

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



**Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ  
ΜΕΛΙΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΣΤΟΜΑΤΟΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ  
ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ  
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Μέλανη Χαραλάμπους

**ΛΕΜΕΣΟΣ 2014**

Copyright © Μελανή Χαραλάμπους 2014

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

**Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Δρ. Χαραλάμπους Ανδρέας    Επίκουρος Καθηγητής (Επιβλέπων Καθηγητής)

Δρ. Ραφτόπουλος Βασίλειος    Αναπληρωτής Καθηγητής (Μέλος)

Δρ. Αικατερίνη Λαμπρινού    Επίκουρη Καθηγήτρια (Μέλος)

## *Ευχαριστίες*

θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα όλους όσους συνέβαλαν με κάθε τρόπο στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω προς την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή, τους Δρ. Ανδρέα Χαραλάμπους, Δρ. Βασίλειο Ραφτόπουλο και Δρ. Αικατερίνη Λαμπρινού, για την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγηση που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω επίσης στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τη Δρ. Πατηράκη και τη Δρ. Παπαθανάσογλου για τα εύστοχα σχόλια και τις παρεμβάσεις τους η συμβολή των οποίων ήταν καθοριστικής σημασίας.

Πολύτιμη υπήρξε η βοήθεια του Δρ Νίκου Μίτλεντον και του κου Λεύκιου Παικούση και τους ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση και τις συμβουλές τους σε θέματα στατιστικής. Ειδικά οφείλω να ευχαριστήσω τους στενούς συνεργάτες μου (Ομάδα Διαχείρισης Εκπαιδευτικών Προγραμμάτων της Διεύθυνσης Νοσηλευτικών Υπηρεσιών), οι οποίοι με στήριξαν με κάθε τρόπο κατά το διάστημα αυτό, αλλά και τη συνάδελφο μου κα Θεολογία Τσίτση για τη συνεργασία και τη συμπαράσταση της.

Η παρούσα διατριβή δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την υπόλοιπη ερευνητική ομάδα, με την οποία είχα μια εξαιρετική συνεργασία καθόλο αυτό το διάστημα. Ευχαριστώ θερμά το Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου και τους Δρ Νίκο Κατωδρίτη, Δρ Δημήτρη Βόμβα και την κα Δήμητρα Γαβριηλίδου για τη συνεχή συνεργασία, και όλο το προσωπικό του ακτινοθεραπευτικού τμήματος για το χρόνο που αφιέρωσαν στην παρούσα μελέτη. Επίσης, ευχαριστώ όλους τους νοσηλευτές του ΠΑΣΥΚΑΦ και ιδιαίτερα την κα Βαρβάρα Πιτσιλλίδου που ανέλαβαν ένα μεγάλο μέρος της συλλογής δεδομένων.

Τέλος, επιθυμώ να εκφράσω την αγάπη μου και τις ευχαριστίες μου στους ανθρώπους που με στήριξαν, που έδειξαν κατανόηση και βρίσκονταν δίπλα μου σε κάθε στιγμή, το σύζυγο, τα παιδιά μου, τους γονείς και τ' αδέρφια μου.

***Αφιερώνω αυτή τη διατριβή στο σύζυγο μου Γιώργο και στα δύο μου παιδιά Μαρία και Ιωάννη.***

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου αποτελεί μια από τις σοβαρότερες μορφές κακοήθειας, με πολυδιάστατες επιπτώσεις σε όλους τους τομείς της ποιότητας ζωής των πασχόντων, με επίκεντρο τις φυσικές επιπτώσεις όπως είναι η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα. Η συνδυαστική θεραπεία μεταξύ συμβατικής και εναλλακτικής ιατρικής καταδεικνύει ενθαρρυντικά αποτελέσματα καθότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχει οποιαδήποτε αποτελεσματική θεραπεία για τις συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας μέσα από την υφιστάμενη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενη.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Οι επιμέρους στόχοι της έρευνας είναι η αξιολόγηση: 1) της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου πριν και μετά την παρέμβαση, 2) της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στη διατήρηση του ιδανικού βάρους των πασχόντων, 3) της πιθανής μείωσης του βαθμού ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας και 4) του πόνου στο στόμα μετά την παρέμβαση.

**Δείγμα και μέθοδος:** Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης και διαχρονικής παρακολούθησης. Η έρευνα διεξήχθη σε Ογκολογικό Κέντρο της Κύπρου και οι συμμετέχοντες που συμπεριλήφθησαν στην έρευνα ήταν 72 πάσχοντες με οποιαδήποτε μορφή κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στη στοματική κοιλότητα, κατά τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 2012 - Ιανουάριος 2014. Η ομάδα Α/πειραματική ομάδα εκτός από τη συμβατική θεραπεία, ακολούθησε το ερευνητικό πρωτόκολλο που περιελάμβανε στοματικές πλύσεις με θυμαρίσιο μέλι υπό μορφή στοματικού διαλύματος.

Στην ομάδα Β/ομάδα ελέγχου οι πάσχοντες χρησιμοποίησαν τη συνήθη συνταγογραφούμενη φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με στοματικές πλύσεις με φυσιολογικό ορό. Όλοι οι πάσχοντες συμπληρωσαν 4 ερωτηματολόγια σε τρεις χρονικές περιόδους πριν την έναρξη της παρέμβασης, μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, καθώς και 6 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Δύο κλίμακες αντικειμενικής αξιολόγησης της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας χρησιμοποιούνται εβδομαδιαία καθ'ολη τη διάρκεια της παρέμβασης, παράλληλα με εβδομαδιαίο ζύγισμα των πασχόντων για παρακολούθηση της αυξομείωσης του βάρους τους.

**Αποτελέσματα:** Μέσα από ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Repeated measures ANOVA) διαφάνηκε η στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης που αφορούσε στην αντικειμενική αξιολόγηση της στοματοβλεννογονίτιδας ( $F=11,064$   $p<0,0001$ ) και της ξηροστομίας ( $F=9,06$   $p<0,0001$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης τόσο στην αντικειμενική αξιολόγηση του σωματικού βάρους των ασθενών ( $F=36,09$ ,  $p<0,0001$ ) όσο και στην υποκειμενική αξιολόγηση του πόνου ( $F=7.24$   $p=0.001$ ). Μετά από την έναρξη της παρέμβασης, διαφάνηκε να επηρεάζεται σημαντικά η βελτίωση στις περισσότερες διαστάσεις της γενική ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων της ομάδας παρέμβασης.

**Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η χρήση του μελιού υπό μορφή στοματικού διαλύματος, μπορεί να συμβάλει θετικά στη σταθεροποίηση και τη βελτίωση της στοματοβλεννογονίτιδας και της ξηροστομίας που αναπτύσσουν οι πάσχοντες κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Επιπλέον, φαίνεται ότι μπορεί να βοηθά στη μείωση του στοματικού πόνου, τη σταθεροποίηση του βάρους των πασχόντων και επέκταση στη γενική ποιότητα ζωής τους.

## ABSTRACT

**Background:** The head and neck malignancy is one of the most serious forms of malignancy with multidimensional effects on all aspects of the quality of life of patients, with a focus on the physical effects such as dry mouth and oral mucositis. Combination therapy between conventional and alternative medicine like honey shows encouraging results since so far there is no effective treatment for these side effects. However, the efficacy of adjunctive therapy through the existing literature is inconsistent.

**Aim:** To evaluate the effectiveness of thymus honey on radiation induced-oral mucositis and xerostomia. The specific objectives of the research are to evaluate: 1) the quality of life of patients with head and neck malignancy before and after the intervention 2) the effectiveness of the use of honey to maintain the ideal weight of patients, 3) the possible reduction of the degree of xerostomia and oral mucositis and 4) the pain in the mouth after the intervention.

**Methods:** This is a randomized control trial. The survey was conducted in Cyprus Oncology Centre and the participants included in the study were 72 patients with any form of malignant head and neck cancer undergoing radiotherapy in the oral cavity during the period January 2012 - January 2014. Group A / experimental group except of medication followed for the prevention and treatment of xerostomia and oral mucositis followed the research protocol included mouthwashes with honey. In group B / group control patients used the usual prescription medication that is used for dry mouth and oral mucositis in combination with oral rinses with saline. All patients completed 3 questionnaires at three time periods before the start of the intervention, after the completion of radiotherapy, and 6 months after radiotherapy (total 3 times). Two scales of the objective evaluation of xerostomia and oral mucositis were used weekly throughout the intervention, and in addition, been undertaken weekly weighing of patients for monitoring the change in weight.

**Results:** Through analysis of variance with repeated measures (Repeated measures ANOVA) revealed a statistically significant effect of the intervention involved the objective assessment of oral mucositis ( $F = 11,064$   $p < 0,0001$ ) and xerostomia ( $F = 9,06$   $p < 0,0001$ ). Also, there was a statistically significant effect of the intervention both, the objective assessment of body weight of the patients ( $F = 36,09$ ,  $p < 0,0001$ ) and the subjective assessment of pain ( $F = 7.24$   $p = 0.001$ ). After the start of the intervention showed significantly affecting the improvement in most aspects of general quality of life of participants in the intervention

**Conclusions:** The results of this study provide strong evidence that the use of honey in the form of mouthwash, can contribute positively to the stabilization and improvement of oral mucositis and xerostomia that confront head and neck cancer patients during and after the completion of their treatment. Moreover, it seems that it can help reduce oral pain, stabilize the weight of patients and improve the overall quality of life.



## Περιεχόμενα

<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....</b>	<b>13</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....</b>	<b>14</b>
<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....</b>	<b>15</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>16</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>19</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....</b>	<b>20</b>
<b>Η ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.....</b>	<b>20</b>
1.1 Ορισμός .....	21
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα .....	21
1.3 Παράγοντες κινδύνου .....	22
1.4 Διάγνωση-Σταδιοποίηση .....	23
1.5 Συμβατική θεραπεία .....	24
1.5.1 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	24
1.5.2 Ακτινοθεραπεία .....	25
1.5.3 Χημειοθεραπεία.....	26
1.6 Συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική.....	28
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....</b>	<b>30</b>
<b>ΟΙ ΚΥΡΙΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ .....</b>	<b>30</b>
2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντινεοπλασματική θεραπεία.....	31
2.2 Ξηροστομία .....	32
2.2.1 Ανατομία-Φυσιολογία των σιελογόνων αδένων .....	32
2.2.2 Παθοφυσιολογία της ξηροστομίας .....	33
2.2.3 Συμβατική αντιμετώπιση της ξηροστομίας .....	35
2.2.4 Συμπληρωματικές και Εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας.....	37
2.3 Στοματοβλεννογονίτιδα.....	38
2.3.1 Παθοφυσιολογία της στοματοβλεννογονίτιδας.....	39
2.3.2 Συμβατική αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας.....	41
2.3.3 Εναλλακτικές και συμπληρωματικές θεραπείες διαχείρισης της στοματοβλεννογονίτιδας.....	43

2.4 Απώλεια βάρους.....	44
2.5 Στοματοφαρυγγικός πόνος .....	46
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....</b>	<b>48</b>
<b>ΓΕΝΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.....</b>	<b>48</b>
3.1 Ορισμός.....	49
3.2 Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής.....	49
3.3 Εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής.....	50
3.4 Λειτουργικές επιπτώσεις.....	51
3.5 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις.....	51
3.6 Οικονομικές επιπτώσεις.....	53
3.7 Ο αντίκτυπος στην πνευματική ζωή.....	53
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....</b>	<b>54</b>
<b>ΤΟ ΜΕΛΙ.....</b>	<b>54</b>
4.1 Η χρήση του μελιού στην αρχαιότητα.....	55
4.2 Η χρήση του μελιού στη σύγχρονη εποχή.....	56
4.3 Τα συστατικά του μελιού .....	56
4.3.1 Το κυπριακό μέλι.....	57
4.3.2 Το θυμαρίσιο μέλι.....	58
4.4 Οι θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού.....	59
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....</b>	<b>62</b>
<b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ .....</b>	<b>62</b>
5.1 Εισαγωγή.....	63
5.2 Σκοπός.....	64
5.3 Υλικό και μέθοδος.....	64
5.4 Μεθοδολογική ποιότητα των μελετών.....	65
5.5 Πλάνο αναζήτησης.....	65
5.6 Αποτελέσματα.....	66
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....</b>	<b>79</b>
<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>	<b>79</b>
6.1 Διατύπωση του ερευνητικού σκοπού.....	80

6.2 Επιμέρους στόχοι.....	80
6.3 Ερευνητικά Ερωτήματα και Υποθέσεις.....	80
6.4 Κύριες Ερευνητικές Υποθέσεις .....	82
6.5 Ερευνητικός σχεδιασμός .....	83
6.6 Τύπος Μελέτης.....	83
6.6.1 Δείγμα.....	84
6.6.2 Κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα .....	84
6.6.3 Κριτήρια αποκλεισμού .....	84
6.6.4 Υπολογισμός δείγματος.....	85
6.6.5 Μέθοδος τυχαιοποίησης και κατανομής του δείγματος.....	86
6.6.6 Τυφλότητα .....	86
6.6.7 Επιλογή του δείγματος .....	87
6.6.8 Ομάδα παρέμβασης.....	89
6.6.9 Ομάδα ελέγχου .....	90
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....</b>	<b>91</b>
<b>ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ .....</b>	<b>91</b>
7.1.Εισαγωγή.....	92
7.2 Ερωτηματολόγια.....	93
7.2.1 Εργαλείο αξιολόγησης ξηροστομίας: Ερωτηματολόγιο ξηροστομίας- (XQ) .....	93
7.2.3 Εργαλείο Αξιολόγησης Στοματοβλεννογονίτιδας OMWQ-HN.....	94
7.2.4 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια (EORT QLQ- C30) ..	95
7.2.5 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (EORT QLQ- H&N35) .....	95
7.3. Κλίμακες αξιολόγησης.....	96
7.3.1. Κλίμακα αξιολόγησης της Στοματοβλεννογονίτιδας - Κριτήρια RTOG .....	96
7.3.2 Κλίμακα βαθμολόγησης της ξηροστομίας - Προσαρμογή από NCI (Version 3.0).....	97
7.4 Μετάφραση εργαλείων/κλιμάκων-πολιτισμική προσαρμογή .....	97
7.4.1 Διαδικασία Μετάφρασης των ερωτηματολογίων.....	97
7.4.2 Διγλωσσική μετάφραση προς δύο κατευθύνσεις.....	98
7.4.3 Πολιτισμική Προσαρμογή του ερωτηματολογίου (cultural adaptation) .....	98
7.5 Συντελεστής εσωτερικής συνοχής.....	99
7.6 Στατιστική ανάλυση δεδομένων.....	100
7.7 Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα.....	101

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....</b>	<b>103</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>103</b>
8.1. Δημογραφικά δεδομένα και χαρακτηριστικά της νόσου.....	104
8.2 Αντικειμενική αξιολόγηση στοματικής κοιλότητας και σωματικού βάρους .....	109
8.2.1 Αντικειμενική αξιολόγηση της Στοματοβλεννογονίτιδας .....	109
8.2.2 Αντικειμενική αξιολόγηση της Ξηροστομίας.....	113
8.2.3 Αξιολόγηση του σωματικού Βάρους.....	118
8.3 Ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς πασχόντων.....	122
8.3.1 Ερωτηματολόγιο QLQ C30 και QLQ H&N 35.....	122
8.3.2.....Ερωτηματολόγιο ξηροστομίας .....	132
8.3.3 Ερωτηματολόγιο Στοματοβλεννογονίτιδας (OMWQ) .....	136
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.....</b>	<b>143</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....</b>	<b>143</b>
9.1 Δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά .....	146
9.2 Επίδραση της παρέμβασης στη διαχείριση της ξηροστομίας.....	149
9.3 Η επίδραση της παρέμβασης στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας.....	153
9.4 Η επίδραση της παρέμβασης στο σωματικό βάρος.....	158
9.5 Η επίδραση της παρέμβασης στον στοματοφαρυγγικό πόνο .....	161
9.6 Επίδραση της παρέμβασης στην ποιότητα ζωής .....	164
9.7 Περιορισμοί της έρευνας-δυσκολίες κατά τη διαδικασία της έρευνας .....	168
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ .....</b>	<b>169</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>171</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ .....</b>	<b>198</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΥΠΡΙΑΚΟΥ ΘΥΜΑΡΙΣΙΟΥ ΜΕΛΙΟΥ	58
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	77
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ – ΈΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΟΜΑΔΩΝ	105
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΙΔΟΥΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ	105
ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΙΑΜΟΝΗΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΣΤΟ ΔΕΙΜΓΑ	105
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΛΙΚΙΑΣ (ΜΕΣΟΣ. ±Τ.ΑΠΟΚΛΙΣΗ) ΑΝΑ ΦΥΛΟ	106
ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΟΜΑΤΟΒΛΕΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ	107
ΠΙΝΑΚΑΣ 8: ΔΟΣΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	108
ΠΙΝΑΚΑΣ 9: ΣΥΝΔΙΑΣΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ 3 <sup>ΟΥ</sup> ΚΑΙ 4 <sup>ΟΥ</sup> ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΒΛΕΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	113
ΠΙΝΑΚΑΣ 10: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΣΟ ΒΑΘΜΟ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ ΣΕ ΚΑΘΕ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ	115
ΠΙΝΑΚΑΣ 11: ΣΥΝΔΙΑΣΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ 3 <sup>ΟΥ</sup> ΚΑΙ 4 <sup>ΟΥ</sup> ΒΑΘΜΟΥ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ	118
ΠΙΝΑΚΑΣ 12: ΜΕΣΟ ΒΑΡΟΣ ΣΤΙΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ/ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ T-TEST	120
ΠΙΝΑΚΑΣ 13: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ - ANCOVA	121
ΠΙΝΑΚΑΣ 14: ΈΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	124
ΠΙΝΑΚΑΣ 15: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ 1 ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ-ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ QLQ -C30 ΚΑΙ HN35	127
ΠΙΝΑΚΑΣ 16: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ ΣΕ 1 & 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ Η&N35 ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ: ΝΑΙ Η ΟΧΙ	128
ΠΙΝΑΚΑΣ 17: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΜΑΔΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ (QLQC30) ΚΑΙ (Η&N35) (ΠΡΟ, 1 ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ)-SPLIT PLOT ANOVA	131
ΠΙΝΑΚΑΣ 18: ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΣΥΝΔΙΑΣΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ 2 ΚΑΙ 3 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	132
ΠΙΝΑΚΑΣ 19: ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΣΥΝΔΙΑΣΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ 2 ΚΑΙ 3 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	132
ΠΙΝΑΚΑΣ 20: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (DIRIX XQ)	134
ΠΙΝΑΚΑΣ 21: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΝΕΣΗΣ -VAS VISUAL ANALOGUE SCALE (1-10)	135
ΠΙΝΑΚΑΣ 22: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (EPSTEIN)	138
ΠΙΝΑΚΑΣ 23: ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ (EPSTEIN ET AL.,2007) – ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ VS ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	138
ΠΙΝΑΚΑΣ 24: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ & ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ (ΠΡΙΝ, 1 ΜΗΝΑ, 6 ΜΗΝΕΣ)	139

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	74
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2: ΑΝΑΛΥΣΗ ΙΣΧΥΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	85
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3: ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ	106
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4: ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	108
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5: ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	108
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6: ΜΕΣΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΣΤΟΜΑΤΟΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	110
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΧΡΟΝΟ, ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ	111
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ, ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΒΛΕΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	111
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9: ΜΕΣΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	114
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΧΡΟΝΟ, ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	116
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΧΡΟΝΟ, ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ	116
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12: ΜΕΣΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	119
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13: ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	125
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14: ΓΕΝΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΠΡΙΝ, 1 ΜΗΝΑ ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	130
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΤΙΝ, 1 ΜΗΝΑ ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	130
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16: ΚΟΠΩΣΗ ΠΡΙΝ 1 ΜΗΝΑ ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	131
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17: ΜΕΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (DIRIX ΧQ) ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ	133
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 18: ΜΕΣΗ ΓΕΝΙΚΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ – VAS ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ	135
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 19: ΜΕΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (EPSTEIN) ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ	137
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 20: ΒΑΘΜΟΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΖΕΙ ΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΣΗ	140
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 21: ΒΑΘΜΟΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΖΕΙ ΤΗ ΛΗΨΗ ΥΓΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ	140
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 22: ΒΑΘΜΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ ΚΑΙ ΤΟ ΦΑΡΥΓΓΑ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΖΕΙ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΡΟΦΗΣ	141
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 23: ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	141
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 24: ΠΟΝΟΣ ΣΤΟ ΦΑΡΥΓΓΑ	142

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

H&N	Head and Neck
OMAS	Oral Mucositis Assesment Scale
XQ	Xerostomia Questionnaire
OMWQ-HN	Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck
EORT C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
WHO	World Health Organization
NCI	National Cancer Institute
QLQ	Quality of life questionnaire
TNM	Tumor-lymph nodes-metastasis
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
CAM	Complementary and Alternative Medicine
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
GY	Gray
RCT	Randomised Control Trial
VAS	Visual Analogue Scale
SD	Standard Deviation
G	Grade
M	Mean
QoL	Quality of Life

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου αποτελεί ένα ευρύ ορισμό ο οποίος περιλαμβάνει μια πλειάδα κακοηθειών του επιθηλίου, και συνήθως εμφανίζεται στα ιγμόρεια, τη ρινική και στοματική κοιλότητα, το φάρυγγα και το λάρυγγα και συνήθως αφορούν στα πλακώδη καρκινώματα (Argiris et al.2008). Σύμφωνα με το American Cancer Society (2010), η κακοήθεια της κεφαλής και του τράχηλου αποτελεί μια από τις δέκα συνηθέστερες κακοήθειες παγκοσμίως και το 5% των θανάτων από κακοήθεια γενικά. Στην Κύπρο, τα τελευταία χρόνια διαγιγνώσκονται κατά μέσο όρο 50-60 νέα περιστατικά ανά έτος με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και βάση των στατιστικών στοιχείων παρατηρείται μια αυξητική τάση ανά έτος (Αρχείο στατιστικών δεδομένων ογκολογικού κέντρου, 2012).

