıcı olmayan radyasyon ise etkileştiği maddeden elektron koparmadıkları için iyon oluşmasına neden olmamaktadır. İyonlaştırıcıya göre sağlık üzerindeki zararlı etkileri daha azdır (Yeyin, 2015).

### **Baş ve Boyun Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Beslenme**

#### **Malnütrisyon**

Beslenme durumunun giderek kötüleşmesi kanser hastalarında sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Beslenme durumunun düzeltilememesi malnutrisyona neden olmaktadır. BBK hastalarında malnutrisyon yaygındır. Malnutrisyon, genellikle son 1-6 ayda >%5-10 istenmeyen ağırlık kaybı olarak ve <18,5-20 kg/m<sup>2</sup> beden kitle indeksi (BKİ) olarak tanımlanmaktadır (van den Berg, Rasmussen-

Conrad, van Nispen, van Binsbergen & Merckx, 2008). Onkolojide malnutrisyon, inflamatuvar tümör bağlamı ile ilişkili bağışıklık, kas ve bilişsel eksiklikler ile vücut kompozisyonunu değiştiren, organ disfonksiyonuna yol açan subakut veya kronik bir beslenme dengesizliği durumu olarak tanımlanmaktadır (Soeters, Reijven, Schols, Halfens, Meijers & van Gemert, 2008). Kanser hastalarında yetersiz beslenme, geleneksel beslenme ile tamamen geri döndürülemeyen ve ilerleyici fonksiyonel bozukluğa yol açan iskelet kası kütlelerinin (yağ kütlesi kaybı olsun veya olmasın) devam eden kaybı olarak tanımlanan kanser kaşeksi ile de ilişkilidir (Fearon ve ark., 2011). Jager-Wittenaar ve ark.'nın 26 BBK hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların 12'sinin kaşektik, 4'ünün ise prekaşektik dönemde olduğu saptanmıştır (Jager-Wittenaar, Dijkstra, Dijkstra, Bijzet, Langendijk, van der Laan & Roodenburg, 2017).

Hastalarda %20'nin üzerindeki ağırlık kaybı, enfeksiyon, hastaneye yatış ve erken ölüm oranlarını önemli ölçüde artırmaktadır (Grant, 2015). Kubrak ve ark.'nın 2004-2016 yılları arasındaki 1756 BBK hastası üzerinde yaptığı bir kohort çalışmasında, hastaların yaklaşık %57'si ağırlık kaybı yaşamıştır. Şiddetli ağırlık kaybı ise %27'dir (Kubrak ve ark., 2020). Righini ve ark.'nın çalışmasında ise uzun süre alkol kullanım öyküsü olanlar bireylerde, malnutrisyon riski daha yüksek bulunmuştur (Righini, Timi, Junet, Bertolo, Reyt, & Atallah, 2013).

Yetersiz beslenme; hastanın metabolizmasını, farmakokinetiğini ve iyileşme dinamiklerini değiştirerek kemoterapi, radyasyon ve kanser cerrahisinin sonuçlarını etkilemektedir. Ayrıca, ilaçların ve metabolitlerin emilimini, proteine bağlanmasını, hepatik metabolizmasını ve renal eliminasyonunu da etkileyeceği bilinmektedir (Zhang, Tang, Pang, Sharma, Li, Nyitray & Edwards, 2019). Kanser hastaları, vücut dokusu katabolizması ve yara iyileşmesi bozuklukları açısından risk altındadır. Hastalar bazen optimal tedaviyi bile tolere edememektedir. Bu durum sıklıkla ölümle sonuçlanmaktadır. Datema ve ark.'nın yaptığı çalışmada ciddi derecede yetersiz beslenen BBK hastaları için ölüm riski, yeterli beslenen hastalara göre 1,8 kat daha yüksek bulunmuştur (Datema, Ferrier, & de Jong, 2011).

