

Araştırma makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):227-234

doi:10.26559/mersinsbd.693663

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların yutma güçlüğü, ağız kuruluğu ve beslenme durumunda oluşan değişiklikler açısından değerlendirilmesi

Ferah Onay Karakaş¹, Cansu Alpaslan¹

¹Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Öz

Amaç: Bu çalışmada, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların ağız içi muayenesinin yapılması ve sık görülen yan etkilerden olan ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme durumunda oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. **Yöntem:** Çalışmaya primer baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulaması yapılan, cerrahi tedavi uygulanmamış 18-80 yaş arası 26 hasta dahil edilmiştir. **Bulgular:** Tedavi başlangıcında çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında (%100) yutkunmada güçlük ve ağız kuruluğu tespit edildi, 21 tane hastada (%80.2) beslenme problemi bulunmaktaydı. **Sonuç:** Değişen ve gelişen tedavi seçenekleri ve organ koruyucu yaklaşımla sağ kalımın artması, koruyucu önlemlerin alınmasının, tedavi sonrası oluşan yan etkilerin ortadan kaldırılmasının ve gerek tıp gerekse diş hekimliği için bu konuda farkındalığın geliştirilmesinin önemini daha da arttırmaktadır. Her ne kadar radyoterapi teknikleri ve teknolojisi gelişim kaydetse de çalışmamız tedavi sonrası ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme bozukluğu gibi morbiditelerin hastalarda halen önemli bir sorun olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Ağız kuruluğu, baş-boyun kanseri, radyoterapi, yutma güçlüğü

Evaluation of the changes in swallowing disorder, dry mouth and nutritional status of patients receiving radiotherapy to the head and neck region

Abstract

Aim: The aim in this study is to perform an oral examination of the patients who have received radiotherapy, mainly of the head and neck region, also, to evaluate the common side effects of radiotherapy (i.e: dysphagia, dry mouth and nutritional problems). **Methods:** The study included 26 patients ages 18-80 who underwent radiotherapy or chemo radiotherapy for primary head and neck cancer without surgical treatment. **Results:** At the beginning of treatment all patients(100%) had disphagia and dry mouth, 21 patients (80.2%) had nutritional problems.

Yazının geliş tarihi: 24.02.2020

Yazının kabul tarihi: 04.05.2020

Sorumlu yazar: Ferah Onay Karakaş, Emek Mah. Bışkek Cad. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi E blok Kat:3, Ankara

Tel: 03122034338 E-posta: fokarakas@yahoo.com.tr

Conclusion: Due to the changing and improving treatment alternatives and organ-sparing modality, the increase in the survival rate raises the significance of taking protective precautions, eliminating the post-treatment side effects and raising awareness on this issue in terms of both medicine and dentistry. Although radiotherapy and technology have improved, our study has revealed that post-treatment morbidities as dry mouth, dysphagia and nutrition problems are still significant problems for the patients.

Keywords: Dry mouth, dysphagia, head and neck cancer, radiotherapy

Giriş

Baş-boyun kanserlerinin insidansı az olmasına rağmen, solunum yolları ve beslenmeyle yakın ilişkisi nedeniyle tüm kanserler arasında önemli bir yere sahiptir.¹ Baş-boyun kanserleri dudaklar, ağız boşluğu, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks, burun boşluğu ve paranazal sinüsler, tiroid bezi ve tükürük bezlerinde lokalize olan kanserlerdir.² Baş-boyun bölgesinde en sık görülen tümör tipi Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)'dur; tüm tümör tiplerinin %90'ını oluşturmaktadır.³

Baş-boyun kanserleri genel olarak cerrahi, radyoterapi (RT) ve\veya kemoterapi (KT) ile tedavi edilir. RT, baş boyun kanserlerinde uygulanan önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Birçok erken evre malignansinin primer tedavisinde, cerrahi rezeksiyonu takiben destek tedavi olarak veya kemoterapiyle eşzamanlı küratif tedavi amacıyla uygulanır.⁴

RT, uygulama sırasında ya da sonrasında sağlıklı dokuları da etkileyerek, hastanın yaşam kalitesini düşüren, hatta bazı durumlarda tedaviye ara verilmesine ya da sonlandırılmasına sebep olabilen çeşitli akut ya da kronik yan etkilere sebep olur. Bu durum özellikle radyasyona farklı tepkiler veren, birbirine benzemeyen örtücü mukoza, cilt, cilt altı bağdoku, kas, tükürük bezleri, dişler ve kemik gibi yapıların bir arada olduğu baş boyun bölgesinde daha sık ortaya çıkar.⁵