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις των κακοηθειών που περιλαμβάνουν την περιοχή της κεφαλής και του τράχηλου είναι πολύ συχνά πολύπλοκες, καθώς μια μεγάλη ομάδα επαγγελματιών υγείας επιβάλλεται να συνεργαστεί για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα. Οι ειδικότητες που έχουν συχνά καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση και στη θεραπεία των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, περιλαμβάνουν τους χειρουργούς κεφαλής και τραχήλου, ογκολόγους, ογκολόγους ακτινοθεραπείας, ακτινολόγους, πλαστικούς χειρουργούς και οδοντιάτρους (Cognetti et al. 2008).

Προκειμένου ν' αναπτυχθεί ένα πλάνο θεραπείας, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες όπως η πρωτοπαθής εστία του όγκου και η σταδιοποίηση του, η πιθανότητα ριζικής χειρουργικής αφαίρεσής του, η γενική κατάσταση της υγείας του πάσχοντα καθώς και τα συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας του. Η θεραπεία επιλογής των κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία η οποία αποτελεί την κατεξοχήν θεραπευτική αντιμετώπιση στις κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου, τη χειρουργική επέμβαση ενώ σε πολλές περιπτώσεις ο συνδυασμός ακτινοχημειοθεραπείας είναι απαραίτητος αφού φαίνεται να επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα (Argiris et al. 2008).



Η ύπαρξη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και μερικές φορές μη αναστρέψιμων που προκύπτουν από τα είδη θεραπείας των διαφόρων κακοηθειών είναι πλέον τεκμηριωμένα μέσα από πλειάδα ερευνητικών κλινικών εργασιών, αλλά και μέσα από τις εμπειρικές παρατηρήσεις των επαγγελματιών υγείας ( Fan et al. 2007, Cleeland 2007, Lohr 2008). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας, το μέρος που έχει προσβληθεί, αλλά και το είδος της θεραπείας που θα επιλεγεί.

Η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα παραμένουν δύο από τις κυριότερες και σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αντιμετωπίζουν οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, ως αποτέλεσμα της υψηλής δόσης της ακτινοθεραπείας και των αντινεοπλασματικών φαρμάκων, αλλά και της ανατομικής θέσης του όγκου (Nishimura et al. 2005, Barasch & Epstein 2011). Μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαφάνηκε ότι περισσότερο από το 50% των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου αναπτύσσουν μετρίου ή και σοβαρού βαθμό στοματικής βλεννογονίτιδας (Sonis 2004) ενώ για την ξηροστομία τα ποσοστά για τους ίδιους βαθμούς μπορεί να ξεπεράσουν το 65% (Dirix et al. 2006). Αναφορές, υποστηρίζουν ότι οι πάσχοντες με τις πιο πάνω ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζουν στοματική καταπόνηση, αυξημένη οδοντική τερηδόνα, δυσκολίες που αφορούν σε φυσικές λειτουργίες, όπως την ομιλία, τη μάσηση, τη δυσγευσία και την δυσκαταποσία (Koukourakis & Danielidis 2005, Peterson et al. 2010).

Τα ανωτέρω, οδηγούν συχνά σε υψηλά ποσοστά ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων που επηρεάζουν καθοριστικά την ποιότητα ζωής της συγκεκριμένης ομάδας πασχόντων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και μετά την ολοκλήρωση της. Οι πολυδιάστατες επιπτώσεις της θεραπείας, συχνά οδηγούν στη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής, ως μέτρο αντιμετώπισης της τοξικότητας των φαρμάκων, και κατ' επέκταση, παρατηρείται αύξηση στα ποσοστά θνησιμότητας.

Παρά το ευρύ φάσμα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των προαναφερθέντων επιπτώσεων της θεραπείας των κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου, καμία συμβατική θεραπεία δε θεωρείται απόλυτα αποδεκτή ή αποτελεσματική μέχρι σήμερα, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η ζωή των πασχόντων και να επιδεινώνεται η γενική ποιότητα ζωής τους (Kassab et al. 2009).

Τα τελευταία χρόνια, πολλοί πάσχοντες με διαφορετικές παθήσεις, καταφεύγουν στην συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική, γνωστή ως CAM (complementary and alternative medicine), τόσο για τη διαχείριση της νόσου τους, όσο και των συμπτωμάτων που αντιμετωπίζουν ως αποτέλεσμα της νόσου τους.

Το μέλι, από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα, θεωρείται ένα φυσικό θεραπευτικό προϊόν, με πολλές ιδιότητες και χρησιμοποιείται ευρέως για την ανακούφιση διαφόρων ασθενειών και συμπτωμάτων (Maeda et al. 2008). Για την αποτελεσματικότητα του μελιού έχουν πραγματοποιηθεί πολλές κλινικές έρευνες οι οποίες καταδεικνύουν τις θεραπευτικές του ιδιότητες (Molan 2001, Moore et al. 2001, Ali 2003, English 2004, Cutting 2007). Αντίθετα, μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, έχει διαφανεί ότι για την διαχείριση της συμπτωματολογίας που αφορά στη στοματοβλεννογονίτιδα, τη ξηροστομία, τον πόνο και τη διατήρηση του σωματικού βάρους των ασθενών σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του μελιού, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Επίσης, περιορισμένες είναι και οι μελέτες που αναφέρονται αποκλειστικά στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

Είναι πλέον τεκμηριωμένο, ότι τα πολυποίκιλα προβλήματα και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου, αποτελούν το σημαντικότερο εμπόδιο στην εμπειριστατωμένη και έγκαιρη αντιμετώπιση των κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την αναγκαιότητα ανάπτυξης νέων και αποτελεσματικότερων φαρμακευτικών ή και συμπληρωματικών και εναλλακτικών μεθόδων, για την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση, αλλά και την αντιμετώπιση στοματοβλεννογονίτιδας και της ξηροστομίας καθώς και άλλων φυσικών επιπτώσεων, στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1**

### **Η ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Σε αυτό το κεφάλαιο ορίζεται η κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και αναφέρονται τα επιδημιολογικά δεδομένα, οι παράγοντες κινδύνου καθώς επίσης και οι μέθοδοι διάγνωσης και σταδιοποίησης της νόσου. Γίνεται μια προσπάθεια σύντομης περιγραφής της νόσου με ιδιαίτερη έμφαση στη συμβατική θεραπεία της, που περιλαμβάνει τη χειρουργική αντιμετώπιση, την ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία. Επίσης, γίνεται αναφορά στις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες, που χρησιμοποιούνται στην κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Οι πιο κάτω πληροφορίες βασίζονται σε τεκμηριωμένες βιβλιογραφικές αναφορές.

## 1.1 Ορισμός

Η κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου καλύπτει μια πλειάδα κακοηθειών που καλύπτουν το επιθήλιο και αφορούν σε ρινική κοιλότητα και παραρρίνιους κόλπους, στοματική κοιλότητα, λάρυγγα και φάρυγγα (Berto Rezende et al. 2010).

## 1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Το 2010 στην Αμερική έχουν αναφερθεί 39.250 νέα περιστατικά κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου με 11.090 θανάτους, ενώ παγκοσμίως σε ετήσια βάση αναφέρονται 360.000 νέα περιστατικά και 200.000 θάνατοι ( Jemal et al. 2010, American Cancer Society 2010). Το πλακώδες καρκίνωμα (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) αποτελεί τον κύριο ιστολογικό τύπο όλων των κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου με ποσοστό να ξεπερνά το 90%, ενώ οι κακοήθειες στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας θεωρούνται οι πιο κοινές ( Jemal et al. 2010).

Οι κακοήθειες του ανώτερου πεπτικού, αλλά και της ανώτερης αναπνευστικής οδού, κατατάσσονται ως η τρίτη πιο συχνή ομάδα των νεοπλασμάτων στους άνδρες και η τέταρτη πιο συχνή μεταξύ των γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες (Berto Rezende et al. 2010). Ο μέσος όρος των περιπτώσεων, αφορούν σε άτομα των 60 ετών και άνω, με επικράτεια της συχνότητας εμφάνισης τους να αποτελεί ο ανδρικός πληθυσμός (Ries et al. 2004, Parkin 2005).

Περιοχές υψηλού κινδύνου για κακοήθεια της στοματικής κοιλότητας θεωρούνται η Μελανησία (περιοχή της Ωκεανίας) και η κεντρική-νότια Ασία, η δυτική και νότια Ευρώπη και η νότια Αφρική, ενώ για την κακοήθεια του λάρυγγα, η νότια και ανατολική Ευρώπη και η νότια Αμερική (Parkin et al. 2005). Παρόλο που τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί μια μικρή μείωση στη συνολική συχνότητα εμφάνισης της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου, ωστόσο, μια αύξηση στα κρούσματα της κακοήθειας στη βάση της γλώσσας και των αμυγδαλών έχει σημειωθεί, η οποία φαίνεται να είναι περισσότερο έντονη σε νέους ενήλικες στις ΗΠΑ και στις ευρωπαϊκές χώρες (Chiboski et al. 2005).

### 1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η έκθεση του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, του ρινοφάρυγγα και του υποφάρυγγα σε καρκινογόνες ουσίες που βρίσκονται στις τροφές και το κάπνισμα, αλλά και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν τα σημαντικότερα αίτια εμφάνισης κακοήθειας στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου (Koukourakis & Danielidis 2005). Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου ο οποίοι ενοχοποιούνται για το 75% των κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου, αποτελούν τόσο η κατανάλωση καπνού σε διάφορες μορφές (εισπνεόμενο ή σε τροφές) όσο και η υπερκατανάλωση αλκοόλ για μεγάλα χρονικά διαστήματα (Blot et al. 1988, Vineis et al. 2004).

Η ανώτερη αναπνευστική οδός, είναι το πρώτο σημείο του ανθρώπινου σώματος που έρχεται σε επαφή με τα επιβλαβή συστατικά του καπνού στα άτομα. Το πέρασμα του καπνού, είτε σε ενεργό είτε σε παθητικό καπνιστή, καθορίζει ορισμένες διαφοροποιήσεις στην αεροπεπτική περιοχή που είναι άμεσα συνδεδεμένες με την επιβλαβή δράση του. Ο καπνός, περιέχει περισσότερα από 50 συστατικά, συμπεριλαμβανομένους τους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, τις νιτροζαμίνες, τις αρωματικές αμίνες, και τις αλδεύδες, τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα για τις νεοπλασίες στη στοματική κοιλότητα και τη μετάλλαξη του επιθηλίου (Scully et al. 2000). Ένα από τα αρχικά στάδια της ανάπτυξη της νεοπλασίας κεφαλής και τραχήλου πιθανό να αποτελεί η ένωση μεταξύ αυτών των συστατικών και του DNA των κυττάρων του βλεννογόνου (Harris 1990).

Η ανάπτυξη κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου έχει συσχετιστεί επίσης, με την οικογενή προδιάθεση (Suarez et al. 2004), με συγκεκριμένες ανθρωπομετρικές μεταβλητές (Garavello et al. 2006), καθώς και με επαγγελματικούς παράγοντες (Shangina 2006, Gilisson 2007).

Άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου, αποτελούν η δίαιτα και η διατροφή που οδηγούν σε προδιάθεση παρόμοιων καρκινικών μεταλλάξεων. Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι τα λαχανικά και τα φρούτα προστατεύουν από την κακοήθεια του στόματος και τα προκαρκινικά στάδια του, αφού είναι πλούσια σε β-καροτένιο, βιταμίνη Γ, και βιταμίνη Ε και διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Pavia et al. 2006).

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχει ενοχοποιηθεί ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (Human Papilloma Virus - HPV) ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκίνωματος, κυρίως σε περιοχές που αφορούν στη γλώσσα και στις αμυγδαλές ( Schlect et al. 2007, Strugis & Cinciripini 2007, Adelstein et al. 2009).

#### **1.4 Διάγνωση-Σταδιοποίηση**

Η έγκαιρη αναγνώριση των σημείων και συμπτωμάτων των κακοηθειών κεφαλής και τραχήλου θεωρείται καθοριστική για την έγκαιρη διάγνωση τους. Εκτός από τη στοματική αντικειμενική αξιολόγηση, δεν υπάρχει καμία αποδεδειγμένη μέθοδος μέχρι σήμερα η οποία να είναι προβλέψιμη και να ανιχνεύει τις περιοχές υψηλού κινδύνου στη στοματική κοιλότητα, έτσι ώστε να παραπέμψει τον ασθενή σε κάποιο ειδικό και να επισπεύσει τη βιοψία (Sankaranarayanan et al. 2005).

Η ακριβής σταδιοποίηση της κακοήθειας, αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα, που θα οδηγήσει τον επαγγελματία υγείας στη λήψη απόφασης για τη θεραπευτική αγωγή που θα ακολουθήσει. Οι μέθοδοι σταδιοποίησης, περιλαμβάνουν την εξέταση από έναν εξειδικευμένο χειρουργό κεφαλής και τραχήλου και την ακτινολογική αξιολόγηση, που αφορά συνήθως στην απεικόνιση του τραχήλου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία ή και τα δύο μαζί.

Η σταδιοποίηση TNM (T-tumor, N- lymph nodes, M- metastasis) η οποία αναπτύχθηκε από τον American Joint Committee on Cancer (AJCC) και αναθεωρήθηκε το 2010, καθορίζει τα επίπεδα επιβίωσης καθώς και τη θεραπεία που θα δοθεί στον κάθε πάσχοντα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (NCCN, 2011). Η πιο κοινή περιοχή που προκαλεί μακρινή μετάσταση των πρωτοπαθών όγκων αποτελεί ο πνεύμονας, και ακολούθως οι λεμφαδένες, το ήπαρ, και τα οστά (Argiris et al. 2008). Ο συνδυασμός των μεθόδων αντίχενωσης PET (Positron Emission Tomography) και CT (Computerized Tomography) θεωρούνται οι πλέον ακριβέστερες μέθοδοι για τον προσδιορισμό των μεταστατικών κακοήθων (Branstetten 2005).

Από τους ετήσιους θανάτους, οι συνηθέστερες ανατομικές περιοχές που εντοπίζονται οι κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου αποτελούν ο λάρυγγας, ο φάρυγγας, η στοματική κοιλότητα και η γλώσσα με ποσοστό πενταετούς επιβίωσης να είναι το 55% για τους λευκούς και 33% για τους Αφρικοαμερικανούς (American Cancer Society 2010).

## 1.5 Συμβατική θεραπεία

Οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου συνήθως αξιολογούνται από ειδικό Ογκολόγο και Χειρουργό πριν την έναρξη της θεραπείας τους και ακολούθως αναπτύσσεται ένα πλάνο θεραπείας σε συνεργασία με την διεπιστημονική ομάδα, έτσι ώστε να μελετηθούν όλες οι πτυχές της πορείας της θεραπείας και να επιλεγεί η αποτελεσματικότερη για τον ασθενή (De vita et al. 2008, Harrisson et al. 2009)

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου αποτελεί μια από τις θεραπείες των νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου συνεπικουρούμενη από την ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία (Robbins et al. 2008). Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου είναι η επίτευξη του τοπικού ελέγχου της κακοήθειας, διατηρώντας ταυτόχρονα την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Σε πάσχοντες με πρώιμο στάδιο της νόσου, η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία επιφέρουν συχνά ίαση ενώ σε πάσχοντες με τοπικά προχωρημένη νόσο η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία βελτιώνει σημαντικά τον τοπικό έλεγχο της νόσου ( Shaha 2001).

### 1.5.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Παρόλο που όπως έχει προαναφερθεί, η χειρουργική αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία για την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, εν τούτοις υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην πραγματοποίησή της, οι οποίοι απορρέουν από την ανατομική έκταση του όγκου και την επιθυμία να επιτευχθεί η διατήρηση των συγκεκριμένων οργάνων. Εγχειρήσιμος όγκος θεωρείται αυτός που μπορεί να αφαιρεθεί ριζικά (δεν είναι διάχυτος και δεν εμποδίζει η ανατομική του θέση) και η σταδιοποίηση του συνοδεύεται με καλή πρόγνωση. Πιθανοί μη χειρουργήσιμοι όγκοι αποτελούν οι όγκοι αυχενικών σπονδύλων και μυών, βραχιόνιο πλέγμα καθώς και η καρωτιδική αρτηρία (Robbins et al. 2008).

Η χειρουργική αντιμετώπιση διευκολύνει την σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου και των γύρω λεμφαδένων και την ιστολογική ταυτοποίηση των μικρομετάστασεων, που θα έχει ως αποτέλεσμα τη λήψη αποφάσεων για την επικουρική θεραπεία (Greenberg 2003). Για τις μικρές και προσβάσιμες κακοήθειες της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του λάρυγγα, η χειρουργική εκτομή μπορεί να επιτευχθεί με λειτουργική διατήρηση του μεγαλύτερου μέρους του εμπλεκόμενου οργάνου και συνάμα να επιφέρει καλύτερη έκβαση (Lefebvre 2006, Ambrosch 2007).



Τα τελευταία χρόνια, οι προηγμένες τεχνικές μικροχειρουργικής που διενεργούνται με την πραγματοποίηση μεταφοράς ιστών για την ανοικοδόμηση των χειρουργικών τομών, έχουν αποτελέσει καινοτομία σε πολλά κέντρα, βοηθώντας στην εκτομή τοπικών προχωρημένων όγκων (Cognetti et al. 2008). Η μικροχειρουργική, η οποία χρησιμοποιεί ενδοσκοπικές ακτίνες laser ή ρομποτικές τεχνικές και άλλες προηγμένες παρεμβάσεις, έχει καταστεί τεχνικά εφικτή και σε πολλές περιπτώσεις επιφέρει εξοικονόμηση του κόστους σε σύγκριση με τις ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις ή την ακτινοθεραπεία σε πρώιμο στάδιο κακοήθειας του λάρυγγα, με αποδεκτά αποτελέσματα (Do et al. 2003). Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την κύρια θεραπεία, ο λεμφαδενικός καθαρισμός πραγματοποιείται ως μέρος της χειρουργικής αντιμετώπισης. Ωστόσο, αφού προηγηθεί η χημειοακτινοθεραπεία, η τραχηλική εκτομή συνήθως συνιστάται σε περίπτωση που υπάρχουν υποψίες για υπολειμματική τοπική νόσο (Pfister 2006).

### **1.5.2 Ακτινοθεραπεία**

Η χρήση ακτινοβολίας κατά των κακοήθων όγκων αποσκοπεί στην καταστροφή των κακοήθων κυττάρων και στη συρρίκνωση των κακοήθων όγκων. Ενέργεια υπό μορφή ακτίνων κατευθύνεται μέσω κυμάτων ή σωματιδίων στα κακοήθη κύτταρα που επιδρούν βλαπτικά στα γονίδια και τη μοριακή υπόσταση των κυττάρων, με αποτέλεσμα την αδυναμία περαιτέρω ανώμαλης διαίρεσης και ανάπτυξης τους (Lawrence et al. 2008).

Η ακτινοθεραπεία είναι η πρώτη μη χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση κατά των κακοηθειών και υπάρχουν διάφορες μορφές παροχής της που εξαρτώνται από το είδος, το μέρος και το στάδιο της κακοήθειας (Nishimura et al. 2005). Σε αρχικά στάδια της νόσου, μόνο ακτινοθεραπεία πιθανό να λάβει το 30%-40% του συνόλου των πασχόντων, ενώ σε προχωρημένα στάδια, θα οδηγηθεί το 60% του συνολικού ποσοστού των συγκεκριμένων πασχόντων (Pfister et al 2011).

Σήμερα, προκειμένου να μειωθεί η τοξικότητα από την ακτινοθεραπεία, έχει αναπτυχθεί μια περιπλοκότερη προσέγγιση γνωστή ως διαμορφούμενη ένταση IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) η οποία αντιπροσωπεύει την εξέλιξη της σύμμορφης τεχνικής 3D-CRT (Three-dimensional Conformal Radiation Therapy). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται πολύπλοκα λογισμικά τα οποία αναπτύσσουν πλάνα θεραπείας δημιουργώντας πεδία θεραπείας με διαφορετικής έντασης δέσμες ακτινοβολίας (Li et al. 2007, Veldeman et al. 2008). Συνδυασμοί διαφόρων υποπεδίων τα οποία ακτινοβολούνται με διαφορετική ένταση δημιουργούν τη βέλτιστη κατανομή της δόσης στον όγκο και στους υγιείς ιστούς που μεταφράζεται σε κλινικά πλεονεκτήματα στον τοπικό έλεγχο της νόσου, στην παρατεταμένη επιβίωση αλλά και μειωμένη τοξικότητα (Gaspar & Ding 2008). Αποτέλεσμα, είναι η διατήρηση ανέπαφων των ανατομικών δομών, όπως οι παρωτίδες ή οι σιελογόνοι αδένες, με συνέπεια τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα (Noda 2009).