Hastaların kanser nedeniyle aldıkları tedavi sırasında da beslenme durumları bozulmaktadır (Larsson, Hedelin, Johansson & Athlin, 2005; van den Berg ve ark., 2008). Langendijk ve ark.'nın çalışmasında BBK tanısı bulunan 29 hastanın beslenme durumu, vücut ağırlığı, yağsız kütle ve yağ kütlesi değerlendirilmiştir. Hastalar aldıkları kanser tedavisinden 1 hafta önce ve tedaviden 1-4 ay sonraya kadar gözlemlenmiştir. Tedavi sırasında vücut ağırlığı ve yağsız kütle önemli ölçüde azalmıştır. Yeterli besin alımı olan hastalar (35 kcal ve 1,5 g protein/kg vücut ağırlığı), yetersiz besin alımı olan hastalara göre daha az vücut ağırlığı ve yağsız kütle kaybetmiştir. Tedaviden sonra, sadece yeterli besin alımı olan hastalar vücut ağırlığı ve yağsız kütle kazanmıştır. Çalışmanın sonucunda BBK hastalarının, yeterli besin alımı olsa dahi tedavi sırasında beslenme durumunu koruyamadığı veya iyileştiremediği bildirilmiştir (Langendijk & van der Laan, 2011). Bu durum tedavinin yan etkilerine bağlı olmaktadır.

Kono ve ark.'nın radyoterapi tedavisi alan 101 BBK hastasında yaptığı çalışmada, statik parametreler (serum albümin, toplam protein, toplam lenfosit sayıları, beden kitle indeksi), dinamik parametreler (retinol bağlayıcı protein, transferrin, prealbümin) ve beslenme tarama araçları ile ciddi yan etkiler ve tedavi öncesi beslenme durumları değerlendirilmiştir. Statik parametrelere göre hastaların yaklaşık %30'u tedavi öncesi yetersiz beslenmiştir. 24 hastada ciddi yan etkiler görülmüştür. Dinamik parametrelerin ise tedavi öncesi beslenme tarama aracı olarak faydalı olmadığı belirtilmiştir (Kono, Sakamoto, Shinden & Ogawa, 2017). Yapılan çalışmalar, radyoterapi ile tedavi edilen BBK hastalarında malnutrisyon prevalansının radyoterapi sırasında en yüksek olduğunu ve radyoterapiden sonraki ilk 3 ayda azaldığını bildirmiştir. Radyoterapi sürecinde yaşanan bulantı, kusma, iştahsızlık, ağız kuruluğu gibi tedavi yan etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir (Isenring, Bauer, & Capra, 2007; Jager-Wittenaar, Dijkstra, Vissink, van Oort, van der Laan, & Roodenburg, 2011; Ravasco, Monteiro-Grillo, Marques Vidal & Camilo, 2005).

### **Nutrisyonel Destek**

Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve bu tedavi türlerinin kombinasyonları bölgeye ve aşamaya bağlı olarak uygulanmaktadır (Gotwals ve ark., 2017; Zaimy ve ark., 2017). Tedavi devam ederken hastanın beslenme parametrelerindeki bozulmayı engelleyebilmek için bireylere beslenme desteği sağlanmalıdır (Handu, Deehan, Groetsema, Rea & Bier-Laning, 2014; Langius, Zandbergen, Eerenstein, van Tulder, Leemans, Kramer, & Weijs, 2013). Beslenme desteği,

durumu kritik hastalarda hayatta kalma oranını artıran ve morbiditeyi azaltan önemli bir müdahaledir. Durumu kritik olan hastaya beslenme desteğinin sağlanması, diğer müdahaleler kadar önemli görülmelidir. Enerji ihtiyaçlarının sağlanması, elektrolit replasmanı ve homeostatik ortamın sürdürülmesi için beslenme desteği gerekmektedir (Docking, 2018). Beslenme desteği; oral, enteral ve parenteral olmak üzere üç yol ile sağlanmaktadır. Enerji ve protein gereksinimlerini oral olarak karşılayamayan hastalar arasında fonksiyonel bir gastrointestinal sistem varlığında tercih edilen beslenme desteği yöntemi enteral beslenmedir (EN). Gastrointestinal kanala kısa veya uzun vadeli erişim sağlamaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda oral veya enteral beslenme yeterli olmaktadır. Enteral beslenmenin hastalar için mümkün/yeterli olmadığı durumlarda ise parenteral beslenmeye (PN) ihtiyaç duyulmaktadır (Kozeniecki & Fritzshall, 2015). PN, temel besinlerin (karbonhidratlar, lipidler, amino asitler, vitaminler ve mineraller) enteral yol ile kısmen ya da tamamen alınmadığı durumda intravenöz infüzyon olarak verildiği beslenme şeklidir (Mohandas, Shastri & Shirodkar, 2003).