Ağız kuruluğu (kserestomi) ve yutma güçlüğü (disfaji), baş-boyun bölgesinde kanser varlığı nedeniyle RT uygulanmış hastalarda görülen sık görülen yan etkilerdir. Tedavinin KT ile kombine olması, hastanın konuşması, beslenmesi, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerindeki bu olumsuz etkilerini artırmaktadır.⁶

Tükürük bezlerinin yüksek radyasyon dozlarına maruz kalması, tükürük üretimini olumsuz etkileyerek, baş-boyun bölgesine RT uygulanan hastalarda en sık bildirilen yan etkilerinden biri olan ağız kuruluğuna neden olur.⁷ Ağız kuruluğu, tükürük bezlerinin radyasyona maruz kalan hacmine, toplam radyasyon dozuna ve hastanın özelliklerine bağlı olarak birkaç ay veya yıl boyunca sürebilir ya da kalıcı olabilir.^{8,9} Azalan tükürük akışının yanı sıra tükürüğün viskozitesinde, sodyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve protein konsantrasyonlarında artış, pH, bikarbonat konsantrasyonu ve IgA miktarında azalma görüldüğü bildirilmiştir.¹⁰ Tükürükteki fonksiyon bozuklukları yaşamsal tehlike yaratmasa da, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yutma güçlüğü, alınan gıdanın ağızdan mideye transferinin mekanik olarak gerçekleştirilememesi, yutma hareketini sağlayan kasların gücünün azalması veya koordinasyonunun bozulması sonucu oluşan ve baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda sık görülen yan etkilerden biridir.⁶ Radyoterapi kaynaklı yutma güçlüğü etiyolojik faktörleri arasında tat tomurcuklarını da etkileyen nörotoksisite, ağız kuruluğu, enfeksiyon ve psikolojik koşullanma sayılabilir.¹¹

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ihmal edilen veya gerektiği kadar üzerinde durulmayan bir diğer faktör de hastaların beslenme (nütrisyon) durumlarıdır. Mukozit, yutma güçlüğü, ağız kuruluğu, tat almada bozukluk (disguzi), bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal ve ateş gibi radyoterapi veya kemoradyoterapinin (KRT) primer yan etkileri, tedavi sırasında genellikle kilo kaybıyla sonuçlanan beslenme bozukluklarına sebep olur.^{12,13}

Kemoradyoterapinin uzun vadeli etkilerini araştıran birçok çalışma, yutma ve beslenmedeki işlev bozukluğunun kalıcı ve şiddetli olabileceği sonucuna varmıştır.¹⁴

Bu çalışmada, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların ağız içi muayenesinin yapılması ve sık görülen yan etkilerden olan ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme durumunda oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, Aralık 2017 ve Ekim 2018 tarihleri arasında, primer baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulaması yapılan 18-80 yaş arası 26 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce hasta sayısı 40 olarak planlandığı halde, bazı hastalarla iletişimin kesilmesi, hastanın kendi isteğiyle takipten çıkması, uzak organ metastazı görülmesi, hastaya cerrahi tedavi uygulanması veya hastanın hayatını kaybetmesinden dolayı çalışma 26 hastayla sonlandırılmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Hastaların çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onamları alındı ve hastalara istedikleri zaman, hiçbir neden göstermeden çalışmadan ayrılacakları ve bu nedenle tedavilerinde herhangi bir aksama olmayacağı bildirildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alındı.(Tarih:13.11.2017, Karar no:527)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya 18-80 yaş arası, baş boyun bölgesine kanser varlığı nedeniyle radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmış hastalar dahil edildi. Çalışmaya, total radyoterapi dozu 65-70 Gy (Gray) olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

Cerrahi işlemler radyoterapiden bağımsız olarak dokularda fonksiyon kayıplarına sebep olabileceğinden, baş-boyun bölgesine onkolojik ve rekonstrüktif

cerrahi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bunun dışında, kanser tanısından önce ağız kuruluğuna sebep olan bir hastalığı olan, uzak organ metastazı görülen, daha önce baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış ve baş-boyun bölgesinde kanser nüksü görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara radyoterapinin uygulandığı ilk hafta, yutkunma güçlüğü ve ağız kuruluğu varlığı ve hangi tür yiyecekleri (katı, püre ya da sıvı) tüketebildiği soruldu. Radyoterapi uygulaması bittikten altı ay sonra hastalara aynı sorular tekrar sorulup sonuçlar kıyaslandı.