Η IMRT χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια για τη διαχείριση κακοηθικών κεφαλής και τραχήλου με θετικά αποτελέσματα που αφορούν στη μείωση της παράτασης της τοξικότητας της ακτινοθεραπείας ( Lee et al. 2007, Eisbruch et al. 2007). Επιπλέον, η επιλογή της δόσης της ακτινοβολίας, καθορίζεται από το είδος του πρωτοπαθούς όγκου, τη σταδιοποίηση και το μέγεθος του, την κλινική εικόνα του πάσχοντα καθώς επίσης και από το συνδυασμό χορήγησης της με χημειοθεραπεία. Οι Galvin & De Neve (2007), αναφέρουν ότι στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες τα πρωτόκολλα ακτινοθεραπείας κυμαίνονται περίπου σε δόσεις 2 Gy (Gray), ημερησίως με συνολική δόση 70 Gy, σε διάστημα 7 εβδομάδων.

### **1.5.3 Χημειοθεραπεία**

Παράλληλα με την ακτινοθεραπεία, στα περισσότερα πρωτόκολλα θεραπείας εφαρμόζεται ο συνδυασμός με χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός αυτός έχει γίνει αποδεκτός για την αποτελεσματικότητα και την έκβαση της νόσου, μέσα από διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές έρευνες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν (Budach et al. 2006, Bensadoun et al. 2006).

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στη θεραπεία της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου, έχει εξελιχτεί από την ανακουφιστική φροντίδα σε ένα βασικό συστατικό της θεραπευτικής προσέγγισης ειδικά για τα τοπικά προχωρημένα είδη κακοηθειών (Cohen et al. 2004). Διάφοροι παράγοντες όπως ενώσεις πλατινών, αντιμεταβολίτες, και ταξάνες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στη διαχείριση της συγκεκριμένης κακοήθειας (Colevas 2006).

Ο αντικειμενικός σκοπός της χημειοθεραπείας είναι η μείωση του μεγέθους του όγκου, η αύξηση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας, η μείωση της χειρουργικής νοσηρότητας, η αντιμετώπιση των μικρομεταστάσεων και η βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος (Αδαμόπουλος 2006). Τα κυτταροτοξικά φάρμακα επιδρούν σε διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου ή κάποια άλλα επιδρούν αμέσως επί του DNA, ανεξαρτήτως της φάσης που βρίσκεται το κύτταρο (Cognetti et al. 2008). Γι αυτό το λόγο, η δράση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων εξαρτάται από την συγκέντρωση τους και το χρόνο που τα κύτταρα είναι εκτεθειμένα εις αυτά.

Υπάρχουν διάφορες επιλογές χορήγησης της χημειοθεραπείας σε σχέση με την τοπική θεραπεία, που κατά κανόνα είναι η ακτινοθεραπεία. Ανάλογα, με το χρόνο χορήγησης της σε σχέση με την ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία διακρίνεται σε εισαγωγική ή εφόδου (induction therapy), επικουρική χημειοθεραπεία (adjuvant chemotherapy) και παρηγορητική χημειοθεραπεία (salvage and palliative therapy) (Cognetti et al. 2008). Η εισαγωγική ή θεραπεία εφόδου, χορηγείται πριν από την τοπική θεραπεία, συνήθως σε τρεις κύκλους, με ενδιάμεσα χρονικά διαλείμματα. Η επικουρική χημειοθεραπεία, χορηγείται ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους, ενώ η συμπληρωματική παρηγορητική χημειοθεραπεία χορηγείται μετά το τέλος της τοπικής θεραπείας.

Συνήθη χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χορηγούνται σε κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου σύμφωνα με το National Cancer Institute (NCI) είναι η Μεθοτρεξάτη, Μπλεομικίνη, Σισπλατίνη, 5-ΦΛΟΥΟΡΟΥΡΑΚΙΑΗ-5FU (NCI 2013). Το πλέον αποδεκτό σχήμα χημειο-ακτινοθεραπείας καθιερώθηκε από την RTOG (Radiation therapy Oncology Group) και συνίσταται στη χορήγηση τριών δόσεων σισπλατίνης σε δόση 100 mg/m<sup>2</sup> τις εβδομάδες 1, 4 και 7 κλασικού σχήματος ακτινοθεραπείας (Jin et al. 2012).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε περίπτωση συνδυασμού της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας, θεωρούνται σοβαρότερες και απειλητικές για την ολοκλήρωση της θεραπείας των πασχόντων (Lalla et al. 2008).

## **1.6 Συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική**

Η συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική (CAM) ορίζεται ως η οποιαδήποτε θεραπεία ή πρόληψη αυτής και των συμπτωμάτων της, και συμπληρώνει τη συμβατική ιατρική με την ικανοποίηση μιας ανάγκης που δεν ικανοποιείται ή δεν διαχειρίζεται πλήρως στο πλαίσιο της συμβατικής ιατρικής (Ernst et al. 1995).

Η συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική περιλαμβάνει μια πλειάδα διαφορετικών ειδών θεραπείας (Molassiotis et al. 2005). Σύμφωνα με το National Center for Complementary and Alternative Medicine της Αμερικής οι CAM ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες: (1) τα εναλλακτικά ιατρικά συστήματα, όπως την παραδοσιακή κινέζικη ιατρική (2) παρεμβάσεις νού – σώματος όπως οι υποστηρικτικές θεραπείες, (3) βιολογική θεραπεία, όπως τα βότανα, διαιτητικά συμπληρώματα ή τις βιταμίνες, (4) μέθοδοι χειρισμού του σώματος, όπως το θεραπευτικό μασάζ και (5) θεραπείες ενέργειας όπως Qi Gong και Reiki (National Center for Complementary and Alternative Medicine, 2004).

Η χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής (CAM) που αφορά στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου έχει παρατηρηθεί να είναι περιορισμένη στη βιβλιογραφία, παρά τις αναφορές της αυξημένης χρήσης της στους πάσχοντες με κακοήθεια γενικά (Horneber et al. 2012).

Μια μελέτη που διερεύνησε τις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες που χρησιμοποιούν οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου είναι αυτή των Μολασσιώτη et al. (2006). Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να εξεταστεί η χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής (CAM) σε ένα δείγμα πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου 27 ερωτήσεων σε εννέα χώρες της Ευρώπης και το σύνολο των συμμετεχόντων ήταν 75 πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Μέσα από τη συγκεκριμένη μελέτη διαφάνηκε ότι η πιο κοινή θεραπεία που προτιμούσε η συγκεκριμένη ομάδα ήταν η βοτανική ιατρική (47%), τα θεραπευτικά τσάγια (23,5%), η χρήση βιταμινών/ανόργανων αλάτων (11,8%) και ο οραματισμός (11,8%). Η χρήση των CAM αυξήθηκε εντυπωσιακά μετά από τη διάγνωση της κακοήθειας των πασχόντων. Επιπλέον διαφάνηκε ότι οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τα CAM για ποικίλους λόγους, με τον πιο κοινό να αποτελεί η αναποτελεσματική θεραπεία της κακοήθειας τους.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες έρευνες που ασχολήθηκαν με τις CAM και τη διαχείριση των συμπτωμάτων ως αποτέλεσμα της ακτινοχημειοθεραπείας στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (Li et al 2007, Armstrong 2009, Wong 2010, Pfister 2010). Όσον αφορά τη χρήση της στη διαχείριση της ξηροστομίας και τη στοματοβλεννογονίτιδας που εμφανίζουν οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, γίνεται αναφορά στο επόμενο κεφάλαιο. Εντούτοις, οι επαγγελματίες υγείας και η κοινωνία η ίδια αντιμετωπίζει ένα δίλημμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των CAM, που οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στην έλλειψη αυστηρά επιστημονικών κλινικών δοκιμών βασισμένων στους αποδεκτούς κανόνες τεκμηριωμένης πρακτικής.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **ΟΙ ΚΥΡΙΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ**

Σε αυτό το κεφάλαιο συνοψίζονται οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από τη συμβατική θεραπεία της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου, που επηρεάζουν τους πάσχοντες της συγκεκριμένης ομάδας. Οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου εμφανίζουν συμπτώματα οξείας και χρόνιας μορφής, τα οποία κατά κύριο λόγο οφείλονται στην επίδραση της κυτταροτοξικής θεραπείας. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που σ' αυτές περιλαμβάνονται η ξηροστομία, η στοματοβλεννογονίτιδα, ο πόνος και η απώλεια βάρους, επηρεάζουν την λειτουργικότητα του πάσχοντα, την ποιότητα ζωής του αλλά και την πορεία της νόσου του, αφού μπορεί να οδηγήσουν σε προσωρινή ή και μόνιμη διακοπή της θεραπείας του. Ως εκ τούτου, η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η ανεπάρκεια στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση τους συχνά μπορεί να τους οδηγήσει στο θάνατο.

## 2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντινεοπλασματική θεραπεία

Εκτός από την επιθυμητή επίδρασή της στα καρκινικά κύτταρα, η θεραπεία ακτινοβολίας προκαλεί συχνά και ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Η χορήγηση της ακτινοθεραπείας συνοδεύεται από την εμφάνιση οξείας και χρόνιας τοξικότητας που μπορεί να περιορίσει τη συνολική δόση της ακτινοθεραπείας και κατ' επέκταση τη ολοκλήρωση της θεραπείας, αλλά και να βλάψουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων ( Fan et al. 2007, Cleeland 2007, Lohr 2008). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές μπορεί να επιδεινωθούν εάν η θεραπεία δίνεται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αλλά και να παραταθούν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Denis et al. 2003, Denis et al. 2004, Bourhis 2004). Ιδιαίτερα επικίνδυνες για τον πάσχοντα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, αποτελούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται κατ' επανάληψη λόγω των υποτροπών και οι πάσχοντες πιθανό να αναβιώνουν κάποιες από αυτές σε μεγαλύτερο βαθμό.

Η χρονική περίοδος ανάπτυξης οξείας τοξικότητας από τη θεραπεία κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου, κυμαίνεται μεταξύ 10-15 ημέρες από την έναρξη της ακτινοθεραπείας ενώ η χρόνια τοξικότητα θεωρείται αυτή που παρατείνεται μέχρι και μήνες ή και χρόνια (Vissink 2003). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες οξείας τοξικότητας περιλαμβάνουν τη ξηροστομία, τη στοματοβλεννογονίτιδα και επίπονα στοματικά έλκη, τη δερματίτιδα και την αυξημένη απώλεια βάρους λόγω του υποσιτισμού που παρουσιάζεται ως αποτέλεσμα της δυσφαγίας (Lalla 2005). Η εμφάνιση οξείας τοξικότητας μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στην τήρηση του προβλεπόμενου προγράμματος συνεδριών, αλλά και μείωση της συνολικής χορηγούμενης δόσης, γεγονός το οποίο έχει σημαντική αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση των πασχόντων, ενώ ταυτόχρονα μειώνει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής τους (Alden et al. 1996).

Αντίθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που χαρακτηρίζουν τη χρόνια τοξικότητα αποτελεί η οστεοραδιονέκρωση της κάτω γνάθου, η νέκρωση του λάρυγγα, η χρόνια απώλεια γεύσης, η ξηροστομία, η ακτινική νευρίτιδα, ο υποθυρεοειδισμός και η φτωχική ποιότητα ζωής (Trask 2004).

## **2.2 Ξηροστομία**

Ξηροστομία ορίζεται η ανώμαλη ξηρότητα στο στόμα που χαρακτηρίζεται ως το αποτέλεσμα της μείωσης ή της απουσίας σιελογόνου παραγωγής ή/και μείωση στην πυκνότητα του σάλιου και μπορεί να οδηγήσει στη δυσκολία σίτισης και κατάποσης (Kannarkat 2007) Η ξηροστομία προερχόμενη από τη θεραπεία της κακοήθειας της κεφαλής και του τραχήλου μπορεί να είναι οξείας ή χρόνιας φύσης και μπορεί επίσης να αυξήσει την ευαισθησία στις στοματικές λοιμώξεις, την οδοντική τερηδόνα, και την αποσύνθεση δοντιών (Magurudi et al. 2007). Ο βαθμός της μείωσης της σιελογόνου ροής εξαρτάται από τη δόση της ακτινοθεραπείας, την έκταση που θα ακτινοβοληθεί, καθώς επίσης και τον όγκο των σιελογόνων αδένων που δέχονται ακτινοβολία ( Li et al. 2007).

Ως εκ τούτου, οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, είναι πιθανό να βιώσουν αισθητηριακές αλλαγές, αυξημένη αλλαγή στη γεύση (αναφερόμενη ως μεταλλική), γλωσσοδυνία και η σιελογόνος ροή μπορεί να μειωθεί κατά περίπου 50% κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της ακτινοθεραπείας και να παρουσιάσει επιδείνωση μέχρι 80% μέχρι την έβδομη εβδομάδα της θεραπείας (Magurudi et al. 2007). Αν και μπορεί να αρχίσει να παράγεται κάποια ποσότητα σάλιου μέσα σε μερικούς μήνες από τη θεραπεία, η διαταραγμένη λειτουργία των σιελογόνων αδένων και η επακόλουθη ξηροστομία μπορεί να επιμείνουν για χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία και να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα της ζωής των πασχόντων (Brosky 2007).

### **2.2.1 Ανατομία-Φυσιολογία των σιελογόνων αδένων**

Ο Bradley (1995), περιγράφει τις λειτουργίες της σιέλου οι οποίες αφορούν στη λίπανση, στην πέψη, στη διάλυση τροφών, στην αντιβακτηριδιακή ιδιότητα, στη ρύθμιση της θερμοκρασίας, παραγωγή των αυξητικών παραγόντων και άλλων ρυθμιστικών πεπτιδίων. Οι παρωτίδες οι οποίοι αποτελούν τους μεγαλύτερους σιαλογόνους αδένες είναι αμιγώς ορογόνοι και οι εκκρίσεις τους δεν περιέχουν βλεννίνες, ενώ οι υπογνάθιοι και υπογλώσσιοι αδένες είναι μικτοί δηλαδή βλεννογόνοι και ορογόνοι και εκκρίνουν πιο παχύρευστο σάλιο και βλεννίνες. (Berne & Levy, 2011).



Επιπλέον, στη στοματική κοιλότητα βρίσκονται πολλοί μικρότεροι σιελογόνοι αδένες. Τα βλεννογόνα κύτταρα εκκρίνουν τις βλεννίνες, οι οποίες είναι γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από αδένες, λιπαίνουν την τροφή διευκολύνοντας την κατάποση. Τα ορογόνα κύτταρα που βρίσκονται στις εκκριτικές τελικές μοίρες περιέχουν σιαλική αμυλάση η οποία διασπά το άμυλο σε μόρια ολιγοσακχαριτών (Berk et al 2005). Το βέλτιστο pH της σιαλικής αμυλάσης είναι περίπου 7, αλλά είναι ενεργός μεταξύ pH 4 και 11.

Οι σιελογόνοι αδένες έχουν υψηλό ρυθμό μεταβολισμού και ροής αίματος. Η διέγερση των παρασυμπαθητικών νεύρων των σιαλογόνων αδένων αυξάνει τη σύνθεση και την έκκριση σιαλικής αμυλάσης και βλεννινών, ενισχύει τη δραστηριότητα του επιθηλίου του πόρου και την τη ροή του αίματος διά της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων των αδένων και διεγείρει τον μεταβολισμό και την ανάπτυξη τους (Γκίμπα – Τζιαμπίρη 2001). Οι σιελογόνοι αδένες παράγουν τεράστια ποσότητα σιέλου και η μέση έκκριση στον άνθρωπο είναι περίπου 1 ml/min/g αδένα αυτό σημαίνει ότι οι αδένες παράγουν τόση σίελο ανά λεπτό όσο είναι το βάρος τους ( Berk et al 2005).

### **2.2.2 Παθοφυσιολογία της ξηροστομίας**

Ο ακριβής μηχανισμός της καταστροφής των σιελογόνων αδένων που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία παραμένει άγνωστος. Με βάση τα υφιστάμενα δεδομένα έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις σε σχέση με τον μηχανισμό της ξηροστομίας. Σύμφωνα με τον Davies (2010), η αιτιολογία της υπολειτουργίας της έκκρισης σιέλου από τους σιελογόνους αδένες σχετίζεται με την κακοήθεια (διείσδυση όγκου και παρανεοπλαστικά σύνδρομα), τη θεραπεία της κακοήθειας (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία) και άλλους παράγοντες (φάρμακα, αφυδάτωση, υποσιτισμός, νευρολογικές και ψυχικές διαταραχές).

Υπάρχουν 3 μηχανισμοί που αναφέρονται στη βιβλιογραφία και οι οποίοι υποστηρίζουν την παθοφυσιολογία ανάπτυξης της ξηροστομίας οι οποίοι αναφέρονται ως:

- την απευθείας καταστροφή του DNA των κυττάρων των σιελογόνων αδένων λόγω της ακτινοβολίας
- την κυτταροτοξική καταστροφή των κυττάρων η οποία ενισχύεται από την απελευθέρωση τοξίνων από τα ίδια τα κύτταρα
- την πραγματοποίηση απόπτωσης κυττάρων λόγω της ακτινοβολίας με την ενεργοποίηση κάποιου ενδοκυτταρικού μηχανισμού ( Fox 1998, Nagler 2002).

Μια κλινική μελέτη η οποία έχει περιγραφεί εκτενώς από τους Konings et al. (2005), και με έγινε βάση ζωικά πειράματα, κατέδειξε ότι οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που εμφανίζονται στους σιελογόνους αδένες λόγω της ακτινοθεραπείας, διακρίνονται στις ακόλουθες φάσεις:

- Φάση I (0 –10 ημέρες): παρατηρείται μειωμένη έκκριση ύδατος (περίπου 60%) σε περιοχές που δεν είναι εκτεθειμένες σε ακτινοβολία, χωρίς κυτταρική απώλεια ενώ η έκκριση αμυλάσης παραμένει σταθερή.
- Φάση II (10–120 ημέρες): τα λοβιώδη κύτταρα υφίστανται ζημιά στη μεμβράνη του πλάσματος και καταστρέφονται χωρίς περαιτέρω έκκριση αμυλάσης.
- Φάση III (120–240 ημέρες): παρατηρείται βλάβη από την ακτινοβολία η οποία χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια της λειτουργίας λοβιωδών κυττάρων, που προκαλείται από την καταστροφή των αρχέγονων κυττάρων και των κυτταρικών μίσχων. Παρόλο που πραγματοποιείται η αναγέννηση των λοβιωδών κυττάρων, το ποσοστό ροής και η παραγωγή αμυλάσης επιδεινώνονται περαιτέρω.

Μέσα από ιστολογικές παρατηρήσεις διαφάνηκε ότι τα λοβιώδη κύτταρα δεν μπορούν να λειτουργήσουν επαρκώς, λόγω της ζημίας στα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα. Αυτά τα συμπεράσματα έχουν επιβεβαιωθεί σε άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη των Leslie & Dische (1991), οι οποίοι παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της αμυλάσης ορού αυξήθηκαν μετά από την έναρξη της ακτινοθεραπείας και οξύνθηκαν σε 48 ώρες μετά από την ακτινοβολία, ενώ μειώθηκαν στο κανονικό μέχρι την 7<sup>η</sup> ημέρα. Τα επίπεδα αμυλάσης στο σάλιο δεν ήταν ανιχνεύσιμα 10 ημέρες μετά από την ακτινοβολία. Οι ερευνητές απέδωσαν την άνοδο στην αμυλάση ορού και τη πτώση της σιελογόνου αμυλάσης, στην προοδευτική απώλεια των κυττάρων του ορρού μέσω της απόπτωσης από τη έκθεση στην ακτινοβολία. Η προκληθείσα από την ακτινοβολία ζημιά στους σιελογόνους αδένες διαφοροποιεί τον όγκο, την πυκνότητα και το pH του σάλιου που εκκρίνεται. Οι εκκρίσεις γίνονται παχύρρευστες και σταθερές με την αυξανόμενη οξύτητα κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Συνοπτικά, δύο ξεχωριστοί μηχανισμοί προκαλούν τη δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων μετά από την ακτινοβολία: οι διαφοροποιήσεις στην κυτταρική λειτουργία λόγω της κάκωσης των κυτταρικών μεμβρανών, με συνέπεια την διαταραγμένη ενδοκυτταρική λειτουργία, και η απουσία της κατάλληλης λειτουργίας των εκκριτικών κυττάρων ως αποτέλεσμα της κλασσικής καταστροφής των κυττάρων των αρχέγονων κυττάρων που προκαλεί ζημιά στο κυτταρικό περιβάλλον (Konings et al. 2005).