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kanser hastaları için protein alımının 1-1,5 g/kg/gün, toplam enerjinin bireysel olarak ayrıca ölçülmemiş ise 25-30 kcal/kg/gün, iyileşen bireyde sağlıklı ağırlığı korumak için ise BKİ'nin 18,5-25 kg/m<sup>2</sup> olmasını önermektedir. Geleneksel sitotoksik veya hedefe yönelik kanser tedavisi sırasında yağsız kütleyi iyileştirmek amacıyla glutamin desteğini, dallı zincirli veya diğer amino asitler ve metabolitlerle takviyeyi önermek için yeterli tutarlı klinik veri bulunmadığı belirtilmiştir (Arends ve ark., 2017).

İmmünonutrientler, bağışıklık sistemine faydalar sağlayan besinler olarak tanımlanmaktadır. İmmün beslenme için en sık incelenen besinler glutamin, arginin, dallı zincirli amino asitler,  $\Omega$ -3 çoklu doymamış yağ asitleri ve nükleotidlerdir. Bazı çalışmalar ameliyat öncesi ve sonrası immünonütrisyonda cerrahi komplikasyonları azaltmaya katkısını göstermiştir (Falewee ve ark., 2014; Fietkau ve ark., 2013; Rowan, Johnson, Fratangelo, Smith, Kemerer & Ferris, 2016; Vasson ve ark., 2014). Rowan ve ark.'nın yüksek riskli BBK cerrahisi geçiren 195 hastada yaptığı çalışmada, ameliyat öncesi ve sonrası arjinin bazlı bir besin takviyesi alan 115 hasta ile almayan 80 hasta karşılaştırılmıştır. Gelişmiş perioperatif beslenmenin, uyumun zayıf olduğu durumlarda bile, yüksek riskli BBK popülasyonunda ameliyat sonrası fistül oluşumlarında azalma sağlayabildiği ve hastanede kalış süresini kısalttığı gözlenmiştir (Rowan ve ark., 2016).

Vasson ve ark.'nın yaptığı çalışmada kemoradyoterapi (KRT) alan baş ve boyun veya özofagus kanseri 28 hastanın 13'ü standart enteral formül ile 15'i ise immüno-güçlendiricili enteral formül ile beslenmiştir. Hastaların EN'si, KRT'den 5 gün önce başlayıp KRT bitimine kadar (5-7 hafta) devam etmiştir. Çalışma sonucunda farmakonutrientler (arginin, EPA, DHA, nükleotidler) bakımından zenginleştirilmiş EN'nin, özellikle yetersiz beslenen hastalarda KRT sırasında beslenme durumunun ve fonksiyonel kapasitelerin bozulmasını önlemede standart EN'den daha güçlü bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Vasson ve ark., 2014). Fietkau ve ark.'nın yaptığı eş zamanlı KRT alan baş ve boyun veya özofagus kanseri tanılı 111 hasta üzerinde yürütülen çalışmada, standart EN (kontrol grubu) ve EPA+DHA takviyeli EN tedavisi (vaka grubu) alan iki grup oluşturulmuştur. Çalışmada EPA ve DHA takviyeli EN'nin, KRT sırasında beslenme ve fonksiyonel durum parametrelerini iyileştirerek BBK veya özofagus kanseri olan hastalarda avantajlı olduğu bildirilmektedir (Fietkau ve ark., 2013).

Hanai ve ark.'nın 27 BBK hastası üzerinde yaptığı çalışmada vaka grubundaki 13 hastadan 7'si, kontrol grubundaki 14 hastanın 8'i ameliyat öncesi kemoterapi almıştır. Preoperatif ve postoperatif olarak 2 hafta yüksek dozda  $\Omega$ -3 yağ asitleri karışımı içeren immüno-beslenme tedavisi almışlardır. Bu tedavinin, BBK hastalarında beslenme durumunu korumak için etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Kaşektik olduğu düşünülen bireylerde ise 28 günlük perioperatif beslenme desteğinin vücut ağırlığı değişikliği veya inflamatuvar parametrelerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı da belirtilmiştir (Hanai, Terada, Hirakawa, Suzuki, Nishikawa, Beppu & Hasegawa, 2018).