Başlangıç oranı 0.99 olacak şekilde power analizi yapılmıştır. Analiz esnasında α hatası 0.05 ve β hatası 0.20 olarak alınmıştır, %90 güç ile en az 25 birim ile çalışılmaya karar verilmiştir. İstatistiksel analiz, Windows SPSS 21. sürümü (SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki değerlendirmede Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. P değeri 0.003 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 56 olup, 21'i (%80.8) erkek, beşi (%19.2) kadındır. Hastaların 12 tanesi (%46.2) nazofarinks, dokuz tanesi (%34.6) larinks, üç tanesi (%11.5) orofarinks, bir tanesi (%3.8) maksiller sinüs ve bir tanesi (%3.8) de palatinal mukozada kanser tanısı almıştır. Hastaların 18 tanesi (%69.2) skuamöz hücreli karsinom (SCC), yedi tanesi (%26.9) indifferansiye tip, bir tanesi (%3.8) adeno karsinom tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara toplamda 68-70 Gy radyoterapi uygulanmıştır.

Yutma güçlüğü

Hastaların tamamında (%100) tedavi başlangıcında yutkunmada güçlük tespit edildi. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların 12 tanesinde (%46.2) yutkunma güçlüğü'nün devam ettiği, 11 tanesinde (%42.3) azalma ve üç tanesinde (%11.5) yutma güçlüğü olmadığı tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda,

yutma güçlüğü için yapılan altıncı ay değerlendirmesinde başlangıca göre anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir. (p=0.003)

Ağız kuruluğu

Bu çalışmada değerlendirilen hastaların tamamında (%100) tedavi başlangıcında ağız kuruluğu mevcuttu. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların dokuz tanesinde (%34.6) ağız kuruluğunun hala devam ettiği, 17 tanesinde ise (%65.4) ağız kuruluğunda kısmi düzelme olduğu tespit edildi. Tedavinin altıncı ayında yapılan değerlendirmede ağız kuruluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir.(p=0.003)

Beslenme durumu

Bizim çalışmamızda, tedavi başlangıcında hastaların beş tanesinin (%19.2) katı yiyecekleri zorlanmadan tüketebildikleri, 18 tanesinin (%69.2) katı yiyeceklerle birlikte enteral beslenme ürünü (mama) ya da püre tükettikleri, üç tanesinin (%11.6) ise hiç katı gıda tüketemedikleri tespit edildi. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların beş tanesinin (%19.2) katı yiyecekleri zorlanmadan tüketebildikleri, 15 tanesinin (%57.7) katı yiyeceklerle birlikte enteral beslenme ürünü veya püre tükettikleri, hastaların üç tanesinin (%11.5) sadece püre veya mama tüketebildikleri, hastaların üç tanesinin ise (%11.5) sadece sıvı tüketebildikleri tespit edildi. Çalışmanın sonunda elde edilen verilere göre, hastaların beslenme durumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluştuğu tespit edilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda sık görülen yan etkilerden olan ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme durumunda oluşan değişikliklerin sıklığını ve tedavi bittikten altı ay sonra bu yan etkilerin hala mevcut olup olmadığını değerlendirdik.

Baş-boyun kanserlerinde sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemi olan RT'ye

bağlı olarak, hastalarda günlük yaşam aktivitelerini sınırlayacak birçok semptom eş zamanlı ya da ayrı ayrı olarak ortaya çıkabilmektedir. Literatürde RT uygulanan baş-boyun kanserli hastaların neredeyse tamamında oral komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Bizim çalışmamızda da, radyoterapi uygulamasının ilk haftasında tüm hastalarda (%100) oral yan etkilerin mevcut olduğu görüldü.