### **2.2.3 Συμβατική αντιμετώπιση της ξηροστομίας**

Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες αντιμετώπισης της ξηροστομίας που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία από μέρους των επαγγελματιών υγείας, πολλοί πάσχοντες εξακολουθούν να υποφέρουν εξ' αιτίας της. Οι μέχρι τώρα συμβατικές θεραπείες που αφορούν στην ξηροστομία περιλαμβάνουν τις στοματικές πλύσεις με αντισηπτικά διαλύματα, τα υποκατάστατα σάλιου για την ανακούφιση της ξηρότητας και τα σιαλαγωγά φάρμακα που ενισχύουν την παραγωγή σάλιου χωρίς να επηρεάζονται οι σιελογόνοι αδένες (Criswell & Sinha 2001, Eishbruch 2001).

Από την ομάδα των σιαλαγωγών φαρμάκων, τα τελευταία χρόνια, η συνιστώμενη και αποτελεσματικότερη φαρμακευτική θεραπεία για την ξηροστομία είναι η πιλοκαρπίνη, η οποία έχει αντιχολινεργική ιδιότητα (Dirix et al. 2006, Radvasky 2013). Όπως αναφέρεται από τους Johnstone et al. (2002), το ποσοστό επιτυχίας της πιλοκαρπίνης από σειρές ακτινοθεραπείας κυμαίνεται από 31- 54%, όμως παρατηρείται το φαινόμενο της πρόκλησης άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που οδηγούν συχνά στην διακοπή της συγκεκριμένης αγωγής. Άλλο αντιχολινεργικό φάρμακο αποτελεί η Σεβιμελίνη, η οποία τα τελευταία χρόνια έχει αξιολογηθεί για την αποτελεσματικότητα της στους πάσχοντες με ξηροστομία λόγω της ακτινοβολίας και έχει ανευρεθεί ότι προκαλεί αύξηση της σιελογόνου ροής σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (Chambers et al. 2007, Witsell et al. 2012).

Επιπλέον, ο American Society of Clinical Oncology εισηγείται τη χορήγηση της αμφοστίνης, η οποία είναι ένας κυτταροπροστατευτικός παράγοντας, ως προληπτική θεραπεία για την ξηροστομία κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (Hasley et al. 2009). Τα υποκατάστατα σάλιου χρησιμοποιούνται ευρέως σε πάσχοντες με υπολειμματική παραγωγή σιέλου για να ενυδατώνουν, να λιπαίνουν, αλλά και να αντικαθιστούν τις αντιμικροβιακές ιδιότητες της σιέλου (Deng & Gassileth 2008). Παρόλο που η δράση τους είναι μικρής διάρκειας, έχει απροσδιόριστη γεύση και θεωρείται ακριβό σκεύασμα (Chambers et al. 2007)

Οι Baum et al. (2010), πρόσφατα αναφέρουν την προσπάθεια αντιμετώπισης του προβλήματος με γονιδιακή μεταφορά, στην οποία χρησιμοποιείται ανασκευασμένος αδενικός ξενιστής, ως μεσολαβητής της μεταφοράς του γονιδίου, εφαρμόζοντας την aquaporin-1 cDNA, προκειμένου να θεραπευτούν οι πάσχοντες με υπάρχουσα υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων μετά από ακτινοθεραπεία (Baum et al. 2010).

## 2.2.4 Συμπληρωματικές και Εναλλακτικές Θεραπείες για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας

Στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι περιορισμένα τα αποτελέσματα ερευνών που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών στη διαχείριση της ξηροστομίας. Εντούτοις, υπάρχουν κάποιες έρευνες που αναφέρουν ότι ο βελονισμός καθώς και η ύπωση μπορεί να επιφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στην συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Πιο συγκεκριμένα, οι Blog & Lundeberg (2000), οι Braga et al.(2008), ο Johnstone (2002) και οι Garcia et al. (2009), στις μελέτες τους διαπίστωσαν ότι οι θεραπείες βελονισμού μπορούν να βελτιώσουν την έκκριση σάλιου μέχρι και 6 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας τους ή 3 χρόνια, αν προηγηθεί συστηματική θεραπεία. Τελευταία, οι Cho et al. (2008), οι Simcock et al. (2009) και οι Pfister et al. (2010), διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του βελονισμού στην ξηροστομία που προέρχεται από τη ακτινοβολία διαπιστώνοντας ότι ο βελονισμός επιφέρει μεγαλύτερα αποτελέσματα απ' ότι η συμβατική θεραπεία. Επίσης, διαπίστωσαν ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής των πασχόντων και βοηθά στη μείωση του στοματικού τους πόνου.

Δύο έρευνες πραγματοποιήθηκαν με σκοπό να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της ύπωσης στη διαχείριση της ξηροστομίας, οι οποίες κατέδειξαν βελτίωση της σιελογόνου ροής, καθώς επίσης και βελτίωση της γενικής ποιότητας της ζωής τους (Schiff et al. 2009, Ben-Arye et al. 2010).

Επισημαίνεται ότι, τα αποτελέσματα των πιο πάνω ερευνών δεν μπορούν να γενικευτούν λόγω του μικρού δείγματος τους, γι αυτό και πρέπει να πραγματοποιηθούν μεγαλύτερες και καλά μεθοδολογικά δομημένες μελέτες στο μέλλον.

### 2.3 Στοματοβλεννογονίτιδα

Το στοματικό επιθήλιο μαζί με το χόριο αποτελούν το στοματικό βλεννογόνο και αποτελείται από τέσσερις στοιβάδες κυττάρων. Αυτές οι στοιβάδες περιλαμβάνουν τη βασική στοιβάδα, την ακανθωτή στοιβάδα, την κοκκώδη στοιβάδα και την ανώτερη στοιβάδα που ονομάζεται κεράτινη στοιβάδα (Moharamzadeh et al. 2007). Κάθε στοιβάδα παρουσιάζει μια χαρακτηριστική δομή κυττάρων. Η στοματοβλεννογονίτιδα ορίζεται ως η πρόκληση επιθηλίτιδας στο στοματικό, φαρυγγικό και λαρυγγικό βλεννογόνο η οποία αποτελεί το αποτέλεσμα της έκθεσης της ιονίζουσας ακτινοβολίας μεταξύ της δεύτερης και τρίτης εβδομάδας της συμβατικής ακτινοθεραπείας (Carl 2000, Radvansky et al. 2013).

Η προκληθείσα από την ακτινοβολία στοματοβλεννογονίτιδα, αποτελεί την πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια της ακτινοθεραπείας στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου και συχνά συνοδεύεται από τη ξηροστομία (Sun et al. 2005). Οι Vera-Llonch et al. (2007), υποστηρίζουν ότι οι πάσχοντες με κακοήθεια που λαμβάνουν αντινεοπλασματικά φάρμακα μπορεί να αναπτύξουν σε ποσοστά μέχρι και 75%-80% κάποιας μορφής στοματοβλεννογονίτιδας. Άλλες μελέτες οι οποίες ασχολήθηκαν με άτομα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, αναφέρουν ότι οι πάσχοντες αυτής της ομάδας μπορεί να βιώσουν στοματοβλεννογονίτιδα σε ποσοστά από 29%- 66% ( Vera-Llonch, 2007b, Elting et al. 2007).

Η σοβαρότητα της στοματοβλεννογονίτιδας καθορίζεται με βαθμούς, και οι πιο κοινές κλίμακες αξιολόγησης είναι αυτές του World Health Organization (WHO 0-4), του National Cancer Institute (NCI 1-5), η Oral Mucositis Assessment Scale OMAS και τα κριτήρια του Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Lalla, 2008).

Η σοβαρή στοματοβλεννογονίτιδα προερχόμενη από την ακτινοβολία οδηγεί σε στοματικά έλκη, επίπονη δυσφαγία και κατ' επέκταση σε κακή ποιότητα της ζωής, αλλά και σε αναποτελεσματική θεραπεία (Wickham 2007). Άλλα συνοδά συμπτώματα που παρουσιάζονται παράλληλα με τη στοματοβλεννογονίτιδα, αποτελεί το οίδημα, η ανεπαρκής λήψη υγρών και τροφής και η βραχνάδα (Blanco & Chao 2006). Η συμπτωματολογία αυτή, συνήθως διαρκεί περίπου 5 έως 6 εβδομάδες μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας και υποχωρεί έως και 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της (Besinger et al. 2008).

Ο βαθμός ανάπτυξής της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που αφορούν στη διάγνωση και τη θεραπεία, το διάστημα μεταξύ των ημερών της θεραπείας, η καθημερινή δόση, η προηγούμενη έκθεση σε χημειοθεραπεία, η παράλληλη χημειοθεραπεία, τα χαρακτηριστικά του ασθενή και η παθολογική του κατάσταση (Vissink et al. 2003). Οι παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με τον ασθενή είναι η κατάσταση της θρέψης του, η στοματική υγιεινή, η παρουσία τερηδόνας, η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση καπνού (Besinger et al. 2008). Σύμφωνα με τον Wickham (2007), τουλάχιστον το 50% των πασχόντων εμφανίζει τρίτου βαθμού στοματική βλεννογονίτιδα όταν χορηγείται ακτινοβολία 66 -70 GY σε μεγάλες βλεννογόνιες επιφάνειες για 6 -7 εβδομάδες, με 1,8 -2 GY ανά ακτινοβολία.

### **2.3.1 Παθοφυσιολογία της στοματοβλεννογονίτιδας**

Έχουν αναπτυχθεί κατά καιρούς διάφορες θεωρίες που αφορούν στο μηχανισμό ανάπτυξης της στοματοβλεννογονίτιδας ως αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας και έχει πλέον αποσαφηνιστεί ότι αποτελεί μια άμεση χημική επίδραση στο επιθήλιο και ταυτόχρονα μια σειρά διαδικασιών που αφορούν σε ολόκληρο το στοματικό βλεννογόνο (Sonis 2004). Μια θεωρία που περιγράφει όλα τα στάδια της στοματοβλεννογονίτιδας, είναι αυτή των Sonis et al. (2009) οι οποίοι περιέγραψαν ένα μηχανισμό με πέντε διαφορετικές, αλλά αλληλοεξαρτώμενες φάσεις οι οποίες είναι:

#### **A) Έναρξη (Initiation)**

Η έναρξη αποτελεί την πρώτη φάση. Αμέσως μετά από την έκθεση του οργανισμού στην ακτινοθεραπεία ή τη χημειοθεραπεία, παρουσιάζονται σε κυτταρικό επίπεδο ζημιές στο DNA. Αυτές οι ζημιές παρατηρούνται στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο, αλλά από τα κύτταρα που επηρεάζονται, μόνο ένα μικρό ποσοστό πεθαίνει άμεσα (Sonis 2009). Ως εκ τούτου, αυτή η αρχική προσβολή, προκαλεί μια σειρά από βιολογικές διαδικασίες. Σε αυτή τη φάση, κλινικά ο πάσχοντας παρουσιάζει ερυθρότητα και ευαισθησία στο στοματικό βλεννογόνο.

## **B) Παραγωγή μηνυμάτων (message generation)**

Ἡ παραγωγή μηνυμάτων αποτελεί τη δεύτερη φάση της διαδικασίας. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, προκαλούν μια ενεργοποίηση κάποιων παραγόντων, όπως ο πυρηνικός παράγοντας - κB (Nuclear Factor - κB), και πολυάριθμων γονιδίων που συμβάλλουν στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκίνων (π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκων ( TNF-α), και ιντερλευκίνων ( ILs IL-1, IL2, και IL-6) (Sonis 2009). Η ενεργοποίηση του παράγοντα Nuclear Factor – κB ενισχύει τον κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, ενεργοποιούνται διάφορα ένζυμα και υποδοχείς, όπως η ουδέτερη και η όξινη σφιγγομυελινάση. Αυτή η ενεργοποίηση οδηγεί στην απόπτωση των υποβλεννογόνων επιθηλιακών κυττάρων και των ινοβλάστων. Η καταστροφή των ινοβλάστων οδηγεί στην παραγωγή της ινονεκτίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για τη διακοπή του συνδετικού ιστού και την απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών, η οποία ενισχύει μεγαλύτερη απόπτωση.

## **Γ) Σηματοδότηση και ενίσχυση (Signaling and amplification)**

Η τρίτη φάση αφορά στη σηματοδότηση και την ενίσχυση. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής, η απελευθέρωση των παραγόντων από την αρχική κάκωση ενισχύει τη διαδικασία μεγαλύτερης καταστροφής μέσω της ικανότητας τους να ανταποκρίνονται θετικά ή αρνητικά έτσι ώστε να διαφοροποιούν αναλόγως το επιθήλιο. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο παράγοντας, TNF ο οποίος ενισχύει τον NF -κB, και οδηγεί στην πρόσθετη καταστροφή ιστού (Abadic & Levade 2002, Sonis 2009).

## **Δ) Έλκος (Ulceration and inflammation)**

Το έλκος αφορά στην τέταρτη φάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα στοματικά έλκη καθίστανται κλινικά εμφανή, με σημεία διάβρωσης αφού παρουσιάζεται καταστροφή της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου. Οι διαβρώσεις καλύπτονται από τις ινώδεις εκκρίσεις που καλούνται επίσης ψευδομεμβράνες. Οι εκκρίσεις περιέχουν στοματικά βακτηρίδια. Αυτή η περίοδος συμπίπτει συχνά με το χαμηλότερο αριθμό ουδετεροφίλων. Ακολούθως αναπτύσσεται η βακτηριακή αποίκιση του υποβλεννογόνου και ενεργοποιούνται τα μακροφάγα, που οδηγούν στη νέα θετική ανατροφοδότηση και περισσότερη προ φλεγμονώδη έκκριση κυτοκινών (Kuenen et al. 2003).



## **E) Επούλωση (Healing)**

Η επούλωση αποτελεί την τελευταία φάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα επιθηλιακά κύτταρα που οριοθετούνται άμεσα στην επηρεασμένη περιοχή, μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται. Αυτά τα κύτταρα κινούνται κάτω από τη ψευδομεμβράνη για να ανασυγκροτήσουν μια άθικτη επιφάνεια. Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται έως ότου το πάχος του βλεννογόνου επέλθει στο κανονικό (Sonis 2004). Αυτή η διαδικασία συνήθως συμπίπτει με την επαναφορά των λευκών αιμοσφαιρίων σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρά το γεγονός ότι ο βλεννογόνος παρουσιάζεται κλινικά φυσιολογικός, εντούτοις το περιβάλλον στην στοματική κοιλότητα έχει υποστεί εκτεταμένες αλλαγές και δεν επιστρέφει ποτέ στην αρχική του κατάσταση. Επομένως, ο πάσχοντας παραμένει ευάλωτος σε μεταγενέστερη βλάβη εξαιτίας των αντινεοπλασματικών θεραπειών.

### **2.3.2 Συμβατική αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας**

Η αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας στοχεύει τόσο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της, όσο και στην ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της και των επακόλουθων που αφορούν κυρίως στην αντιμετώπιση του τοπικού άλγους και στη χορήγηση κλασικών αναλγητικών αντιμετώπισής του ( Shueng et al. 2009). Πολλοί ερευνητές εστιάζονται στην ανάπτυξη φαρμάκων που αποκλείουν ειδικούς υποδοχείς και ένζυμα που συμμετέχουν στην εκδήλωση του άλγους (Harris 2006).

Οι στοματικές πλύσεις με αντισηπτικά διαλύματα μπορεί να περιορίσουν σημαντικά τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της στοματοβλεννογονίτιδας που προκαλείται μετά από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία παρόλο που φαίνεται να είναι περιορισμένη η χρονική τους διάρκεια (Donnelly et al. 2003, Sonis 2004).

Ένας σημαντικός αριθμός από σκευάσματα έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας σε τοπικό επίπεδο. Αυτά περιλαμβάνουν τη Σουκραλφάτη (Loprinzi et al.1997, Meredith et al. 1997), τη γλυκονική χλωρεξιδίνη (Harris et al. 2008), τη Βιταμίνη E ( Koj 1996) και Βιταμίνη A (Gohen et al. 1997) τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, τις κιτοκίνες (Herrstedt 2000) , τους αυξητικούς παράγοντες (TGF-β, KGF) (Oelmann et al 2004, Auf dem Keller et al 2004), τις προσταγλανδίνες E1,E2 (Pastuszak et al. 1998), και πολυπαραγοντικά στοματικά διαλύματα ( Plevora 1999).

Μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, πέραν των φαρμακευτικών σκευασμάτων, έχει διαφανεί ότι η εφαρμογή κρυοθεραπείας υπήρξε χρήσιμη στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες που έπαιρναν 5 – φθοριουρακίλη (5FU) ( Nikoletti et al. 2005). Εντούτοις, η κρυοθεραπεία παραμένει μια παρέμβαση που μπορεί να συνοδεύει ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω των αρωματισμένων θραυσμάτων πάγου, όπως η ναυτία, η μη ανοχή από τον ασθενή και η κεφαλαλγία ( Saaden 2005).

Επιπρόσθετα, η θεραπεία με λέιζερ τα τελευταία χρόνια, αποτελεί μια μέθοδο πρόληψης της στοματοβλεννογονίτιδας, του πόνου και της φλεγμονής στο στόμα και φαίνεται να επισπεύδει την επούλωση των στοματικών ελκών (Rubenstein et al. 2004, Genot & Klastersky 2005).

Επιπλέον, η αμιφοστίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας σε κλινικές δοκιμές οι οποίες έχουν καταδείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Spencer et al. 2005). Η αμιφοστίνη είναι ένας κυτταροπροστατευτικός παράγοντας, που επιδρά και προστατεύει τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σιελογόνων αδένων και γενικά των βλεννογόνων της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου. Η συγκεκριμένη ουσία στοχεύει στην προστασία από τις τοξικές συνέπειες της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας και η δράση της, οφείλεται στην ικανότητα των ενεργών μεταβολιτών της να απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (Sonis 2004).

Για την διαχείριση και τον περιορισμό της στοματοβλεννογονίτιδας, οι πάσχοντες διδάσκονται από τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την εφαρμογή ορθών μέτρων φροντίδας του στόματος και των δοντιών, ενθαρρύνονται να λαμβάνουν αναλγησία, και συμβουλεύονται να λαμβάνουν τροφές υψηλής θερμιδικής αξίας με απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την ταχύτερη επούλωση της στοματοβλεννογονίτιδας (Harris et al. 2008).

Όπως αρχικά έχει αναφερθεί, παρά το ευρύ φάσμα των τοπικών και συστηματικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των πιο πάνω ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία, καμία φαρμακευτική αγωγή δε θεωρείται απόλυτα αποδεκτή και τελείως αποτελεσματική μέχρι στιγμής (Kassab et al. 2009).

### **2.3.3 Εναλλακτικές και συμπληρωματικές θεραπείες διαχείρισης της στοματοβλεννογονίτιδας**

Πέραν των ερευνών που πραγματοποιήθηκαν και αφορούσαν στη χρήση του μελιού για τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας (οι οποίες περιγράφονται εκτενώς στα κεφάλαια 4 και 5), έχει πραγματοποιηθεί μικρός αριθμός κλινικών ερευνών με εναλλακτικές και συμπληρωματικές θεραπείες στη στοματική κοιλότητα. Κατά κύριο λόγο οι προηγούμενες έρευνες ασχολήθηκαν με μείγματα βοτάνων, θρεπτικά συστατικά και ομοιοπαθητικά σκευάσματα (Huang et al. 2002, Wang 2002, Matsuoka et al. 2004, Porozof et al. 2004, Ferreira et al. 2004, Aquino et al. 2005, Cerchiatti et al. 2006, Peterson et al. 2007, Worthington et al. 2007, Noe 2009).

Στις δύο από τις πιο πάνω έρευνες χρησιμοποιήθηκαν μείγματα από κινέζικα βότανα στις ομάδες παρέμβασης και αντισηπτικά διαλύματα στις ομάδες ελέγχου (Huang et al. 2002, Wang 2002). Τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων ερευνών κατέδειξαν ότι τα μείγματα βοτάνων είχαν ευεργετική δράση στους πάσχοντες με στοματοβλεννογονίτιδα, σε όλους τους βαθμούς της, καθώς και στην πρόληψη ανάπτυξης της.

Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξε η έρευνα των Matsuoka et al. (2004), στην οποία χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένο ιαπωνικό βότανο υπό μορφή στοματικού διαλύματος έναντι άλλου στοματικού αντισηπτικού διαλύματος. Το ιαπωνικό βότανο βοήθησε τόσο στη σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας, όσο και στη μείωση του στοματικού πόνου έναντι του στοματικού αντισηπτικού διαλύματος.

Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της γλουταμίνης στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας πραγματοποιήθηκε από τρεις πιο πρόσφατες έρευνες (Aquino et al. 2005, Cerchiatti et al. 2006, Noe. 2009) οι οποίες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της και την ασφαλή χρήση της. Πέραν της γλουταμίνης ως θρεπτικό συστατικό, η βιταμίνη Ε βρέθηκε να ενισχύει την μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας (Ferreira et al. 2004).