Arginin takviyesinin antitümör mekanizmalar üzerinde olumlu etkileri olduğu, tümör büyümesini azalttığı ve hayatta kalma süresini uzattığı düşünülmektedir (De Luis, Izaola, Cuellar, Terroba, Martin & Aller, 2007; De Luis, Izaola, Cuellar, Terroba, Martin & Aller, 2009; Stechmiller, Childress & Porter, 2004). Ancak kesin kanıtlar için destekleyici çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Felekis ve ark. tarafından 40 majör cerrahi geçiren BBK hastası üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Birinci grup ameliyat öncesi beslenme desteği almazken ikinci gruba arjinin, ribonükleik asit (RNA) ve  $\Omega$ -3 yağ asidi içeren

oral bir formül uygulanmıştır. Ameliyattan sonra birinci gruba standart bir enteral formül verilirken, ikinci gruba arjinin, RNA ve  $\Omega$ -3 yağ asidi ile zenginleştirilmiş bir enteral formül verilmiştir. Albümin, prealbumin, fibrinojen, CRP, IL-6 ve TNF $\alpha$  ameliyattan 5 gün önce ve 8 gün sonra ölçülmüştür. Fakat preoperatif ve postoperatif olarak değerlendirilen parametrelerde her iki grup için de istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Felekis, 2010).

Solis-Martinez ve ark. tarafından 64 BBK hastası üzerinde çalışma yapılmıştır. Albümin ve total protein düzeylerini korumak için 32 hastaya antineoplastik tedaviden 6 hafta önce 2 g/gün EPA takviyesi verilmiştir. Çalışmaya göre antineoplastik tedavi sırasında uygulanan 2 g/gün EPA takviyesi, serum proinflatuar sitokinleri, vücut ağırlığını, yağsız vücut kütlelerini düzenlemekte ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir (Solís-Martínez ve ark., 2018). Bu, kronik enflamatuar durumda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser, tedavi süreci uzun süren bir hastalıktır. Kansere neden olan demografik, çevresel ve davranışsal birçok faktör bulunmaktadır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi BBK risk faktörlerinin içinde de beslenmenin yeri oldukça önemlidir. Yüksek miktarda karbonhidrat ve şeker, düşük miktarda antioksidan ve posa alımı, sigara kullanımı, fazla alkol ve işlenmiş ürün tüketimi BBK riskini artırmaktadır. Akdeniz diyeti beslenme tarzının ise koruyucu etkisi bulunmaktadır. BBK; anatomik açıdan hastanın beslenmesini doğrudan etkilemekte, hastanın yetersiz ve dengesiz beslenmesine neden olmaktadır. BBK hastalarında da yetersiz beslenmenin yönetimi multidisipliner bir yaklaşıma dayalı olmalıdır. Beslenme uzmanları bu yaklaşımda önemli bir rol oynamaktadır. Kas kaybını önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek, inflamasyonu azaltmak ve tedavinin neden olduğu yan etkilerden kurtulmak için en uygun beslenme planını uygulamak gerekmektedir. Tedavi sürecinde de beslenmenin en az ilaç tedavisi kadar önemli olduğu düşünülmektedir. Tedavi öncesi yetersiz beslenme tanısı konulan hastaların bu durumu genellikle kanserden kaynaklanmaktadır. Ancak tedaviler de oral alımı zorlaştıran veya yetersizleştiren durumlara yol açabilmektedir. Bu nedenle beslenme müdahalelerine kanser tedavisinden önce hastanın beslenme durumu değerlendirildikten sonra başlanmalıdır. Tedaviye eş zamanlı yapılan beslenme müdahalelerinin hastalığın komplikasyonlarını azaltarak mortaliteyi azalttığı görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu durumu destekleyici niteliktedir. Baş ve boyun kanserleri ile beslenme ilişkisini araştıran çok daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

## YAZAR KATKI ORANI

Fikir ve tasarım; NNÜ, NEA; Problem tanımı; NNÜ, NEA; Makalenin yazımı; NNÜ, NEA; Son okuma; NEA; Revizyon NNÜ.