Ağız kuruluğu, baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda görülen muhtemel en yaygın kalıcı hasardır.¹⁸ Tükürük akışının azalması veya kesilmesi radyoterapinin majör tükürük bezlerine uygulandığı 1-2. haftada başlar.^{19,20} 2,25 Gy lik tek doz uygulamasından 24 saat sonra tükürük salgısında azalma olduğu bildirilmiştir.²¹ Bizim çalışmamızda radyoterapinin ilk haftasında, değerlendirilen hastaların tamamında (%100) ağız kuruluğu mevcuttu. Parotis bezinin 60 Gy ve daha fazla dozda radyasyona maruz kalmasının kalıcı hasara yol açtığı kabul edilmektedir.^{22,23} Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalara 68-70 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların dokuz tanesi (%34.6) ağız kuruluğunun hala mevcut olduğunu, 17 tanesi ise (%65.4) ağız kuruluğunda kısmi düzelme olduğunu bildirdi. Nazofarinks bölgesine radyoterapi uygulanması esnasında her iki parotis bezi de radyasyondan etkilenir ve ağız kuruluğu şiddetli ve kalıcı olur.¹⁸ Bizim çalışmamızdaki hastaların 12 tanesi (%46.2) nazofarinks kanseri tanısı almıştır ve bu hastaların tamamında (%100) ağız kuruluğu tedaviden altı ay sonra da devam etmiştir.

Bizim çalışmamızda, radyoterapi uygulanan ilk haftada hastaların tamamında (%100) yutma güçlüğü görüldü. Radyoterapi uygulandıktan altı ay sonra 12 hastada (%46.2) yutma güçlüğünün devam ettiği, 11 hastada (%42.3) yutma güçlüğünde azalma olduğu ve üç hastada (%11.3) yutma güçlüğü olmadığı tespit edildi.

Honghong Li ve arkadaşlarının¹¹ yayınladığı bir çalışmada da nazofarinks kanserli hastaların %42.8'inde radyoterapi kaynaklı disfaji geliştiği ve radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulandığında bu

oranın artabileceği bildirilmiştir. Orofarenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada üst ve alt konstrüktör kasların RT dozlarındaki her 10 Gy artış disfaji şikayetinde %19 artışa yol açtığı gösterilmiştir.²⁴

Yutma fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen disfaji, kilo kaybı, aspirasyon ve benzeri morbiditelerin baş-boyun kanserli hastalarda konstrüktör farengeal kaslar, glottik, supra glottik larenks, dil kökünün fonksiyon bozukluğuna bağlı geliştiği tespit edilmiştir.²⁵ Jensen ve arkadaşlarının²⁶ yaptıkları bir çalışmada ise hastaların fonksiyonel endoskopik incelemelerinde supraglottik ve glottik larinksteki anatomik yapıların uygulanan RT dozlarının yutma güçlüğü şikayeti ile önemli derecede ilgili olduğunu göstermişlerdir.

Kanserin psikolojik, fizyo-patolojik etkisine ek olarak cerrahi, RT ve KT gibi tedavilerin etkisi ile yetersiz enerji alımı, birçok sitokin ve indükleyici faktör salınımı ile oluşan artmış metabolik ihtiyaçla kanser hastalarında sıklıkla kilo kaybı, bununla birlikte malnutrisyon tablosu ile de karşılaşılmaktadır. Baş boyun kanseri olan hastalarda özellikle eş zamanlı KRT alan hastalarda bu şikâyetlerin daha sık çıkması beklenen bir sonuçtur.²⁷

Yutma bozukluğu, ağız kuruluğu ve bunların varlığı sonucu ortaya çıkan beslenme bozuklukları, baş boyun kanseri tedavisi gören hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen problemlerdir. Baş-boyun kanserli hastaların %40'ında beslenme bozukluğunun olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur.²⁸ Bizim çalışmamızda, hastaların 18 tanesi (%69.2) tedavi başlangıcında katı gıdayla birlikte enteral beslenme ürünü ya da püre tüketirken, tedaviden altı ay sonra bu hastaların beş tanesinin (%19.2) artık hiç katı gıda tüketemedikleri görüldü.

Hollanda'da 2015 yılında baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastaların değerlendirildiği 10 yıllık takipli bir çalışmada, 10 yılın sonunda hastaların %46'sının herhangi bir yiyeceği zorlanmadan ve ilave bir işlemle geçirmeye gerek duymadan tüketebildiklerini bildirmişlerdir.²⁹ Bizim çalışmamızda, hastaların beş tanesinin