Εκτός από τις πιο πάνω εναλλακτικές θεραπείες, κάποια ομοιοπαθητικά σκευάσματα έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ίδιο σκοπό, με στοιχεία που καταδεικνύουν ότι υπάρχει θετική επίδραση τους στην πρόληψη και τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας (Oberbaum et al. 2001, Porozof et al. 2004).

## 2.4 Απώλεια βάρους

Η απώλεια βάρους έχει βρεθεί να σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, αν και το θέμα είναι πολυδιάστατο και θα πρέπει να μελετηθούν και να συγκριθούν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν ή ενισχύουν αυτή την υπόθεση (Caruano et al. 2008). Αναγνωρίζεται ευρέως ότι οι πάσχοντες με πλακώδες κυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου αποτελούν μία ευπαθή ομάδα πληθυσμού, τόσο κατά τη διάρκεια τη θεραπείας, όσο και μετά την ολοκλήρωση της, που βιώνουν σοβαρές διατροφικές διαταραχές (Chasen & Hargava 2009).

Σύμφωνα με τους Κατσαραγάκη & Πατηράκη (2006), τα διατροφικά προβλήματα των ασθενών με κακοήθεια προκαλούνται από την ίδια τη νόσο, την αντινεοπλασματική θεραπεία και την αντίδραση του ασθενούς στη νόσο και τη θεραπεία. Η απώλεια βάρους είναι η πιο σημαντική παράμετρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διατροφική κατάσταση στην κλινική πράξη (Ravasco et al. 2003), ιδίως σε συνδυασμό με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) αλλά και με το ιστορικό του πάσχοντα που αφορά στα σύννοδα διατροφικά προβλήματα (Kondrup et al. 2003).

Η ακούσια απώλεια βάρους ως αποτέλεσμα της νόσου, παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και μπορεί να περιλαμβάνει μια σειρά από διαφορετικές εξηγήσεις (Beaver et al. 2001, Vissink et al. 2003, Chasen & Hargava 2009). Πολύ σημαντική είναι η ανατομική θέση του όγκου η οποία μπορεί να παρεμποδίζει τη διέλευση της υγρής και στερεάς τροφής προκαλώντας έτσι προβλήματα δυσφαγίας (Pauloski et al. 2000, Chasen & hargava 2009). Επιπλέον, οι αλλαγές του μεταβολισμού μπορεί να επηρεάσουν την όρεξη τους και ακολούθως να οδηγήσει σε καταβολή δυνάμεων και γενική κακουχία (Chasen & Hargava 2009).

Τόσο οι οξείες, όσο και οι μεταγενέστερες τοξικότητες που προκύπτουν στην περιοχή της ακτινοθεραπείας λόγω του τραυματισμού του επιθηλίου, είναι πιθανό να επιφέρουν άμεσο αντίκτυπο στις φυσικές λειτουργίες του ασθενή και κατ' επέκταση στην ικανότητα του πάσχοντα για μάσηση και κατάποση τροφής (Vissink et al. 2003, Chasen & Hargava 2009).

Οι στρατηγικές για την παρακολούθηση και τη θεραπεία της διατροφικής δυσλειτουργίας των πασχόντων, συνήθως εφαρμόζονται μετά από μια εκτενή εξατομικευμένη αξιολόγησή τους, χωρίς να υπάρχει ένας γενικός κανόνας για τη διαχείρισή τους. Μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση φαίνεται ότι υπάρχουν ελλειπίες τεκμηριωμένες διατροφικές στρατηγικές, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τον εντοπισμό των παραγόντων πρόβλεψης του εύρους της απώλειας βάρους των πασχόντων (Ehrsson et al. 2012).

Οι Lee et al. (2008), διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της διατροφικής υποστήριξης και συγκεκριμένα την ένταξη των πασχόντων σ' ένα ειδικό πρόγραμμα που περιλάμβανε διατροφική συμβουλευτική και υποστήριξη. Συγκεκριμένα, οι πάσχοντες που συμμετείχαν στην ομάδα αυτή, είχαν σημαντικά μικρότερη απώλεια βάρους σε σύγκριση με την ομάδα των πασχόντων που δεν είχε ακολουθήσει το πρόγραμμα.

Μερικοί συγγραφείς, προτείνουν ως ένδειξη για εντερική διατροφή την απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5% των πασχόντων, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι η εντερική θεραπεία πρέπει να αρχίσει πριν από την έναρξη της ακτινοθεραπείας (Ehrsson et al. 2004). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εντερική σίτιση μέσω σωλήνα θεωρείται η μέθοδος επιλογής, με σκοπό τη διατήρηση του διατροφικού ισοζυγίου σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, αφού η συμπτωματολογία που αντιμετωπίζουν αφορά εξ' ολοκλήρου το ανώτερο πεπτικό σωλήνα, χωρίς συχνά να έχουν προβλήματα γαστρεντερικής απορρόφησης (Batty et al. 2000). Οι δύο πιο κοινοί τρόποι για εντερική χορήγηση αφορούν στους ρινογαστρικούς σωλήνες σίτισης πολυουρεθάνης ή τους διαδερμικούς σωλήνες γαστροστομίας (Ehrsson et al 2012). Εντούτοις, κάποιες απόψεις υποστηρίζουν ότι οι πιο πάνω τρόποι πρέπει να αποφεύγονται λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης λοιμώξεων στην περιοχή της γαστροστομίας (Ehrson et al 2004) και την απουσία του αντανακλαστικού της κατάποσης που προκαλείται λόγω μη λήψης τροφής από το στόμα (Langmore et al 2012).

## 2.5 Στοματοφαρυγγικός πόνος

Ο πόνος που προκαλείται από τη στοματοβλεννογονίτιδα, έχει αναφερθεί ως το πιο οδυνηρό σύμπτωμα για τους πάσχοντες που λαμβάνουν θεραπεία για την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (Rose-Ped et al. 2002). Η στοματοβλεννογονίτιδα λόγω της ακτινοθεραπείας οδηγεί σε οξύ και βασανιστικό πόνο, λόγω της λοίμωξης του στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου, και των ελκών που δημιουργούνται (Camp-Sorrell 2000). Ο τραυματισμός των ιστών ενεργοποιεί τους αλγαισθητικούς υποδοχείς δημιουργώντας πόνο που παραμένει μέχρι την υποχώρηση της υποκείμενης βλάβης των ιστών (Harris 2006).

Ο στοματοφαρυγγικός πόνος επηρεάζει σημαντικά τη πρόσληψη θρεπτικών ουσιών, τη φροντίδα του στόματος και την ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Έτσι, η διαχείριση του πόνου που οφείλεται στη στοματοβλεννογονίτιδα είναι ένας από τους πρωταρχικούς στόχους κάθε στρατηγικής διαχείρισης βλεννογονίτιδας. Ο πόνος αναμένεται να αξιολογείται κατάλληλα μέσω ειδικών κλιμάκων αξιολόγησης του πόνου, τόσο από τους επαγγελματίες υγείας, όσο και από τους πάσχοντες, έτσι ώστε να διαχειριστεί αποτελεσματικότερα και ταχύτερα.

Σύμφωνα με τους Epstein & Schubert (2004), κατά τη διάρκεια της θεραπείας της κακοήθειας, η στοματοβλεννογονίτιδα είναι η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια που απαιτεί συστηματικά αναλγητικά. Ως εκ τούτου, η στοματική υγιεινή κρίνεται αναγκαία και απαραίτητη, καθώς βελτιώνει τη συμπτωματολογία που αφορά στο στοματικό πόνο, τα έλκη και την αιμορραγία, τις λοιμώξεις και άλλα συμπτώματα (Rubenstein et al. 2004).

Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η διαχείριση του στοματοφαρυγγικού πόνου περιλαμβάνει τη χρήση διαφόρων ανοσοενισχυτικών θεραπειών οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνες τους ή σε συνδυασμό με οπιοειδή, για καλύτερα αποτελέσματα (Hadjieva et al. 2014). Παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διαχείριση του πόνου περιλαμβάνουν τους αναστολείς της Κυκλοοξυγενάσης, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά, και τη γκαμπαπεντίνη (Epstein & Schubert 2004). Πολλά κέντρα χρησιμοποιούν αλατούχα στοματικά διαλύματα, θρυμματισμένο πάγο και τοπικά στοματικά διαλύματα που περιέχουν τοπικό αναισθητικό, όπως η λιδοκαΐνη 2% (Lalla et al. 2008). Η συνιστώμενη τεκμηριωμένη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες με κακοήθεια της κεφαλής και τραχήλου, περιλαμβάνει την εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου στοματικής υγιεινής, την συχνή στοματική αξιολόγηση των πασχόντων και τα τοπικά και συστηματικά αναλγητικά (Hadjieva et al. 2014).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΓΕΝΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Στο κεφάλαιο αυτό, περιγράφονται οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου μετά από τη διάγνωση της νόσου τους, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους όσο και μετά από την ολοκλήρωση της. Η γενική ποιότητα ζωής θεωρείται πολυδιάστατη αφού σχετίζεται και συνδέεται άμεσα με την σωματική, τη ψυχική και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ατόμου και φαίνεται να επηρεάζεται άμεσα από πολλούς παράγοντες. Η διάγνωση του βαθμού των επιπτώσεων κάθε διάστασης ξεχωριστά και για κάθε πάσχοντα εξατομικευμένα από την διεπιστημονική ομάδα, θεωρείται καθοριστική για την πρόληψη τους αλλά και για την άμεση αντιμετώπιση τους. Η ολιστική διάγνωση των αναγκών των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου θα οδηγήσει στη βέλτιστη ποιότητα φροντίδας και κατ' επέκταση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων αυτών.



### 3.1 Ορισμός

Η ποιότητα ζωής έχει οριστεί με διάφορους τρόπους από διαφορετικές ομάδες επιστημόνων στον τομέα της υγείας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), το 1947 όρισε την ποιότητα ζωής «ως την πλήρως σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία και όχι μόνο την απουσία της νόσου» (Torres-Carranza et al. 2008). Σήμερα, ορίζεται από τον ΠΟΥ ως «η προσωπική αντίληψη του ατόμου, στα πλαίσια της κουλτούρας του και των αξιών του και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του» (Sayet et al. 2009). Σύμφωνα με τον Ραφτόπουλο (2009), η έννοια της ποιότητας της ζωής περιγράφει ποικίλες διαστάσεις της ζωής του ανθρώπου συμπεριλαμβανομένου και του επίπεδου ευεξίας του, του περιβάλλοντος, των οικονομικών δραστηριοτήτων του και των ανθρώπινων δικαιωμάτων.

### 3.2 Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής

Παρά τις σημαντικές προόδους στη θεραπεία των κακοηθειών, συχνά αυτές εξακολουθούν να επιφέρουν τεράστιες επιπτώσεις στους πάσχοντες, καθόλη την πορεία της θεραπείας, ακόμα και μετά την ολοκλήρωση της (Kazi et al. 2010). Η κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και η θεραπεία της μπορεί να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο τη σωματική, λειτουργική και συναισθηματική ευημερία των πασχόντων (Kazi et al. 2010).

Ως εκ τούτου, τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον που αφορά στην ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Τα αποτελέσματα των ιατρικών παρεμβάσεων δεν αξιολογούνται μόνο σε σχέση με τις αντικειμενικές παραμέτρους, όπως ο θάνατος ή η εξέλιξη μια ασθένειας, αλλά και σε σχέση με τις ανάγκες του πάσχοντα, την κατάσταση της υγείας του και τη γενική ικανοποίησή του (Kulesza-Bronczyk et al. 2014).

Η αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής των πασχόντων είναι ιδιαίτερα σημαντική στην κλινική πρακτική, καθώς επιτρέπει στο άτομο να αξιολογήσει υποκειμενικά ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα. Περιλαμβάνει πολλές διαστάσεις της υγείας συμπεριλαμβανομένων των φυσικών, των ψυχολογικών και κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεων.

Παρ' όλα αυτά, δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες που να διερευνούν τις αρνητικές επιπτώσεις της θεραπείας στην ποιότητα ζωής όλων των ομάδων των πασχόντων με κακοήθειες (Shu-Chen et al. 2008). Οι ανάγκες του κάθε πάσχοντα αναμένεται να ικανοποιηθούν τόσο από τους επαγγελματίες υγείας όσο και από το οικογενειακό του περιβάλλον και να αξιολογηθούν συλλογικά, ολιστικά και ιεραρχικά.

Στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, η ποιότητα ζωής επιδεινώνεται σημαντικά, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και μετά την επιβίωση από αυτή, όπου υπάρχει σταδιακή και αργή ανάκτηση των επιπέδων της ποιότητας ζωής τους (Bjordal et al. 2001). Η ποιότητα ζωής τους επηρεάζεται αρνητικά από την ηλικία, το φύλο, τη θέση του όγκου, το στάδιο του όγκου, το είδος θεραπείας, την τοξικότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία (Langendijk et al. 2008), καθώς και από άλλα ειδικά συμπτώματα της νόσου (Chandu et al. 2006).

### **3.3 Εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής**

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία εκτίμησης της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια που αφορούν στη γενική και ειδική ποιότητα ζωής τους. Σ' αυτά περιλαμβάνονται το Functional Adjustment to Cancer Therapy (FACT), το European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), το Functional Living Index-Cancer (FLIC) και το Cancer Rehabilitation Evaluation System (CaRES) καθώς και η σύντομη μορφή του (CaRES-SF) (Nancy et al. 2005).

Έχει παρατηρηθεί ότι, τα συγκεκριμένα εργαλεία μπορεί να μην είναι κατάλληλα για τη χρήση τους στους μακροχρόνιους επιζώντες, αφού σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να αξιολογούν την οξεία φάση της ασθένειας και τις άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες της χειρουργικής επέμβασης και της θεραπείας. Έτσι, έχουν την τάση να επικεντρώνονται σε συμπτώματα και άμεσα προβλήματα (Nancy et al. 2005).

### 3.4 Λειτουργικές επιπτώσεις

Οι λειτουργικές επιπτώσεις της θεραπείας της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου έχουν ήδη περιγραφεί εκτενώς στο προηγούμενο κεφάλαιο. Γενικά, αφορούν στις φυσικές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι πάσχοντες και περιλαμβάνουν ένα εύρος συμπτωματολογίας όπως τη λήψη τροφής, τη μάσηση, την κατάποση, την ξηροστομία, τη στοματοβλεννογονίτιδα, την αυξημένη απώλεια βάρους και τον στοματικό πόνο. Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των φυσικών επιπτώσεων, κρίνεται αναγκαίο να αξιολογηθεί το στάδιο της ασθένειας, ο βαθμός της συμπτωματολογίας, η λειτουργική ικανότητα και η κλινική εικόνα του πάσχοντα (Travis et al. 2004). Η ανεπαρκής αξιολόγηση των φυσικών αναγκών των πασχόντων μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της συμπτωματολογίας με αποτέλεσμα την κακή γενική ποιότητα ζωής τους (Carter 2002)

### 3.5 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις

Όλα τα ανωτέρω, οδηγούν σε μακροχρόνιες λειτουργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πόνος, και μειωμένη σωματική λειτουργία) και συναισθηματική δυσφορία (π.χ. άγχος και κατάθλιψη) (Brix 2008). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το άγχος και η κατάθλιψη είναι σημαντικά και διαδεδομένα προβλήματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής στους πάσχοντες με κακοήθεια γενικά (Pugliese et al. 2006, Brintzenhofe-Szoc et al. 2009, Hinz et al. 2010, Linden et al. 2012).

Επιπρόσθετα, οδηγούν σε μείωση της συμμόρφωσης με τη θεραπεία, καθώς και την παράταση της νοσηλείας τους (Breitbart 1995, Pelletier et al. 2002). Επιπλέον, μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι αλλαγές στη συμπεριφορά του πάσχοντα, δύναται να περιπλέξουν τις φυσικές συνέπειες της νόσου (Mainio et al. 2005, Lloyd-Williams et al. 2009). Μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει διαφανεί ότι περίπου το 41% των πασχόντων με κακοήθεια χρειάζονται επαγγελματική ψυχολογική στήριξη (Goerling et al. 2006), αλλά λιγότερο από το 10% των πασχόντων παραπέμπονται για ψυχοκοινωνική βοήθεια στην καθημερινή κλινική πράξη (Carlson et al. 2004). Σύμφωνα με τους Χαραλάμπους et al. (2008), οι πάσχοντες με κάθε είδους κακοήθειας αναμένουν την ενθάρρυνση και τη στήριξη των νοσηλευτών, μέσα από την αποτελεσματική επικοινωνία και την παροχή πληροφοριών που σχετίζονται με την ασθένεια τους.

Οι ψυχολογικές επιπτώσεις της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου αφορούν τόσο στα ίδια τα άτομα που βιώνουν την ασθένεια, όσο και στο οικογενειακό και φιλικό τους περιβάλλον. Τα μέλη της οικογένειας έχουν βρεθεί να βιώνουν σε μεγάλο βαθμό, εάν όχι και περισσότερο από τον ασθενή τον ίδιο (Hodges et al. 2005). Τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως η αισιοδοξία και η απαισιοδοξία παίζουν σημαντικό ρόλο στον ψυχολογικό αντίκτυπο. Ο πάσχοντας και η οικογένεια του που ίσως αναβίωσε απώλεια, άσχημα γεγονότα ζωής και γενικές δυσκολίες καθημερινότητας έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη έντονων ψυχολογικών επιπτώσεων.

Αν και η ικανοποίηση των ψυχολογικών αναγκών της οικογένειας και των φροντιστών του ασθενή μπορεί να μην εμπίπτει στο πεδίο της ογκολογικής ομάδας, αυτές οι ανάγκες είναι σημαντικές να διαγιγνώσκονται στο βαθμό που να μην έχουν επιπτώσεις στην ποιότητα, καθώς επίσης και την πιθανότητα πρόωρης ή και άστοχης εισαγωγής στο νοσοκομείου (Ferrell et al. 1995) Η ποιότητα της ζωής των φροντιστών έχει βρεθεί να επηρεάζεται από το στάδιο του ασθενή με κακοήθεια, την ασθένεια και τους στόχους της φροντίδας (McMillan et al. 2006).

Οι κοινωνικοί ρόλοι και οι σχέσεις επηρεάζονται βαθιά από την κακοήθεια. Η κοινωνική κατάσταση και η ποιότητα των σχέσεων θεωρούνται σημαντικές εκτιμήσεις στην αξιολόγηση των αναγκών των πασχόντων. Εάν το άτομο έχει ένα υποστηρικτικό οικογενειακό περιβάλλον τότε θα βιώσει με πιο ήπιο και ανώδυνο τρόπο το ταξίδι της θεραπείας του. Αντίθετα, μπορεί να οδηγηθεί σε συναισθήματα κοινωνικής απομόνωσης και αλλαγές συμπεριφοράς (Carpenter et al. 2010, Pinar et al. 2012, Deno et al. 2012 ).

Ως εκ τούτου, ο κοινωνικός αντίκτυπος της κακοήθειας και του πόνου μπορεί να βελτιωθεί από την κοινωνική υποστήριξη, την οικονομική ασφάλεια, και τη σταθερότητα στην εργασία. Λαμβάνοντας υπόψη την φύση κάθε κακοήθειας, η οικογένεια, οι φροντιστές, αλλά και οι επαγγελματίες υγείας χρειάζεται να κατανοήσουν και να διαπιστώσουν την ανάγκη για επικοινωνία με εξειδικευμένους φορείς και διαφυγή τους σε επίσημους πόρους έτσι ώστε να μπορούν να αποταθούν στις κατάλληλες πηγές κοινωνικής υποστήριξης.

### **3.6 Οικονομικές επιπτώσεις**

Ο οικονομικός αντίκτυπος και οι αυξημένες δαπάνες από την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου μπορούν να έχουν επιπτώσεις στους πάσχοντες και στους φροντιστές τους (Torres Carranza et al 2008). Οι οικογένειες συνήθως είναι αυτές που θα υποστούν το οικονομικό βάρος της θεραπείας όπως είναι η φαρμακευτική αγωγή, η μεταφορά στο κέντρο παροχής νοσηλείας όσο και η κατ' οίκον φροντίδα.

Οι συμπληρωματικές δαπάνες που αναλαμβάνει ο πάσχοντας και η οικογένειά του και αφορούν στο χρόνο που συνδέεται με τη φροντίδα, περιλαμβάνουν τις ταξιδιωτικές δαπάνες αλλά και την απουσία από την εργασία των πασχόντων και των συγγενών κατά την ιατρική επίσκεψη και τη νοσοκομειακή νοσηλεία (Yabroff et al. 2007). Άλλες κοινωνικές δαπάνες που επηρεάζουν κυρίως οικονομικά την οικογένεια του πάσχοντα, περιλαμβάνουν το χρόνο που ξοδεύεται στο σπίτι κατά τη διάρκεια της διάγνωσης και της αποκατάστασης του, το χρόνο που ξοδεύεται να αντιμετωπίσουν τα ασφαλιστικά ζητήματα, τις ανάγκες συντροφικότητας, της συναισθηματικής υποστήριξης, της συνομιλίας, και άλλων μορφών στήριξης (Glajchen 2009).