## KAYNAKLAR

- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., ... Krznaric, Z. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, *Clinical nutrition*, 36(1), 11-48.
- Augustin, L.S., Gallus, S., Franceschi, S., Negri, E., Jenkins, D.J., Kendall, C.W., ... La Vecchia, C. (2003). Glycemic index and load and risk of upper aero-digestive tract neoplasms (Italy). *Cancer Causes & Control*, 14(7), 657-662.
- Benito, A.S., Zanuy, M.Á.V., Cano, M.A., Alonso, A.R., Bravo, I.A., Blanco, E.R., ... Sanz, M.L. (2019). Adherence to Mediterranean diet: A comparison of patients with head and neck cancer and healthy population, *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 66(7), 417-424.
- Berthiller, J., Straif, K., Agudo, A., Ahrens, W., Bezerra dos Santos, A., Boccia, S., ... Lee, Y.C.A. (2016). Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis, *International journal of epidemiology*, 45(3), 835-845.
- Borsetto, D., Fussey, J., Fabris, L., Bandolin, L., Gaudio, P., Phillips, V., ... Boscolo-Rizzo, P. (2020). HCV infection and the risk of head and neck cancer: A meta-analysis, *Oral Oncology*, 109, 104869.
- Bosetti, C., Gallus, S., Trichopoulou, A., Talamini, R., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2003). Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 12(10), 1091-1094.



- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Chang, J.S., Lo, H.I., Wong, T.Y., Huang, C.C., Lee, W.T., Tsai, S.T., ... Yang, M.W. (2013). Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer, *Oral oncology*, 49(10), 1010-1017.
- Chaturvedi, A.K., Engels, E.A., Anderson, W.F., & Gillison, M.L. (2008). Incidence trends for human papillomavirus-related and-unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States, *Journal of clinical oncology*, 26(4), 612-619.
- Chi, A.C., Day, T.A., & Neville, B.W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update, *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(5), 401-421.
- Choi, J.D., & Lee, J.S. (2013). Interplay between epigenetics and genetics in cancer, *Genomics & informatics*, 11(4), 164.
- Cohen, J.I. (2000). Epstein–Barr virus infection, *New England Journal of Medicine*, 343(7), 481-492.
- Cohen, N., Fedewa, S., & Chen, A.Y. (2018). Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 30(4), 381-395.
- Crawford, D.H., Rickinson, A., & Johannessen, I. (2014). *Cancer virus: the story of Epstein-Barr virüs*. Oxford University Press.
- Cross, A.J., & Sinha, R. (2004). Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environmental and molecular mutagenesis*, 44(1), 44-55.
- Daraei, P., & Moore, C.E. (2015). Racial disparity among the head and neck cancer population. *Journal of Cancer Education*, 30(3), 546-551.
- Datema, F.R., Ferrier, M.B., & de Jong, R.J.B. (2011). Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer, *Oral oncology*, 47(9), 910-914.
- De Luis, D.A., Izaola, O., Cuellar, L., Terroba, M.C., Martin, T., & Aller, R. (2007). Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients, *European journal of clinical nutrition*, 61(2), 200-204.
- De Luis, D.A., Izaola, O., Cuellar, L., Terroba, M.C., Martin, T., & Aller, R. (2009). High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13(4), 279-283.
- Dechaphunkul, T., Martin, L., Alberda, C., Olson, K., Baracos, V., & Gramlich, L. (2013). Malnutrition assessment in patients with cancers of the head and neck: a call to action and consensus, *Critical reviews in oncology/hematology*, 88(2), 459-476.
- Docking, R.I. (2018). Nutritional support in the critically ill, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 19(3), 98-100.
- Falewee, M.N., Schilf, A., Boufflers, E., Cartier, C., Bachmann, P., Pressoir, M., ... Ettaiche, M. (2014). Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study, *Clinical nutrition*, 33(5), 776-784.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S.D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R.L., ... Davis, M. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus, *The lancet oncology*, 12(5), 489-495.
- Felekis, D., Eleftheriadou, A., Papadakos, G., Bosinakou, I., Ferekidou, E., Kandiloros, D., ... Manolopoulos, L. (2010). Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery, *Nutrition and cancer*, 62(8), 1105-1112.
- Fietkau, R., Lewitzki, V., Kuhnt, T., Hölscher, T., Hess, C.F., Berger, B., ... Lubgan, D. (2013). A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: Results of a randomized, controlled, multicenter trial, *Cancer*, 119(18), 3343-3353.
- Forte, T., Niu, J., Lockwood, G.A., & Bryant, H.E. (2012). Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992–2009, *Cancer Causes & Control*, 23(8), 1343-1348.