(%19.2) tedavi başlangıcında katı gıdaları rahatça tüketebildikleri görüldü. Tedaviden altı ay sonra aynı hastaların üç tanesi (%11.5) yeterli katı gıda tüketemediğinden, katı gıdaya ilave olarak enteral beslenme ürünü (mama) ya da püre tükettiği görüldü. Yeterli beslenme ve sıvı alımı hastaların özellikle performans durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediğinden, oral ve enteral alımın sürdürülebilmesi gerekir. Aksi takdirde bozulmuş besin alımı neoplastik kaşeksi riskinin oluşmasına neden olur.³⁰ Bozulmuş oral alım, kanser tedavisinden sonraki ilk yıl içinde de devam eder. Starr ve arkadaşlarının³¹ yayınladığı bir çalışmada, kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda çiğneme güçlüğünde artış ve sürekli beslenme tüpü gereksinimi olduğu bildirilmiştir. Akman³² tarafından yayınlanmış bir çalışmada da kemoradyoterapi uygulanan hastaların tümünde oral beslenme ürünü veya parenteral destek tedavi gereksiniminin olduğu ve hastaların %10'una hospitalizasyon gerektiği bildirilmiştir. Aktaş ve ark.³³ 82 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada baş boyun kanserli hastalarda tedavi başından itibaren yeterli beslenme desteğinin sağlanması yan etkilerin azalmasına neden olduğundan tedaviye uyumun artacağını bildirmişlerdir.

Radyoterapi sırasında yutma bozukluğunu önlemek ve/veya azaltmak için beslenme danışmanlığı, enteral beslenme, yutma egzersizleri ve profilaktik perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) gibi farklı stratejiler uygulanabilir.³⁰

Baş boyun kanserlerinde tedavi tamamlandıktan sonra yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkiler aylar ya da yıllar boyunca devam eder. Uluslararası kılavuzlar baş-boyun kanserleri için uygulanan radyoterapi sonrası oluşan komplikasyonların yönetimine vurgu yapmışlarsa da bu komplikasyonlardan kaynaklı problemlerin desteklenmesi konusunda fikir birliğine varılamamıştır.³⁴

Sonuç olarak, değişen ve gelişen tedavi seçenekleri ve organ koruyucu yaklaşımla sağ kalımın artması, koruyucu önlemlerin alınmasının, tedavi sonrası

oluşan yan etkilerin ortadan kaldırılmasının ve gerek tıp gerekse diş hekimliği için bu konuda farkındalığın geliştirilmesinin önemini daha da arttırmaktadır. Her ne kadar radyoterapi teknikleri ve teknolojisi gelişim kaydetse de çalışmamız tedavi sonrası ağız kuruluğu, yutma güclüğü ve beslenme durumunun bozulması gibi morbiditelerin hastalarda halen önemli bir sorun olduğunu ortaya koymuştur.

Yazarların katkısı: Araştırmacıların tümü çalışmanın planlanması, yürütülmesi, çalışma metninin yazılması aşamalarına aktif olarak katılmıştır.

Çıkar çatışması: Bu makale yazarlarından hiçbirinin makalede bahsi geçen konu veya malzemeyle ilgili herhangi bir ilişkisi, bağlantısı veya parasal çıkar durumu söz konusu değildir.

Finansal destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Teşekkür

İstatistiksel analiz konusundaki katkıları için Doktor Deniz Yüce'ye (deniz.yuce@hacettepe.edu.tr) teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Çıtlak K, Kapucu S. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda mukozit yönetimine yönelik kullanılan oral ajanların retrospektif olarak incelenmesi. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*. 2017; 4(1), 15-27.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Sanderson R, Ironside J. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ*. 2002;325(7368):822-827.
4. Kent ML, Michael T, Brennan, Jenene L, Noll, Philip C, Fox, Stuart H, Burri, Jane C, Hunter, Peter B, Lockhart. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer*. 2008;16(3):305-309.
5. Freitas DA, Caballero AD, Pereira MM, Oliveira SKM, Silva GPE, Hernández CIV. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Revista CEFA*. 2011;13(6):1103-1108.
6. Kraaijenga SA, van der Molen L, Jacobi I, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Prospective clinical study on long-term swallowing function and voice quality in advanced head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and preventive swallowing exercises. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(11):3521-3531.
7. Likhterov I, Ru M, Ganz C, Urken M, Chai R, Okay D, Liu J, Stewart R, Culliney B, Palacios D, Lazarus C. Objective and subjective hyposalivation after treatment for head and neck cancer: Long-term outcomes. *The Laryngoscope*. 2018;128(12):2732-2739.
8. Kuhnt T, Jirsak N, Müller AC, Pelz T, Gernhardt C, Schaller HG, Janich M, Gerlach R, Dunst J. Quantitative and qualitative investigations of salivary gland function in dependence on irradiation dose and volume for reduction of xerostomia in patients with head-and-neck cancer. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2005;181(8):520-528.
9. Marmiroli L, Salvi G, Caiazza A, Di Rienzo L, Massaccesi M, Murino P, Macchia G. Dose and volume impact on radiation-induced xerostomia. *Rays*. 2005;30(2):145-148.
10. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: A

- consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *European Journal of Cancer*. 1992;28(2-3):457-462.
11. Li H, Li L, Huang X, Li Y, Zou T, Zhuo X, Chen Y, Liu Y, Tang Y. Radiotherapy-induced dysphagia and its impact on quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2019;195(6):457-467
 12. Kufeldt J, Viehrig M, Schweikert D, Fritsche A, Bamberg M, Adolph M. Treatment of malnutrition decreases complication rates and shortens the length of hospital stays in a radiation oncology department. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2018;194(11):1049-1059.
 13. Small W, Woloschak GE. Management of Radiation-Induced Head and Neck Injury. Radiation toxicity: a practical medical guide. 1. Baskı, New York, Springer Science & Business Media, 2006: 23-42.
 14. Van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, Smeele LE, Rasch CR, Hilgers FJ. A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: Feasibility, compliance, and short-term effects. *Dysphagia*. 2011;26(2):155-170.
 15. Rosenthal D, Mendoza T, Cleeland C. Identifying head and neck cancer patients at risk for high symptom burden during treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15_suppl):6066-6066.
 16. Haisfield-Wolfe ME, McGuire DB, Soeken K, Geiger-Brown J, De Forge B, Suntharalingam M. Prevalence and correlates of symptoms and uncertainty in illness among head and neck cancer patients receiving definitive radiation with or without chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(8):1885-1893.
 17. Kirca K, Kutlutürkan S. Control of early and late stage symptoms related to radiotherapy in head and neck cancers. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;9(2):110-117.
 18. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *The lancet oncology*. 2006;7(2):175-183.
 19. Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Targhi MG, Kheirollahi K. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(3):721.
 20. Greenberg M, Glick M. Burket's Oral Medicine, Diagnosis & Treatment. 10. Baskı, Hamilton, BC Decker. 2003: 194-234.
 21. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1981;7(4):535-541.
 22. Karadayı B, Akmansu M, Dirier A, Akdemir Ö. Amifostinin sitoprotektif etkinliğinin kantitatif tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2005;32(4):183-189.
 23. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;51(4):938-946.
 24. Levendag PC, Teguh DAN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijff W, Kolkman-Deurloo IK, Prevost JB, Poll J, Schmitz PIM, Heijmen BJ. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: A dose-effect relationship. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;85(1):64-73.
 25. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;50(3):695-704.

26. Jensen K, Lambertsen K, Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;85(1):74-82.
27. Akın MM. Nazofarenks kanserlerinde farklı radyoterapi tekniklerinde normal doku dozlarının yaşam kalitesine etkisi (Uzmanlık Tezi). Fadime Akman. Yayınlanmamış Tezi. İzmir. 2013.
28. Yanni A, Dequanter D, Lechien J, Loeb I, Rodriguez A, Javadian R, Van Gossum M. Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2019;6:27-33.
29. Kraaijenga S, Oskam I, van der Molen L, Hamming-Vrieze O, Hilgers F, Van Den Brekel M. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral oncology*. 2015;51(8):787-794.
30. Volpe S, Marvaso G, Alterio D, Ciardo D, Sabbatini A, Zagallo E, Valoriani F, Fanetti G, Ferrari A, Rocca MC, Ansarin M, Jereczek-Fossa BA. Nutritional Intervention for Nonsurgical Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiation Therapy: Results from a Prospective Stepped-Wedge Clinical Protocol. *Nutrition and cancer*. 2018:1-9.
31. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentie M, Eckel HE, Mueller RP. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy—results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;50(5):1161-1171.
32. Akman F. Yerel ileri baş-boyun kanserlerinde kemoradyoterapi. *Turkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*. 2010;3(1):36-40.
33. Akkaş EA, Yücel B, Kılıçkap S, Babacan NA, Altuntaş E. Baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2013;35(1):66-75.
34. Moroney LB, Helios J, Ward EC, Crombie J, Burns CL, Yeo SQ, Pelecanos A, Spurgin AL, Blake C, Kenny L, Chua B, Hughes BGM. Radiotherapy for cutaneous head and neck cancer and parotid tumours: a prospective investigation of treatment-related acute swallowing and toxicity patterns. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(2):573-581.