### **3.7 Ο αντίκτυπος στην πνευματική ζωή**

Ο αντίκτυπος στην πνευματική διάσταση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια και των φροντιστών τους, έχει μελετηθεί ανεπαρκώς (Ferrell et al. 1995). Μερικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι πάσχοντες και οι φροντιστές τους, έχουν κοινούς πνευματικούς στόχους κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως τη σημασία της ελπίδας, τις διάφορες θεραπευτικές διαδικασίες και θέτουν υπαρξιακές ερωτήσεις για την έννοια της ζωής (Taylor 2003). Τα πιο υψηλά επίπεδα πνευματικής ζωής συνδέονται με τη χαμηλότερη ψυχολογική καταπόνηση και τη βελτιωμένη ευημερία (Kim et al. 2007). Περαιτέρω, η διατήρηση της πίστης και η εύρεση της σημασίας, έχουν αποδειχθεί ότι μετριάζουν τα δυσμενή αποτελέσματα της πνευματικής ζωής (Colgrove et al. 2007). Η πνευματική ζωή μπορεί να ενισχύσει, τόσο τους πάσχοντες, όσο και τους φροντιστές ενάντια στην απόγνωση, να τους βοηθήσει να αντλήσουν το νόημα της ζωής μέσα από την εμπειρία της νόσου, και να τους παρέχει μια υπαρξιακή προοπτική στην ελπίδα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΤΟ ΜΕΛΙ

Αυτό το κεφάλαιο περιγράφει τις θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού από την αρχαιότητα μέχρι και την σύγχρονη εποχή. Μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει διαφανεί ότι το μέλι ως συμπληρωματική θεραπεία, έχει ποικίλες ιδιότητες και χρησιμοποιείται ευρέως για τη διαχείριση των συμπτωμάτων διαφόρων ασθενειών εκεί όπου η συμβατική θεραπεία παραμένει αναποτελεσματική. Στην σύγχρονη εποχή, πολλά εξειδικευμένα ερευνητικά κέντρα (Honey Research Centres) πραγματοποιούν κλινικές μελέτες, διερευνώντας τις ευεργετικές ιδιότητες του μελιού στον τομέα της υγείας. Μέρος αυτών των κλινικών ερευνών αποτελούν και αυτές που ασχολούνται με τις κακοήθειες και πιο συγκεκριμένα με τη διαχείριση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τη θεραπεία της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου.

## 4.1 Η χρήση του μελιού στην αρχαιότητα

Η ιστορία του μελιού ξεκινάει από αρχαιοτάτους χρόνους, περίπου πριν 10000 χιλιάδες χρόνια π.Χ (Crane 1983) με ιδιαίτερη χρήση από τους πολιτισμούς της αρχαίας Ελλάδας, της αρχαίας Αιγύπτου και της Ρώμης (English et al. 2004). Οι αρχαίοι Έλληνες είχαν δώσει μυθικές διαστάσεις στο μέλι, καθώς διαφαίνεται μέσα από συγγράμματα ότι το συνέδεαν άμεσα με τις θεότητες (Aristotle, 1910). Αποτελούσε κύριο παρασκεύασμα της ιατρικής και του πατέρα της Ιατρικής Ιπποκράτη ο οποίος αναφέρεται στις ευεργετικές ιδιότητές του.

Ένα από τα γνωστά πρόσωπα στο χώρο της μελισσοκομίας φαίνεται να ήταν ο Αρισταίος, που σύμφωνα με τη μυθολογία όταν γεννήθηκε, ο Ερμής τον παρέδωσε στη Γαία και στις Ώρες οι οποίες τον ανέθρεψαν στάζοντας στα χείλη του νέκταρ και μέλι για να γίνει αθάνατος. Ο μύθος του Αρισταίου μαρτυρεί την ύπαρξη εντατικής μελισσοκομίας στην αρχαιότητα. Για το μέλι γίνεται και αναφορά στην Οδύσσεια μέσα από τη λέξη μελίκρατον που φαίνεται ότι αποτελούσε ο συνδυασμός μελιού και γάλακτος, ενώ τα συγγράμματα του Αριστοτέλη (322 π.Χ.) αποτέλεσαν σπουδαίο σταθμό για τη μελισσοκομία της αρχαίας Ελλάδας και του τότε πολιτισμένου κόσμου (Aristotle, 1910).

Πέραν των αρχαίων Ελλήνων, οι αρχαίοι Αιγύπτιοι και οι Ρωμαίοι χρησιμοποιούσαν θεραπευτικά σκευάσματα με μέλι (Namiás 2003). Περιγράφεται μεταξύ άλλων συγγραμμάτων η αλοιφή με μέλι για τη χειρουργική τομή της περιτομής, στοιχείο που επιβεβαιώνει ότι γνώριζαν την αντιμικροβιακή του ιδιότητα (Johnson et al. 2005). Αναφέρεται επίσης, ότι πολλά καλλυντικά της Κλεοπάτρας περιείχαν για βασικό τους συστατικό το μέλι. Κηρήθρες με μέλι προσφέρονταν στην αρχαία Αίγυπτο από τους κοινούς θνητούς, κυρίως στους θεούς, για να τους δείξουν την αφοσίωση και την εκτίμηση τους.

## 4.2 Η χρήση του μελιού στη σύγχρονη εποχή

Μέχρι τα μέσα του 18ου αιώνα, το μέλι αποτελούσε τη μοναδική γλυκαντική ουσία που είχε στην διάθεση του ο άνθρωπος και ήταν τροφή κυρίως των βασιλιάδων και των πλουσίων (Ahuja & Ahuja 2010).

Ο Αμερικανός μελισσοκόμος Lorenzo Lorraine Langstroth (1810 – 1895) ανακάλυψε το 1851 την κυψέλη και έκτοτε δόθηκε η ώθηση για την ανάπτυξη της μελισσοκομίας στη Ευρώπη που συνεχώς εξελίσσεται και εκσυγχρονίζεται. Σήμερα η χρήση του μελιού, αλλά και των άλλων προϊόντων της μέλισσας, χρησιμοποιούνται ευρέως ως θεραπευτικά μέσα από την επιστήμη που διερευνά και προωθεί τις προληπτικές και θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού. Η συγκεκριμένη επιστήμη ονομάζεται Μελισσοθεραπεία (Apitherapy) με την ετυμολογία της λέξης να προέρχεται από τις λέξεις Api –μέλισσα και therapy-θεραπεία (Ahuja & Ahuja 2010).

Η Μελισσοθεραπεία αποτελεί την αντίληψη της ιατρικής επιστήμης για τις θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού, που βασίζεται σε επιστημονική τεκμηρίωση σχετικά με τη χρήση των προϊόντων της μέλισσας και στην πρόληψη και διαχείριση ασθενειών. Σύμφωνα με τον American Apitherapy society (2014), η επιστήμη της μελισσοθεραπείας περιλαμβάνει κανόνες ορθής μελισσοκομικής πρακτικής για την παραγωγή προϊόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικά μέσα, για την παρασκευή φαρμακευτικών μέσων, και για την ενίσχυση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών που να εφαρμόζονται κατά τη χρησιμοποίηση των παραπάνω σκευασμάτων.

## 4.3 Τα συστατικά του μελιού

Το σύνολο των φυσικοχημικών, οργανοληπτικών και μικροσκοπικών χαρακτηριστικών που ορίζουν κάθε είδος μελιού χαρακτηρίζεται ως η ταυτότητα του (Θρασυβούλου 2004). Τα συστατικά του μελιού εξαρτώνται από τη βοτανική προέλευση του. Το 95% του μελιού αποτελείται κατά κύριο λόγο από υδατάνθρακες και κυρίως μονοσακχαρίτες, φρουκτόζη και γλυκόζη (Bogdanov et al. 2008). Περιέχει επίσης πρωτεΐνες, ένζυμα, οργανικά οξέα ενώ τα ποσοστά των βιταμινών και των μεταλλικών στοιχείων είναι περιορισμένα (Bogdanov et al. 2008).



Ως οργανικά οξέα ορίζονται οι οργανικές ενώσεις που έχουν όξινες ιδιότητες και στο μέλι εμπεριέχονται περίπου 20 είδη με μέση συγκέντρωση 0.57% (Αλισσανδράκης 2007). Μερικά οργανικά οξέα είναι το κιτρικό οξύ, το ασκορβικό οξύ, το μηλικό οξύ, το οξαλικό οξύ και το γλυκονικό οξύ το οποίο παράγεται από την επίδραση του ενζύμου οξειδάση στη γλυκόζη. Αυτό το ένζυμο είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του υπεροξειδίου του υδρογόνου το οποίο έχει ισχυρή αντιβακτηριακή ιδιότητα (Bardy et al. 2008).

Το μέλι περιέχει επίσης μικρές ποσότητες (0.2%) 20 διαφορετικών πρωτεϊνών και είναι φυτικής προέλευσης και περίπου 18 είδη αμινοξέων τα οποία θεωρούνται υποομάδες των πρωτεϊνών που κάποια προέρχονται από τις μέλισσες, ενώ κάποια άλλα βρίσκονται στα φυτά (Αλισσανδράκης 2007). Σύμφωνα με τον Χαριζάνη (1996) το σημαντικότερο από τα αμινοξέα είναι η προλίνη η οποία κατέχει το 50-85% του συνόλου των αμινοξέων και είναι υπεύθυνη για την προσθήκη της ιμπερτάσης στο νέκταρ.

Η ιμπερτάση ανήκει στην ομάδα των ενζύμων όπως η διαστάση καθώς και η γλυκοξειδάση τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παραγωγή του μελιού και λαμβάνουν μέρος σε διάφορες χημικές αντιδράσεις μέχρι το τελικό αποτέλεσμα (Crane 1990). Άλλες σημαντικές ουσίες αποτελούν τα ανόργανα συστατικά όπως το κάλιο, το χλώριο, το ασβέστιο και ο φωσφόρος τα οποία εμπεριέχονται στο μέλι σε μικρότερες ποσότητες.

#### **4.3.1 Το κυπριακό μέλι**

Όπως διαφαίνεται στον Πίνακα 1., το κυπριακό μέλι χαρακτηρίζεται από μικρή περιεκτικότητα σε υγρασία, χαμηλή αγωγιμότητα και μέτρια περιεκτικότητα στο ένζυμο διαστάση. Σύμφωνα με τον Θρασυβούλου (2004), η μικρή περιεκτικότητα σε υγρασία οφείλεται στο ξηρόθερμικό κλίμα που επικρατεί στο νησί κατά την περίοδο δραστηριότητας των μελισσών και έχει ως αποτέλεσμα τη ταχύτερη κρυστάλλωση του προϊόντος. Η χαμηλή περιεκτικότητα σε διαστάση, πιθανό να οφείλεται στις υψηλές θερμοκρασίες που επικρατούν στο νησί.

Οι συνηθέστεροι γυρεόκοκκοι στα Κυπριακά μέλια είναι: *Thymus type*, *Myrtus communis*, *Eucalyptus*, *Verbena type*, *Acacia*, *Lavandula*, *Carthamus*, *Echium*, *Plantago type*, *Citrus*, *Daucus*, *Compositae*, *Olea*, *Pistacia*, *Daucus*, *Lotus*, *Trifolium*, *Rosaceae*, *Sinapis* σε διάφορα ποσοστά (Θρασυβούλου 2004).

### 4.3.2 Το θυμαρίσιο μέλι

Το 10% της συνολικής παραγωγής του μελιού στην Κύπρο, είναι θυμαρίσιο το οποίο θεωρείται άριστης ποιότητας λόγω του εξαιρετικού αρώματος και γεύσης που διαθέτει (Crane 1979). Το θυμαρίσιο μέλι έχει ευχάριστη γεύση και άρωμα και υψηλή συγκέντρωση σε φρουκτόζη. Αναφέρεται ότι το θυμαρίσιο μέλι είναι τονωτικό, έχει αντισηπτικές και αντιμικητσιακές ιδιότητες, αυξάνει την ενέργεια και τις φυσικές δυνάμεις του ανθρώπου (Ramsewak 2003). Τα χημικά χαρακτηριστικά του θυμαρίσιου μελιού διαφαίνονται στον Πίνακα 1. Χαρακτηριστικές παράμετροι για το θυμαρίσιο μέλι είναι τα υψηλά ποσοστά των ενζύμων διαστάσης και προλίνης.

Σύμφωνα με τους Van Ohe et al. (2004), το θυμαρίσιο μέλι ανήκει στην κατηγορία των μελιών που πιθανό να έχουν χαμηλά ποσοστά αντιπροσωπευτικών γυρεόκοκκων και μπορεί να κυμαίνονται από 13-68%. Ο μέσος όρος γυρεόκοκκων θυμαριού στα κυπριακά μέλια διαφαίνονται στον Πίνακα 1, όπως διαφάνηκαν από τα αποτελέσματα έρευνας που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια ταυτοποίησης του κυπριακού μελιού (Θρασυβούλου 2006). Σύμφωνα με την τρέχουσα νομοθεσία όλα τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του θυμαρίσιου μελιού ανταποκρίνονται σε αυτή, το θυμαρίσιο μέλι πρέπει να περιέχει περισσότερο από 18% γυρεόκοκκους θυμαριού σε σύνολο γυρεοκόκκων 90.000 ανά 10 γρ. μελιού.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΘΥΜΑΡΙΣΙΟ ΜΕΛΙ
Υγρασία	14,8 (13,1-17,2)
Αγωγιμότητα mS.cm -1	0,389 (0,120-0,471)
Οξύτητα meq.kg-1	23,8 (14,0-32,0)
HMF mg/kg	7,0(0,0-13,6)
Διαστάση DN	23,2 (14,0-39,4)
Γλυκόζη (Γ)%	29,91 (27,95-33,57)
Φρουκτόζη (Φ)	41,09 (37,58-44,88)
Άθροισμα Γ+Φ%	71,0 (66,4-77,8)
Σουκρόζη%	0,94 (0,28-3,59)
Φ/Γ	1,37 (1,21-1,54)
Γυρεόκοκκοι%	36 (16-81)

Πίνακας 1 Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του Κυπριακού θυμαρίσιου μελιού

#### 4.4 Οι θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού

Το μέλι περιέχει προβιοτικά τα οποία χαρακτηρίζονται ως μη διασπώμενα κατά τη πέψη διατροφικά συμπληρώματα, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας της μικροχλωρίδας του πεπτικού σωλήνα και ενεργοποιούν τη δράση των ωφέλιμων μικροοργανισμών, όπως είναι τα δισχιδή βακτήρια (Molan 2006). Έρευνες έχουν αποδείξει ότι το μέλι ενισχύει τη βιωσιμότητα και δράση των δισχιδών βακτηρίων, περιέχει αυξημένη ποσότητα ολιγοσακχαριτών και η περιεκτικότητά του σε υδρογονάνθρακες δρα συνεργιστικά στην ανάπτυξη και δράση των δισχιδών βακτηρίων (N.H.B., Kajiwara et al. 2002, Ustunol & Gandhi 2002). Η περιεκτικότητά του μελιού σε ολιγοσακχαρίτες και υδρογονάνθρακες διαφοροποιείται ανάλογα με τη βοτανική προέλευση του.

Σύμφωνα με τον Tannock (1999), η παρουσία τους στον πεπτικό σωλήνα συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της άμυνας του οργανισμού, στους παθογόνους οργανισμούς και στις καρκινικές καταστάσεις και καταστέλλουν αντίστοιχα τη δράση των παθογόνων οργανισμών.

Η ισορροπημένη αναλογία θρεπτικών και βιολογικά ενεργών συστατικών καθιστούν το μέλι να είναι ένα από τα προϊόντα που έχουν ως επί το πλείστο χρησιμοποιηθεί σε διάφορες παθήσεις όλων των ανθρώπινων συστημάτων, καθώς η δράση του απορρέει κυρίως από την αναλγητική, επουλωτική και αντιοξειδωτική του ιδιότητα (English 2004). Η ήπια υπακτική του δράση οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε φρουκτόζη που μέσω της ώσμωσης, προκαλεί την διόδο υγρών μέσα από το εντερικό σωλήνα, διευκολύνοντας έτσι την απέκκριση, με ταυτόχρονη αποφυγή των προβλημάτων που δημιουργούν τα υπακτικά συμβατικά φάρμακα, όπως τον ερεθισμό των εντερικών τοιχωμάτων (Donadieu 1987). Πιστεύεται ότι καθημερινή κατανάλωση μελιού ελαττώνει το συνολικό αριθμό μικροβίων του εντερικού σωλήνα και δρα ενισχύει τη θεραπεία και ανάρρωση των πασχόντων από έλκος του δωδεκαδάκτυλου ή έλκος στομάχου (Somal 1994).

Παρόλο που είναι ερευνητικά τεκμηριωμένο ότι οι όξινες τροφές και τα ροφήματα επιταχύνουν την καταστροφή της αδαμαντίνης των δοντιών και ευνοούν την εμφάνιση της τερηδόνας, έχει βρεθεί ότι για το χρονικό διάστημα των 30 έως 180 πρώτων λεπτών μετά τη βρώση, το μέλι με pH : 3,9-4,5 είναι τελείως ακίνδυνο για την αδαμαντίνη των δοντιών (Sela et al. 2000) . Η ιδιότητα αυτή αποδίδεται κυρίως στην περιεκτικότητα του μελιού σε βασικά συστατικά, που θεωρούνται υπεύθυνα για την προστασία των δοντιών από τη διάβρωση, όπως το φθόριο, ο φώσφορος και το ασβέστιο. Ιδιαίτερα για ανθρώπους που παρουσιάζουν μειωμένη σιελογόνο έκκριση, όπως τα άτομα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, η περιεκτικότητα του μελιού σε οργανικό φώσφορο αποτελεί παράγοντα προστασίας κατά της τερηδόνας, ελαττώνοντας τη διαλυτότητα των μεταλλικών στοιχείων άρα και την απελευθέρωση του ασβεστίου από την αδαμαντίνη.

Συμφωνα με τους Gethin et al. (2008), η κατανάλωση του μελιού διευκολύνει την απορρόφηση άλλων τροφών, κυρίως λόγω της ύπαρξης ενζύμων, όπως η αμυλάση, ενώ ασκεί ευνοϊκή επίδραση στην οστική ανάπτυξη, βελτιώνοντας την απορρόφηση του ασβεστίου και του μαγνησίου.

Κλινικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν in vitro και in vivo για τη διερεύνηση της αντιμικροβιακής δράσης του μελιού απέναντι σε είδη βακτηρίων που ενδημούν στη στοματική κοιλότητα (oral Streptococci: St. mutans, St. anginosus, St. oralis) κατέδειξαν ότι το μέλι μπορεί να μειώσει ή και να καταστείλει την ανάπτυξη των βακτηρίων αυτών σε μικρές δόσεις (Basson et al. 1994, Steinberg et al. 1996).

Η σχέση του μελιού και της διαδικασίας της επούλωσης ενός τραύματος έχει διερευνηθεί και τεκμηριωθεί από πολλούς ερευνητές (Molan 2001a, Stephen-Haynes 2004, Schumacher, 2004). Το πρόβλημα της βακτηριακής αντίστασης στα αντιβιοτικά και τα έλκη που αποτυγχάνουν να θεραπευτούν με την συμβατική θεραπεία, έχουν οδηγήσει στο αναζωπυρωμένο ενδιαφέρον τους, για τη χρήση του φυσικού μελιού για θεραπευτικούς λόγους (Molan 2001, Schumacher, 2004).

Έχει διαπιστωθεί μέσα από έρευνες ότι το μέλι θεωρείται ότι διευκολύνει τη διαδικασία επούλωσης με διάφορους τρόπους. Μια ιδιότητα του που σχετίζεται άμεσα με την επούλωση είναι το όξινο pH του που κυμαίνεται από 3.2 έως 4.5, το οποίο χρησιμεύει στην παρεμπόδιση

της αύξησης των μικροβίων, που όπως είναι γνωστό η πλειοψηφία τους αναπτύσσεται σε pH μεταξύ 7.2 και 7.4 (Molan 2001a, Stephen-Haynes 2004). Ο αποικισμός των μικροβίων έχει παρατηρηθεί να αυξάνεται ειδικά σε μεγάλα, επιμολυσμένα και εξιδρωματικά έλκη και θεωρείται ένας από τους κύριους λόγους καθυστέρησης της επούλωσης ενός τραύματος (Molan 2001).

Εκτός από το όξινο pH, το μέλι περιέχει ένα ένζυμο αποκαλούμενο οξειδάση της γλυκόζης το οποίο υποκινεί την απελευθέρωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου κατά την επαφή του με τους ιστούς του σώματος, δρώντας ως αντισηπτικό (Hyslop et al. 1995, Anderson 2006). Η χρήση του υπεροξειδίου του υδρογόνου στα τραύματα και ιδιαίτερα στα χρόνια με νεκρωτική εσχάρα, χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή κλινική πρακτική με αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Συνάμα, η χημική σύσταση του μελιού περιλαμβάνει φυτοχημικά που είναι γνωστά για τις βακτηριοκτόνες τους ιδιότητες (Molan 2001, Anderson 2006).

Μία άλλη ιδιότητα του μελιού που συμβάλλει στη διαδικασία επούλωσης είναι η παρουσία σακχάρων. Λόγω της υψηλής του περιεκτικότητας σε ζάχαρη, προκαλεί απομάκρυνση των υγρών από τα έλκη, και έτσι παρεμποδίζεται η περαιτέρω ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών, αφού το εξίδρωμα στα τραύματα φαίνεται ότι αναστέλει τη διαδικασία της επούλωσης (Lusby et al. 2002).