- Garavello, W., Lucenteforte, E., Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Tavani, A., ... La Vecchia, C. (2009). Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland, *Oral oncology*, 45(1), 85-89.
- Giacosa, A., Barale, R., Bavaresco, L., Gatenby, P., Gerbi, V., Janssens, J., ... Morazzoni, P. (2013). Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice, *European journal of cancer prevention*, 22(1), 90-95.
- Gillison, M.L. (2004). Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity, *In Seminars in oncology*, 31(6), 744-754.
- Giraldi, L., Panic, N., Cadoni, G., Boccia, S., & Leoncini, E. (2017). Association between Mediterranean diet and head and neck cancer: results of a large case-control study in Italy, *European Journal of Cancer Prevention*, 26(5), 418-423.
- Gotwals, P., Cameron, S., Cipolletta, D., Cremasco, V., Crystal, A., Hewes, B., ... Dranoff, G. (2017). Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy, *Nature Reviews Cancer*, 17(5), 286-301.
- Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection, *Journal of hepatology*, 61(1), 45-57.
- Grant, B.L. (2015). *Academy of Nutrition and Dietetics Pocket Guide to the Nutrition Care Process and Cancer*. Academy of Nutrition and Dietetics.
- Gupta, B., Bray, F., Kumar, N., & Johnson, N.W. (2017). Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: a case-control study from India, *Cancer epidemiology*, 51, 7-14.
- Halmos, G.B., Bras, L., Siesling, S., van der Laan, B.F.A.M., Langendijk, J.A., & van Dijk, B.A.C. (2018). Age-specific incidence and treatment patterns of head and neck cancer in the Netherlands—A cohort study, *Clinical otolaryngology*, 43(1), 317-324.
- Hanai, N., Terada, H., Hirakawa, H., Suzuki, H., Nishikawa, D., Beppu, S., & Hasegawa, Y. (2018). Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of  $\omega$ -3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas, *Japanese journal of clinical oncology*, 48(4), 356-361.
- Handu, D.J., Deehan, E., Groetsema, C., Rea, D., & Bier-Laning, C. (2014). The Association between Medical Nutrition Therapy and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treatment Related Side Effects at Edward Hines Jr. VA Hospital, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(9), 31.
- Haskins, C.P., Champ, C.E., Miller, R., & Vyfhuis, M.A. (2020). *Nutrition in Cancer: Evidence and Equality*, *Advances in Radiation Oncology*.
- Hayat, M.J., Howlader, N., Reichman, M.E., & Edwards, B.K. (2007). Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, *The oncologist*, 12(1), 20-37.
- Herrero, R., Castellsagué, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., ... Franceschi, S. (2003). Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study, *Journal of the National Cancer Institute*, 95(23), 1772-1783.
- Integraal Kankercentrum Nederland. (2020). *Incidentie, Alle Kankersoorten*. Erişim <https://bit.ly/3qOnUzb>.
- Isenring, E.A., Bauer, J.D., & Capra, S. (2007). Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice, *Journal of the American Dietetic Association*, 107(3), 404-412.
- Jager-Wittenaar, H., Dijkstra, P.U., Vissink, A., van Oort, R.P., van der Laan, B.F., & Roodenburg, J.L. (2011). Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer—prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study, *Supportive care in cancer*, 19(10), 1675-1683.
- Jager-Wittenaar, H., Dijkstra, P.U., Dijkstra, G., Bijzet, J., Langendijk, J.A., van der Laan, B.F., & Roodenburg, J.L. (2017). High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: an exploratory study, *Nutrition*, 35, 114-118.
- Javed, F., & Warnakulasuriya, S. (2016). Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence, *Critical reviews in oncology/hematology*, 97, 197-205.