Σύμφωνα με τον Molan (2001), το μέλι διευκολύνει την αύξηση των λεμφοκυττάρων και των φαγοκυττάρων και βοηθά τα μονοκύτταρα να απελευθερώσουν κιτοκίνες, υποκινώντας κατά συνέπεια τη διαδικασία επούλωσης. Αυτή η δράση, θεωρείται υψίστης σημασίας κατά την τέταρτη φάση της παθοφυσιολογίας της στοματοβλεννογονίτιδας, αφού οι κιτοκίνες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο και οδηγούν τη διαδικασία στην πέμπτη φάση της παθοφυσιολογίας της στοματοβλεννογονίτιδας που είναι η επιθηλιοποίηση.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

### **ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ**

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη πραγματοποίηση της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας έτσι ώστε να αναδειχθούν οι υφιστάμενες μελέτες που αφορούν στο μέλι και τη χρήση του, για την αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας και της ξηροστομίας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

## 5.1 Εισαγωγή

Η αναποτελεσματική αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ακτινοθεραπείας όπως η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα, έχει ήδη επισημανθεί και τεκμηριωθεί, παρόλο που χρησιμοποιούνται διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη διαχείριση τους (Clarkson et al. 2007). Τόσο οι επαγγελματίες υγείας όσο και η κοινωνία γενικότερα, αντιμετωπίζουν ένα δίλημμα σχετικά με τη χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής θεραπείας (CAM), όπως είναι και το μέλι, λόγω της έλλειψης τεκμηριωμένων επιστημονικών στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά κατά τη χρήση του. Εντούτοις, ένας τεράστιος αριθμός πληθυσμού με κακοήθεια, χρησιμοποιεί το CAM ως συμπληρωματική θεραπεία.

Μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία, η χρήση των CAM, έχει διαφανεί να είναι ελλιπής σχετικά με τους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και κατ' επέκταση σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτωματολογία όπως η ξηροστομία, στοματοβλεννογονίτιδα, η αυξημένη απώλεια βάρους και ο στοματικός πόνος. Η συμπληρωματική θεραπεία, πιθανόν να επιφέρει σημαντική βελτίωση στους πάσχοντες που βιώνουν τις πιο πάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν μερικές μελέτες οι οποίες αναφέρονται στο μέλι ως ένα από τα παραδοσιακά θεραπευτικά φάρμακα με δεκάδες ευεργετικές ιδιότητες που θεωρούνται ότι διευκολύνουν τη θεραπευτική διαδικασία σε διάφορες παθήσεις (Schumacher, 2004). Στο παρελθόν, έχει πραγματοποιηθεί μια συστηματική ανασκόπηση από τους Bardy et al. (2008), η οποία διερεύνησε τη χρήση του μελιού και της πιθανής αξίας του στο Ογκολογικό περιβάλλον, αλλά δεν φαίνεται να διερευνά πλήρως την αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών της στοματικής κοιλότητας στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

Παρόλα αυτά, έχει διαπιστωθεί ότι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να διερευνούν πλήρως την αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών της στοματικής κοιλότητας στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου είναι περιορισμένες.

## 5.2 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση των υπάρχουσών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού ως CAM στη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στη στοματική κοιλότητα σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

## 5.3 Υλικό και μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων EMBASE, CINAHL, COCHRANE και PUBMED από το 2000 μέχρι σήμερα, μεταξύ του Ιανουαρίου και του Μαρτίου του 2012 προκειμένου να προσδιοριστούν τα άρθρα που ικανοποιούσαν τα κριτήριά επιλογής. Ο καθορισμός του χρονικού διαστήματος ηλεκτρονικής αναζήτησης που καθορίστηκε, βασίστηκε στο γεγονός ότι παρόλο που οι σχετικές πρώτες μελέτες για τη χρησιμότητα του μελιού εμφανίζονται στη δεκαετία του 70, μόνο από το 2000 άρχισαν να διεξάγονται τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα του μελιού σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Για αναζήτηση, έχουν χρησιμοποιηθεί οι ακόλουθες λέξεις κλειδιά στην αγγλική γλώσσα: «head and neck cancer», «radiotherapy», «oral cavity», «side effects», «CAM», «randomized control trial» και «honey». Η ίδια αναζήτηση ακολουθήθηκε σε κάθε βάση δεδομένων με τη χρησιμοποίησή τους ανεξάρτητα και με διαφορετικούς συνδυασμούς.

### Κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού

Από το σύνολο των μελετών που προέκυψαν, αξιολογήθηκαν ως αποδεκτές για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, οι δημοσιευμένες μελέτες που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής: α) RCTs που χρησιμοποιούσαν το μέλι ως παρέμβαση ( πλύσεις στη στοματική κοιλότητα) ή ως προσθήκη με μια άλλη τυποποιημένη θεραπεία για τη διαχείριση ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας β) ενήλικοι συμμετέχοντες (> 18 + ετών), γ) πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής ή/και τραχήλου και δ) να είναι στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα.



Τα άρθρα αποκλείονταν εάν: α) δεν ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή ήταν δοκιμές υπό εξέλιξη, β) οι δοκιμές δημοσιεύθηκαν υπό μορφή διατριβών, περιλήψεις, περιπτωσιακές μελέτες ή ανασκοπήσεις, γ) οι συμμετέχοντες να έπασχαν πρόσθετα από άλλους τύπους κακοήθειας, και Δ) οι στοματικές ανεπιθύμητες ενέργειες να προκλήθηκαν από άλλες ασθένειες εκτός από την κακοήθεια.

#### **5.4 Μεθοδολογική ποιότητα των μελετών**

Οι Walji & Boon (2006), αναφέρουν ότι οι RCTs αναγνωρίζονται ευρέως ως ο χρυσός κανόνας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας νέας παρέμβασης ή μιας θεραπείας. Όλα οι σχετικές RCTs διαβάστηκαν ανεξάρτητα από τρεις αξιολογητές (M.X, A.X, B.P) και αξιολογήθηκαν για τη μεθοδολογική τους ποιότητα με τη χρήση της κλίμακας JADAD (Jadad 1996). Η κλίμακα JADAD είναι μια κλίμακα που ορίζει 3 κύρια σημεία μεθοδολογικής ποιότητας που κυμαίνονται από φτωχική ποιότητά (0) μέχρι τη μέγιστη ποιότητα (5). Οι παράμετροι που αξιολογούνται στην κλίμακα JADAD περιλαμβάνουν την τυχαιοποίηση (μέγιστο σημείο-2), τυφλότητα (μέγιστο σημείο-2) και την αναφορά των αποσύρσεων και εγκαταλείψεων από μέρος των συμμετεχόντων (μέγιστο σημείο-1).

#### **5.5 Πλάνο αναζήτησης**

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε από όλους τους ερευνητές (M.X, A.X, B.P) βασισμένη στα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού και τους βασικούς όρους όπως αναφέρονται πιο πάνω. Οι ερευνητές εξέτασαν ανεξάρτητα όλες τις αναφορές από κάθε βάση δεδομένων. Ο συνολικός αριθμός αναφορών που πρόεκυψαν από την στρατηγική αναζήτησης ήταν 528 (αριθμός 1). Δεκαπέντε άρθρα ανακτήθηκαν από την ηλεκτρονική βάση EMBASE, 18 άρθρα από CINAHL, 70 από COCHRANE και 425 από PUBMED. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε ένας έλεγχος δια χειρός σε όλα τα άρθρα προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι κανένα σχετικό άρθρο δεν αγνοήθηκε ή αναπαρήχθηκε. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης 52 μελέτες αφαιρέθηκαν λόγω της παράλληλης ανάρτησης σε διαφορετικές βάσεις δεδομένων.

Όλα τα άρθρα ακολούθησαν μια διαλογή του τίτλου από τους τρεις ερευνητές και οι τίτλοι των άρθρων που δεν σχετίζονταν με το σκοπό της ανασκόπησης αποκλείστηκαν. Με αυτήν την προσέγγιση αφαιρέθηκαν 428 άρθρα και τα υπόλοιπα 48 άρθρα επιλέγηκαν για να αξιολογηθούν στην επόμενη φάση. Οι περιλήψεις τους διαβάστηκαν και ελέγχθηκαν από τους ερευνητές σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, 43 μελέτες αποκλείστηκαν. Το πλήρες κείμενο των άρθρων διαβάστηκε και εξετάστηκε από τους τρεις αξιολογητές (M.X, A.X, B.P) έτσι ώστε να αποφασιστεί εάν συμπεριλήφθηκαν όλες οι πληροφορίες για το θέμα υπό διερεύνηση, σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια επιλογής και επιπρόσθετα προωθήθηκαν σε έναν τέταρτο αξιολογητή που ενήργησε ως μεσολαβητής (Α.Λ). Αφού ολοκληρώθηκε η διαδικασία, 5 άρθρα περιλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση (Διάγραμμα 1).

## 5.6 Αποτελέσματα

Από την αρχική αναζήτηση εντοπίστηκαν 528 άρθρα και από αυτά μόνο 5 άρθρα περιλήφθηκαν στην τελική ανασκόπηση. Οι λόγοι για τους οποίους αποκλείστηκαν ορισμένες μελέτες παρατίθενται στο διάγραμμα ροής. Τα βασικά στοιχεία όλων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση που αφορούν στα κριτήρια επιλογής, τα ερευνητικά εργαλεία, τις παρεμβάσεις, τις ομάδες, καθώς και το δείγμα παρουσιάζονται λεπτομερώς στον πίνακα 2.

Όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2003 και 2011 και προέρχονται από διαφορετικές χώρες. Όλες χρησιμοποίησαν ερευνητικές κλίμακες για τη συλλογή δεδομένων με επικρατέστερη την κλίμακα αξιολόγησης στοματικής κοιλότητας της Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) και ο πληθυσμός αφορούσε μόνο πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Κάθε μελέτη αξιολογήθηκε ανεξάρτητα και πραγματοποιήθηκε συλλογή στοιχείων σχετικά με τη σαφή διατύπωση του σκοπού, το σχεδιασμό, το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του δείγματος καθώς και τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα αποτελέσματά της. Στην πλειοψηφία τους ο αριθμός του δείγματος των μελετών ήταν μικρός και στις δύο ομάδες (15+15).

Η πιο πρόσφατη και υψηλής ποιότητας μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Bardy et al. (2011), αποτέλεσε και το μεγαλύτερο δείγμα, καθώς συμμετείχαν 131 πάσχοντες (67 στην ομάδα παρέμβασης και 64 στην ομάδα ελέγχου), αλλά η φτωχική συμμόρφωση των συμμετεχόντων (μέσος όρος 2 εβδομάδες) είχε επιπτώσεις στην εγκυρότητα και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Αυτή η κλινική μελέτη απέτυχε να αποδείξει ότι το μέλι βελτίωσε το βαθμό της στοματοβλεννογονίτιδας, αλλά κατέδειξε ιδιαίτερη μείωση των βακτηριακών στοματικών λοιμώξεων και στις δύο ομάδες. Η απουσία συμμόρφωσης κατά την εκτέλεση της παρέμβασης μέχρι το τέλος της θεραπείας των πασχόντων και το υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης καθιστούν αναγκαία μια περαιτέρω διερεύνηση σε ένα μεγάλο δείγμα RCT.

Η μεθοδολογική ποιότητα της πλειοψηφίας των μελετών σύμφωνα με το αποτέλεσμα JADAD ήταν μέτρια. Τα αποτελέσματα της ποιοτικής βαθμολόγησης τους κυμάνθηκαν από 2 έως 5 βαθμοί.

Αν και οι μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μόνο οι 2 αναφέρουν πώς πραγματοποιήθηκε η διαδικασία τυχαιοποίησης ενώ οι υπόλοιπες απότυχαν να αναφέρουν τη μέθοδο τυχαιοποίησης της ή έγινε κάποια προσπάθεια αναφοράς της (Khanal et al. 2010, Bardy 2011). Μια από τις μελέτες βαθμολογήθηκε με 2 βαθμούς (Rashad 2009) δεδομένου ότι παρουσίασε μερικά ζητήματα όπως η τυχαιοποίηση / τυφλότητα, 3 άρθρα είχαν βαθμολογηθεί με 3 βαθμούς ή περισσότερο (Biswal et al. 2003, Motallebnejad et al. 2008, Khanal et al. 2010) και μόνο ένα άρθρο είχε ποιοτικά βαθμολογηθεί με 5 βαθμούς (Bardy 2011).

Μια από τις συχνές αδυναμίες των συγκεκριμένων RCTs ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος. Ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκε σε αυτήν τη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν 309 πάσχοντες. Αν και τα περισσότερα από τα αποτελέσματα συμφωνούν με την υπόθεση ότι το μέλι μπορεί να είναι αποτελεσματικό στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, το μικρό δείγμα τους εγείρει προβληματισμούς σχετικά με την εγκυρότητα και αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

## Στοματοβλεννογονίτιδα και ξηροστομία

Καμία από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του μελιού σε σχέση με τη ξηροστομία. Αντίθετα, ο κύριος σκοπός όλων των ερευνών ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του μελιού στη στοματοβλεννογονίτιδα προερχόμενη από ακτινοβολία. Η πλειοψηφία των μελετών, εκτός από αυτήν των Bardy et al. (2011), φαίνεται να προτείνει ότι το μέλι μπορεί να παρέχει ένα αξιοσημείωτο όφελος στον περιορισμό της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας (Rashad 2009, Khanal et al. 2010), σημαντική μείωση στοματοβλεννογονίτιδας τρίτου και τέταρτου βαθμού και καθυστερημένη έναρξη εμφάνισής της (Biswal et al. 2003, Rashad 2009).

Η πρώτη μονή τυφλή έρευνα πραγματοποιήθηκε από τους Biswal et al. (2003) σε ένα δείγμα 40 πασχόντων που διαγνώστηκαν με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία στο στοματοφάρυγγα. Οι πάσχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η μια ομάδα λάμβανε ακτινοθεραπεία μόνο και η άλλη ομάδα λάμβανε ακτινοθεραπεία με τοπική εφαρμογή φυσικού μελιού υπό μορφή στοματικού διαλύματος. Η διάρκεια της παρέμβασης με το μέλι πραγματοποιείτο καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοβολίας. Οι πάσχοντες αξιολογούνταν εβδομαδιαία για εμφάνιση σημείων στοματοβλεννογονίτιδας χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο αριθμός των ατόμων στην ομάδα ελέγχου που ανέπτυξε κάποια μορφή στοματοβλεννογονίτιδας ήταν υψηλότερος από τον αριθμό της ομάδας παρέμβασης. Οι δύο ομάδες παρουσίασαν επίσης διαφορές στον βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας. Αυτά τα συμπεράσματα ήταν στατιστικά σημαντικά ( $p < 0.00058$ ).

Οι Motallebnejad et al (2008), αξιολόγησαν την επίδραση του φυσικού μελιού στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας προερχόμενης από ακτινοβολία σε ένα δείγμα 40 πασχόντων που τυχαιοποιήθηκε σε δύο ομάδες. Η ομάδα ελέγχου λάμβανε μαζί με την ακτινοβολία και 20ml φυσιολογικό ορό πριν και μετά από την ακτινοβολία και η ομάδα παρέμβασης λάμβανε τοπική εφαρμογή φυσικού μελιού χρησιμοποιώντας το ίδιο πρωτόκολλο με τους Biswal et al. (2003). Οι πάσχοντες αξιολογήθηκαν εβδομαδιαία για την πρόοδο της στοματοβλεννογονίτιδας χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης της στοματικής κοιλότητας OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale). Τα συμπεράσματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας μεταξύ των πασχόντων που λάμβαναν μέλι έναντι της ομάδας ελέγχου ( $p < 0,001$ ).

Επιπρόσθετα, μια άλλη RCT των Rashad et al. (2009), στην οποία συμμετείχαν 40 πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα παρέμβασης για να λάβουν ακτινοχημειοθεραπεία σε συνδυασμό με τη συμπληρωματική παρέμβαση που αφορούσε στην τοπική εφαρμογή του μελιού, είτε στην ομάδα ελέγχου για να λάβουν μόνο τη συμβατική ακτινοχημειοθεραπεία. Η αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας γινόταν εβδομαδιαία με βάση την βαθμολογική κλίμακα αξιολόγησης του ΠΟΥ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι το μέλι μπορεί εμφανώς να μειώσει τη στοματοβλεννογονίτιδα του τρίτου και τετάρτου βαθμού. Η σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας στην ομάδα παρέμβασης ενίσχυσε την υπόθεση ότι η προφυλακτική χρήση του φυσικού μελιού είναι αποτελεσματική στην διαχείριση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Μια άλλη μονή τυφλή RCT, πραγματοποιήθηκε από τους Khanal et al. (2010), με σκοπό τη σύγκριση των θεραπευτικών ιδιοτήτων του μελιού έναντι της λιδοκαΐνης. Οι πάσχοντες στη συγκεκριμένη έρευνα, λάμβαναν είτε μέλι υπό μορφή στοματικού διαλύματος (ομάδα παρέμβασης), είτε λιδοκαΐνη στη στοματική κοιλότητα (ομάδα ελέγχου). Όλοι λάμβαναν 20 ml από το στοματικό τους διάλυμα τρεις φορές ημερησίως. Οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν βάση της κλίμακας RTOC. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το ποσοστό των πασχόντων με σοβαρής μορφής στοματοβλεννογονίτιδα ήταν χαμηλότερο στην ομάδα που χρησιμοποιούσε το μέλι με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0.001$ ). Επομένως, αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι το μέλι εμφανίζεται να παρέχει ένα σημαντικό όφελος στον περιορισμό της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

Η τελευταία και πιο πρόσφατη RCT η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του μελιού σχετικά με το βαθμό και τη διάρκεια της στοματοβλεννογονίτιδας, αφορούσε μια διπλή τυφλή τυχαία δοκιμή ελέγχου η οποία σχεδιάστηκε από τους Bardy et al. (2011). Το δείγμα αποτελέσαν 131 πάσχοντες που τυχαιοποιήθηκαν, είτε να λαμβάνουν 20 ml μελιού Μανούκα ( $n=67$ ) είτε 20ml ψευδοφαρμάκου ( $n=64$  χρυσό σιρόπι), 4 φορές ημερησίως. Η αξιολόγηση στοματικής κοιλότητας πραγματοποιείτο εβδομαδιαία κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και δύο φορές μετά την ολοκλήρωση της, έως ότου υποχωρήσει η στοματοβλεννογονίτιδα με βάση τα κριτήρια RTOC.

Η πιο πάνω κλινική δοκιμή απέτυχε να δείξει ότι το μέλι βελτιώνει τη στοματοβλεννογονίτιδα προερχόμενη από ακτινοθεραπεία, δεδομένου ότι καμία στατιστική διαφορά μεταξύ του μελιού και της ομάδας ψευδοφαρμάκου δεν βρέθηκε. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν συμφωνούν με τα υπόλοιπα συμπεράσματα των δοκιμών που αναλύονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και δεν υποστηρίζουν τη θετική επίδραση του μελιού στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας.

Στο παρελθόν, είχαν πραγματοποιηθεί αρκετές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις οι οποίες διερεύνησαν το ρόλο του μελιού στη θεραπεία ελκών, τον στοματικό πόνο και τις στοματικές λοιμώξεις ως αποτέλεσμα της ακτινοχημειοθεραπείας οι οποίες κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα σε διαφορετικούς πληθυσμούς κακοηθειών (Chiba 1985, Smirnova 2000, Simon et al. 2006).

Έρευνες κατέδειξαν ότι το μέλι βρέθηκε να ενισχύει ταχύτερα την επούλωση πληγών, να ελαχιστοποιεί τις ουλές, να ανακουφίζει τον πόνο και να καταπολεμά τις λοιμώξεις (Fox 2002, Al-Waili 2003, English et al. 2004). Οι Molan (2001) και Sela et al. (2000), σε αρχικές τους μελέτες προσδιόρισαν τον πιθανό θετικό ρόλο των ιδιοτήτων του μελιού στην στοματική υγιεινή. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, βρέθηκε ότι το μέλι μπορεί να προκαλεί λιγότερη τερηδόνα σε περιπτώσεις ξηροστομίας, παρά την απουσία αρκετής σιέλου στη στοματική κοιλότητα (Sela et al. 2000).

Εντούτοις, παρά τα ενθαρρυντικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα που υπάρχουν σήμερα και αφορούν στη χρήση του μελιού στις ανεπιθύμητες ενέργειες της στοματικής κοιλότητας σχετιζόμενες με την ακτινοχημειοθεραπεία, αναδύεται μια περαιτέρω ανάγκη να διερευνηθεί μέσω μεγαλύτερων τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εστιάζεται συγκεκριμένα στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου οι οποίοι πάσχουν από σοβαρούς βαθμούς στοματοβλεννογονίτιδας και ξηροστομίας λόγω της τοξικότητας που προκαλείται από την ακτινοχημειοθεραπεία, που πιθανόν να έχουν αντίκτυπο στη γενική ποιότητα ζωής τους και στην πορεία της νόσου τους.