- Kamangar, F., Dores, G.M., & Anderson, W.F. (2006). Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the World, *Journal of clinical oncology*, 24(14), 2137-2150.
- Kono, T., Sakamoto, K., Shinden, S., & Ogawa, K. (2017). Pre-therapeutic nutritional assessment for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy, *Clinical Nutrition*, 36(6), 1681-1685.
- Kozeniecki, M., & Fritzshall, R. (2015). Enteral nutrition for adults in the hospital setting, *Nutrition in clinical practice*, 30(5), 634-651.
- Kreimer, A.R., Clifford, G.M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14(2), 467-475.
- Kubrak, C., Martin, L., Gramlich, L., Scrimger, R., Jha, N., Debenham, B., ... Baracos, V.E. (2020). Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with cancers of the head and neck, *Clinical Nutrition*, 39(3), 901-909.
- Lagiou, P., Talamini, R., Samoli, E., Lagiou, A., Ahrens, W., Pohlabein, H., ... Merletti, F. (2009). Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study, *International journal of cancer*, 124(11), 2671-2676.
- Lam, T.K., Cross, A.J., Freedman, N., Park, Y., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A., & Abnet, C. (2011). Dietary fiber and grain consumption in relation to head and neck cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study, *Cancer Causes & Control*, 22(10), 1405.
- Langendijk, J.A., & van der Laan, B.F. (2011). Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment, *Head & neck*, 33(6), 863-870.
- Langius, J.A., Zandbergen, M.C., Eerenstein, S.E., van Tulder, M.W., Leemans, C.R., Kramer, M.H., & Weijs, P.J. (2013). Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: a systematic review, *Clinical nutrition*, 32(5), 671-678.
- Larsson, M., Hedelin, B., Johansson, I., & Athlin, E. (2005). Eating problems and weight loss for patients with head and neck cancer: a chart review from diagnosis until one year after treatment, *Cancer nursing*, 28(6), 425-435.
- Marin, C., Ramirez, R., Delgado-Lista, J., Yubero-Serrano, E.M., Perez-Martinez, P., Carracedo, J., ... Perez-Jimenez, F. (2011). Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium, *The American journal of clinical nutrition*, 93(2), 267-274.
- Mohandas, K.M., Shastri, Y.M., & Shirodkar, M. (2003). Total parenteral nutrition, *The National medical journal of India*, 16(1), 29.
- Molina, M.A., Cheung, M.C., Perez, E.A., Byrne, M.M., Franceschi, D., Moffat, F.L., ... Koniaris, L.G. (2008). African American and poor patients have a dramatically worse prognosis for head and neck cancer: an examination of 20,915 patients, *Cancer*, 113(10), 2797-2806.
- Morris, J.D.H., Eddleston, A.L.W.F., & Crook, T. (1995). Viral infection and cancer, *The Lancet*, 346(8977), 754-758.
- Muhandiramge, J., Orchard, S., Haydon, A., & Zalberg, J. (2020). The acceleration of ageing in older patients with cancer, *Journal of Geriatric Oncology*, 12(3), 343-351.
- Muñoz, N., Bosch, F.X., De Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K.V., ... Meijer, C.J. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, *New England journal of medicine*, 348(6), 518-527.
- Nowalk, A., & Green, M. (2016). Epstein-Barr Virus, *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, 127-134.
- Pflaum, T., Hausler, T., Baumung, C., Ackermann, S., Kuballa, T., Rehm, J., & Lachenmeier, D.W. (2016). Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update, *Archives of toxicology*, 90(10), 2349-2367.
- Platek, A.J., Jayaprakash, V., Merzianu, M., Platek, M.E., Cohan, D.M., Hicks Jr, W.L., ... Kuriakose, M.A. (2016). Smoking cessation is associated with improved survival in oropharynx cancer treated by chemoradiation, *The Laryngoscope*, 126(12), 2733-2738.

- Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Marques Vidal, P., & 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: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 27(8), 659-668.
- Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R.F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies, *The Lancet*, 371(9612), 569-578.
- Rettig, E.M., & D'Souza, G. (2015). Epidemiology of head and neck cancer, *Surgical Oncology Clinics*, 24(3), 379-396.
- Riboli, E., & Norat, T. (2003). Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk, *The American journal of clinical nutrition*, 78(3), 559-569.
- Righini, C.A., Timi, N., Junet, P., Bertolo, A., Reyt, E., & Atallah, I. (2013). Assessment of nutritional status at the time of diagnosis in patients treated for head and neck cancer, *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 130(1), 8-14.
- Rosenquist, K., Wennerberg, J., Schildt, E.B., Bladström, A., Göran Hansson, B., & Andersson, G. (2005). Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden, *Acta oto-laryngologica*, 125(12), 1327-1336.
- Rowan, N.R., Johnson, J.T., Fratangelo, C.E., Smith, B.K., Kemerer, P.A., & Ferris, R.L. (2016). Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients, *Oral Oncology*, 54, 42-46.
- Seyfried, T.N., & Shelton, L.M. (2010). Cancer as a metabolic disease, *Nutrition & metabolism*, 7(1), 7.
- Soeters, P.B., Reijnen, P.L., Schols, J.M., Halfens, R.J., Meijers, J.M., & van Gemert, W.G. (2008). A rational approach to nutritional assessment, *Clinical nutrition*, 27(5), 706-716.
- Solís-Martínez, O., Plasa-Carvalho, V., Phillips-Sixtos, G., Trujillo-Cabrera, Y., Hernández-Cuellar, A., Queipo-García, G.E., ... Fuchs-Tarlovsky, V. (2018). Effect of eicosapentaenoic acid on body composition and inflammation markers in patients with head and neck squamous cell cancer from a public hospital in Mexico, *Nutrition and cancer*, 70(4), 663-670.
- Stechmiller, J.K., Childress, B., & Porter, T. (2004). Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma, *American Journal of Critical Care*, 13(1), 17-23.
- Suzuki, K., & Yamashita, S. (2012). Low-dose radiation exposure and carcinogenesis, *Japanese journal of clinical oncology*, 42(7), 563-568.
- Şahin, H.H.K., Aslan, O., & Şahin, M. (2020). Evaluation of cancer-related deaths in Turkey between 2009-2018: An epidemiological study, *Journal of Surgery and Medicine*, 4(8), 674-677.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2016). *Kanser İstatistikleri*. Erişim <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). *Kanser Nedir Belirtileri*. Erişim <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri.html>. Erişim tarihi: 24.09.2020.
- Termine, N., Panzarella, V., Falaschini, S., Russo, A., Matranga, D., Lo Muzio, L., & Campisi, G. (2008). HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007), *Annals of Oncology*, 19(10), 1681-1690.
- Turati, F., Garavello, W., Tramacere, I., Pelucchi, C., Galeone, C., Bagnardi, V., ... La Vecchia, C. (2013). A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses, *Alcohol and alcoholism*, 48(1), 107-118.
- Van den Berg, M.G., Rasmussen-Conrad, E.L., van Nispen, L., van Binsbergen, J.J., & Merks, M.A. (2008). A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer, *Oral oncology*, 44(9), 830-837.
- Vasson, M.P., Talvas, J., Perche, O., Dillies, A.F., Bachmann, P., Pezet, D., ... Ramdani, M. (2014). Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial, *Clinical nutrition*, 33(2), 204-210.

- Vigneswaran, N., & Williams, M.D. (2014). Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 26(2), 123-141.
- Vineis, P., & Wild, C.P. (2014). Global cancer patterns: causes and prevention, *The Lancet*, 383(9916), 549-557.
- Vučičević Boras, V., Fučić, A., Baranović, S., Blivajs, I., Milenović, M., Bišof, V., ... Bruzzone, M. (2019). Environmental and behavioural head and neck cancer risk factors, *Central European journal of public health*, 27(2), 106-109.
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*, 45(4-5), 309-316.
- World Health Organization. (2015). Q&A on the Carcinogenicity of the Consumption of Red Meat and Processed Meat. Switzerland: WHO.
- World Health Organization. (2020). *Fact Sheet Detail, Cancer*. Erişim <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Yeyin, N. (2015). Radyasyonun Biyolojik Etkileri, *Nük. Tıp Sem*, 3, 139-43.
- Zaimy, M.A., Saffarzadeh, N., Mohammadi, A., Pourghadamyari, H., Izadi, P., Sarli, A., ... Tavakkoly-Bazzaz, J. (2017). New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles, *Cancer Gene Therapy*, 24(6), 233-243.
- Zavras, A.I., Shanmugam, P., Shetty, D., Dolecek T.A., & Kaste, L.M. (2013). Oral and Pharyngeal Cancer in Women, *Dental Clinics of North America*, 57(2), 339-355.
- Zhang, X., Tang, T., Pang, L., Sharma, S.V., Li, R., Nyitray, A.G., & Edwards, B.J. (2019). Malnutrition and overall survival in older adults with cancer: A systematic review and meta-analysis, *Journal of geriatric oncology*, 10(6), 874-883.