Οι περισσότερες μελέτες έχουν μικρό αριθμό δείγματος και στις δύο ομάδες τους και κατά συνέπεια αυτά τα συμπεράσματα πρέπει να διαχειριστούν με προσοχή. Οι ερευνητές των συγκεκριμένων ερευνών δεν τεκμηρίωσαν τους λόγους επιλογής του μεγέθους του δείγματος τους και το μέγεθος της επίδρασής τους. Επιπλέον, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που προτείνουν ότι οι διαφορές που βρίσκονται σε αυτές τις μελέτες είναι αρκετά στατιστικά σημαντικές.

Σε αυτές τις μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί τύποι μελιών και επομένως αυτό μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αφού έχει διαφανεί ότι κάποιοι τύποι μελιών έχουν συγκεκριμένες ιδιότητες που μπορεί να εξυπηρετούν με διαφορετικούς μηχανισμούς τα συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Με βάση αυτών των στοιχείων, οι διαφορετικοί τύποι μελιών (π.χ. μέλι θυμαριού), φαίνεται ότι μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση και στην αποτελεσματικότητα της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας. Αν και έχει διαπιστωθεί ότι η αντιμικροβιακή δραστηριότητα κάθε τύπου μελιού ποικίλλει (Namias 2003), δεν υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες που να συγκρίνουν ή να εξετάζουν την προέλευση του μελιού (δηλ. φυτική προέλευση) ως δείκτη του βαθμού της αποτελεσματικότητας. Ο τύπος μελιού που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη ξεχωριστά ήταν διαφορετικός και περιελάμβανε το μέλι Μανούκα (Bardy et al. 2011), μέλι δάσους (Motallebnejad 2008), *Trifolium alexandrenum* (Rashad 2009), και μέλι από τσάι (*camellia sinesis*) (Biswal 2003). Επομένως, αυτή η παράμετρος πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την σύγκριση των αποτελεσμάτων αφού καμία έρευνα δεν έχει χρησιμοποιήσει τον ίδιο τύπο μελιού.

Παράλληλα, υπήρξε μια διαφορετικότητα σχετικά με τα είδη των κλιμάκων αξιολόγησης της στοματοβλεννογονίτιδας, της συχνότητας και της διάρκειας τους που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε κλινική δοκιμή. Στην πλειοψηφία των μελετών, οι πάσχοντες αξιολογήθηκαν κλινικά εβδομαδιαία προκειμένου να εντοπιστεί η έναρξη ή η διαφοροποίηση στις αλλαγές του βαθμού ανάπτυξης της στοματοβλεννογονίτιδας, χρησιμοποιώντας την κλίμακα RTOC. Άλλα εργαλεία αξιολόγησης αποτελούσαν την κλίμακα του WHO που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των Rashad et al. (2009), και την κλίμακα OMAS στη μελέτη των Motallebnejad et al. (2008). Δεδομένου ότι οι κλίμακες αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες δεν ήταν οι ίδιες, οποιαδήποτε συμπεράσματα σε σχέση με τους συσχετισμούς των αποτελεσμάτων τους πρέπει να ληφθούν υπόψη.

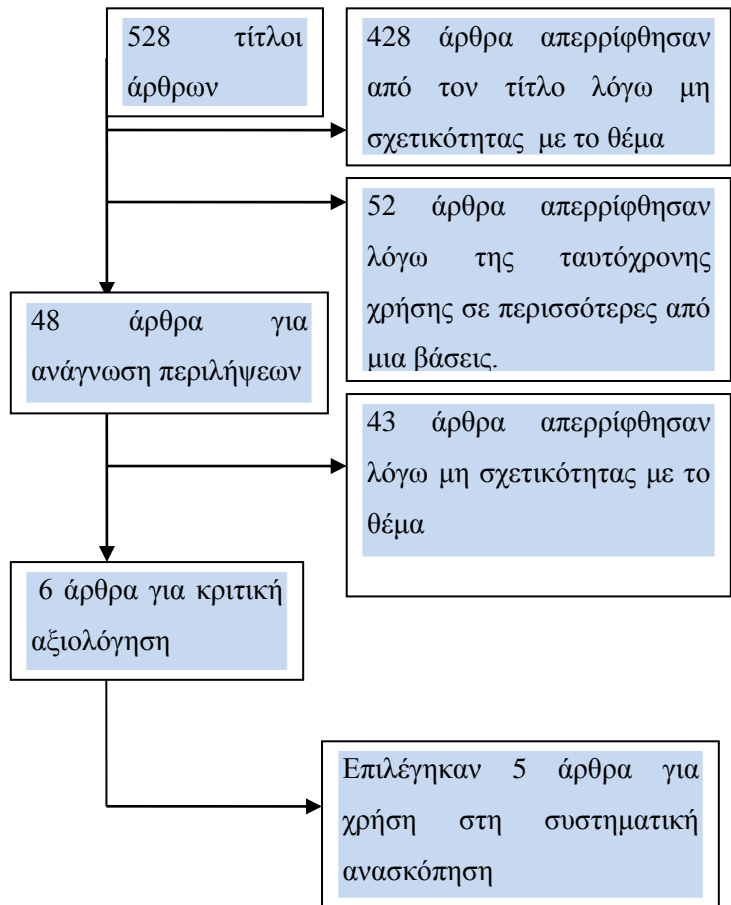
Ως εκ τούτου, το χρονικό διάστημα των αξιολογήσεων της στοματικής κοιλότητας ποικίλει σε όλες τις μελέτες, έτσι καθίσταται δύσκολη η αξιολόγηση της θετικής επίδρασης ως προς το χρονικό διάστημα βελτίωσης ή υποχώρησης του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας που προκύπτει από τη χρήση του μελιού. Στις δύο από αυτές (Biswal 2003, Rashad et al. 2009) δεν υπήρξε καμία αναφορά για τη διάρκεια των εβδομαδιαίων αξιολογήσεων, σε μια (Motallebnejad et al. 2008) όλοι οι πάσχοντες εξετάστηκαν εβδομαδιαία μέχρι το τέλος της ακτινοθεραπείας, στη μελέτη των Khanal et al. (2010), η αξιολόγηση έγινε εβδομαδιαία για έξι εβδομάδες, ενώ στη μελέτη των Bardy et al (2011), η αξιολόγηση έγινε για 4 εβδομάδες και κάθε δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας μέχρι την υποχώρηση της στοματοβλεννογονίτιδας.

Οι αξιολογητές που πραγματοποιούσαν τις κλινικές στοματικές αξιολογήσεις αποτελεί ένα άλλο ζήτημα που εγείρεται και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Σε κάποιες μελέτες (Rashad 2009, Biswal 2003) δεν αναφέρεται ποιος πραγματοποίησε τις αξιολογήσεις της στοματικής κοιλότητας ενώ σε άλλες μελέτες (Khanal 2010, Bardy 2011, Motallebnejad et al. 2008) οι αξιολογήσεις ολοκληρώθηκαν από τυφλούς ερευνητές χωρίς να γίνεται επακριβής επεξήγηση σχετικά με το υπόβαθρο του κάθε αξιολογητή. Αυτό μπορούσε να επηρεάζει αφενός μεν τα αποτελέσματα των μελετών και αφετέρου δε να είχε προκαταβάλει συνεπώς τα αποτελέσματα έχοντας επιπτώσεις στην εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους. Σε μελλοντικές μελέτες είναι ουσιαστικό να εξεταστεί η αξιοπιστία ελέγχου επανελέγχου.

Αξιοσημείωτο για τη μελέτη ήταν η δόση της ακτινοχημειοθεραπείας που έλαβαν οι πάσχοντες καθώς επίσης το είδος της κακοήθειας και τα σημεία του σώματος που ακτινοβολήθηκαν. Αυτές οι πληροφορίες είναι σημαντικές δεδομένου ότι αυτοί οι παράγοντες (δόση, τύπος και τεχνική ακτινοθεραπείας) μπορούν να επηρεάσουν το βαθμό οξείας τοξικότητας της ακτινοχημειοθεραπείας όπως είναι η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα (Biswal 2003). Στις μελέτες που περιλήφθηκαν σε αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση όλοι οι συμμετέχοντες είχαν στοματοφάρυγγικό ή στοματικό καρκίνωμα και το πρωτόκολλο ακτινοβολίας περιελάμβανε δόσεις μεταξύ 50- 70 GY στο σύνολο.



Μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει διαφανεί η ανάγκη για περαιτέρω υψηλής ποιότητας κλινικές δοκιμές σε μεγαλύτερο πληθυσμό. Τα αποτελέσματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης δεν μπορούν να συσχετιστούν με άλλες ανασκοπήσεις δεδομένου ότι δεν υπάρχουν παρόμοιες μελέτες που να αναφέρονται στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και την επίδραση του μελιού στη θεραπεία της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας.



Διάγραμμα 1 Διάγραμμα ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης

Ερευνητές	Σχεδιασμός	Κλίμακες / εργαλεία αξιολόγησης	Είδος μελιού	Ανάλυση	Αποτελέσματα	JADAD score
(Biswal et al., 2003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης – στοματικές πλύσεις 20 ml με μέλι, πριν μετά και 6 ώρες μετά την ακτινοθεραπεία</li> <li>• 20 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου (χωρίς παρέμβαση)</li> <li>• Η τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση προγράμματος και τυχαίων αριθμών στον υπολογιστή</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντικειμενική αξιολόγηση του στοματικού βλεννογόνου</li> <li>• Κλίμακα RTOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φυτό τσαγιού (camellia sinensis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρησιμοποιήθηκε το πακέτο Microsoft-Excel</li> <li>• Διερευνήθηκαν και συσχετίστηκαν οι διαφορές μεταξύ διαφόρων παραμέτρων χρησιμοποιώντας το chi-squared test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης εμφάνισαν κάποιου βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας /19 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου</li> <li>• Διαφορές στον βαθμό 3-4 ήταν 20% στην ομάδα παρέμβασης και 75% στην ομάδα ελέγχου(p&lt;0.00058)</li> <li>• Μέσος όρος βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας ήταν 2 στην ομάδα ελέγχου και 1 στην ομάδα παρέμβασης</li> </ul>	3
(Rashad et al., 2008)	<p>20 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης – στοματικές πλύσεις 20 ml με μέλι, πριν μετά και 6 ώρες μετά την ακτινοθεραπεία</p> <p>20 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου (χωρίς παρέμβαση)</p>	<p>Κλινική αξιολόγηση κάθε εβδομάδα για τον έλεγχο στοματοβλεννογονίτιδας</p> <p>κλίμακα αξιολόφησης WHO</p>	<p>Τρυφίλλι (trifolium alexandrinum )</p>	<p>Χρησιμοποιήθηκε το πακέτο Microsoft-Excel</p> <p>Περιγραφική ανάλυση Yates και chi-square</p>	<p>Στην ομάδα παρέμβασης κανένας πάσχοντας δεν παρουσίασε στοματοβλεννογονίτιδα βαθμού 4και 3 πάσχοντες (15%) βαθμού 3.</p> <p>Στην ομάδα ελέγχου 3 πάσχοντες παρουσίασαν 4<sup>ο</sup> βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας και 9 παρουσίασαν 3<sup>ο</sup> βαθμού (45%).</p> <p>5 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου (25%)διέκοψαν τη θεραπεία ως αποτέλεσμα της στοματοβλεννογονίτιδας σε σύγκριση με την ομάδα παρέμβασης που δε διέκοψε κανείς.</p>	2

<b>(Khanal et al., 2010)</b>	Μονή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 20 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης – στοματικές πλύσεις 20 ml με μέλι, πριν μετά και 6 ώρες μετά την ακτινοθεραπεία 20 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου λάμβαναν στοματικές πλύσεις 20 ml κατά την ίδια χρονική περίοδο	Κλινική αξιολόγηση κάθε εβδομάδα για τον έλεγχο στοματοβλεννογονίτιδας κλίμακα αξιολόγησης WHO		Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 11.5 Περιγραφική ανάλυση Έγινε ο έλεγχος chi-squared για να διερευνηθούν οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων	Στη ομάδα που λάμβαναν μέλι 1 στους 20 ανέπτυξε 3-4 βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας και στην ομάδα λιδοκαΐνης 15 στους 20 πάσχοντες ανέπτυξαν 3 -4 βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας Η δοκιμασία chi-squared χρησιμοποιήθηκε για να αναδειχθεί κατά πόσο η επιλογή της παρέμβασης είχε στατιστικά σημαντική σχέση με μειωμένη στοματοβλεννογονίτιδα (p= <0.0001) Το μέλι φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με τη μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας.	4
<b>(Motallebn ejad et al., 2008)</b>	20 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης – στοματικές πλύσεις 20 ml με μέλι, πριν μετά και 6 ώρες μετά την ακτινοθεραπεία 20 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου – στοματικές πλύσεις 20 ml με φυσιολογικό ορό, πριν μετά και 6 ώρες μετά την ακτινοθεραπεία	Κλινική αξιολόγηση κάθε εβδομάδα για τον έλεγχο στοματοβλεννογονίτιδας κλίμακα αξιολόγησης (κλίμακα OMAS )	Θυμαρίσιο και astragale (astragalus mebranaceus)	Δοκιμασία t Δοκιμασία Mann-Whitney Δοκιμασία Friedman	Στην ομάδα παρέμβασης (20%) δεν υπήρξε ανάπτυξη στοματοβλεννογονίτιδας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας Το σκορ του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας στο τέλος της θεραπείας ήταν στατιστικά χαμηλότερο από την ομάδα ελέγχου. (Mann-Whitney test) ( p<0.001) Οι αλλαγές αποτελέσματος της στοματοβλεννογονίτιδας για τις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια των έξι εβδομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Friedman και παρουσίασαν σημαντικές διαφορές κατά την αντικειμενική στοματική αξιολόγηση (p<0.001).	3

<b>(Bardy et al., 2011)</b>	130 πάσχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες 66 πάσχοντες λάμβαναν το μέλι manuka	Αντικειμενική αξιολόγηση του στοματικού βλεννογόνου	Μέλι Kanuka	Δοκιμασία Chi-squared με τη διόρθωση Yates για να αξιολογήσει τη σημασία των διαφορών στην αρχική φάση και στις επιπτώσεις της στοματοβλεννογονίτιδας μεταξύ των δύο ομάδων	127 πάσχοντες συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση. Τα είδη των κακοηθειών, καθώς και η θεραπευτική αγωγή δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες.
	64 πάσχοντες λάμβαναν ψευδοφάρμακο placebo - σιρόπι,	Κλίμακα RTOG		Δοκιμασία Wilcoxon's rank sum	Η αρχική ανάλυση δεν κατέδειξε καμία διαφορά ( $\pi = 0.64$ ) στην επίπτωση του βαθμού 3 στοματοβλεννογονίτιδας μεταξύ της ομάδας που λάμβανε μέλι 51/64 (80%) και της ομάδας που λάμβανε ψευτοφάρμακο 47/63 (75%).
	Οι στοματικές γαργάρες και για τις 2 ομάδες γίνονταν 4 φορές τη μέρα κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (4 εβδομάδες) και 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (συνολικά 42 μέρες).				Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά ( $\pi = 0.79$ ) στη σοβαρότητα ή τη διάρκεια της στοματοβλεννογονίτιδας μεταξύ των δύο ομάδων.
					98 πάσχοντες συμμετείχαν τουλάχιστον 1 εβδομάδα στην έρευνα, και 67 πάσχοντες περισσότερο από 2 εβδομάδες. Ο μέσος όρος για όλους τους πάσχοντες ήταν 2 εβδομάδες (1–42 ημέρες και για τις δύο ομάδες).

5

### Πίνακας 2 Συστηματική ανασκόπηση



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το κεφάλαιο 6 αφορά στη μεθοδολογία πού ακολουθήθηκε για την διεξαγωγή της παρούσας έρευνας. Συγκεκριμένα, περιγράφεται ο σκοπός της μελέτης και οι επιμέρους στόχοι που έχουν αναδυθεί μέσα από την εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά από την διαπίστωση του ερευνητικού προβλήματος. Επιπλέον, περιγράφεται ο σχεδιασμός της μελέτης που περιλαμβάνει τον τύπο της μελέτης, τον πληθυσμό, τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού, το δείγμα και η επιλογή του. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου και στην διαδικασία της συλλογής δεδομένων.

## 6.1 Διατύπωση του ερευνητικού σκοπού

Η παρούσα ερευνητική εργασία σκοπεύει να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

## 6.2 Επιμέρους στόχοι

Οι επιμέρους ερευνητικοί στόχοι της παρούσας έρευνας είναι:

- Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου πριν και μετά την παρέμβαση
- Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στη διατήρηση του ιδανικού βάρους των πασχόντων
- Η αξιολόγηση της πιθανής μείωσης του βαθμού ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας
- Η αξιολόγηση του πόνου στη στοματική κοιλότητα μετά την παρέμβαση.

## 6.3 Ερευνητικά Ερωτήματα και Υποθέσεις

Ο καθορισμός ενός ερευνητικού ερωτήματος αναδύεται από τις εμπειρίες και τις παρατηρήσεις κάποιων ανθρώπων αλλά και από το προσωπικό ενδιαφέρον τους, καθώς επίσης και από την ελλιπή βιβλιογραφία που υπάρχει σ' ένα συγκεκριμένο θέμα. Για την επίτευξη του σκοπού και των στόχων μιας έρευνας κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη συγκεκριμένων ερωτημάτων έτσι ώστε να επιτυγχάνουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία μιας έρευνας (Bell 2010). Μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, διαπιστώθηκε ότι οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου αντιμετωπίζουν πολυδιάστατες ανεπιθύμητες ενέργειες που χρήζουν πλήρης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης.



Η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα προερχόμενη από την ακτινοβολία αποτελεί σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και επιβάρυνση μιας νόσου, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Ερευνητικές αναφορές δείχνουν ότι η ξηροστομία αποτελεί μια ανεπιθύμητη ενέργεια που προκαλεί προβλήματα πάνω από το 60% των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και ενισχύει την ανάπτυξη κάποιου βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας σε τουλάχιστον 50% των πασχόντων κατά τη χορήγηση της ακτινοθεραπείας (Herrstedt 2000, Rubira et al. 2007, Jham et al. 2008).

Σύμφωνα με την υφιστάμενη βιβλιογραφία, οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, αναφέρουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους και ως αποτέλεσμα αυτού, παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής (Bjordal et al. 1994, Dirix et al. 2008). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια πλήρως αποτελεσματική θεραπεία για τη διαχείριση των δύο αυτών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, η συστηματική ανασκόπηση κατέδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία μεταξύ συμβατικής και συμπληρωματικής θεραπείας, όπως είναι η χρήση του μελιού, μπορεί να ωφελήσει στον περιορισμό και την μείωση των προαναφερθέντων συμπτωμάτων. Ως εκ τούτου, η παρούσα έρευνα θα επιχειρήσει να διερευνήσει τα παρακάτω ερευνητικά ερωτήματα:

- Μπορεί η χρήση του μελιού στη στοματική κοιλότητα να μειώσει το βαθμό ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου;
- Μπορεί η παρέμβαση να επιδράσει θετικά στη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου;
- Πόσο αποτελεσματική είναι η παρέμβαση με το μέλι στη διαχείριση του στοματικού πόνου;
- Μπορεί η παρέμβαση να επιδράσει θετικά στη διατήρηση του σωματικού βάρους των ατόμων στην ομάδα παρέμβασης;

## 6.4 Κύριες Ερευνητικές Υποθέσεις

Οι κύριες ερευνητικές υποθέσεις πηγάζουν μέσα από τα πιο πάνω ερευνητικά ερωτήματα και έχουν τεθεί ως ακολούθως:

### Υπόθεση 1:

$H^0$ : Οι πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης, **θα βιώσουν** σε μικρότερο βαθμό ξηροστομία και στοματοβλεννογονίτιδα από τους πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου

$H^1$ : Οι πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης, **δε θα βιώσουν** σε μικρότερο βαθμό ξηροστομία και στοματοβλεννογονίτιδα από τους πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου

### Υπόθεση 2:

$H^0$ : Οι πάσχοντες της ομάδας παρέμβασης, **θα παρουσιάσουν** βελτιωμένη γενική ποιότητα ζωής μετά την έναρξη της παρέμβασης με το μέλι, κατά τη δεύτερη και τρίτη υποκειμενική αξιολόγηση

$H^1$ : Οι πάσχοντες της ομάδας παρέμβασης, **δε θα παρουσιάσουν** βελτιωμένη γενική ποιότητα ζωής μετά την έναρξη της παρέμβασης με το μέλι κατά τη δεύτερη και τρίτη υποκειμενική αξιολόγηση

### Υπόθεση 3:

$H^0$ : Οι πάσχοντες της ομάδας παρέμβασης **θα βιώσουν** λιγότερο στοματικό πόνο από τους πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου.

$H^1$ : Οι πάσχοντες της ομάδας παρέμβασης **δε θα βιώσουν** λιγότερο στοματικό πόνο από τους πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου.

### Υπόθεση 4:

$H^0$ : Οι πάσχοντες της ομάδας παρέμβασης **θα έχουν** μικρότερη απώλεια βάρους από τους πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου.

$H^1$ : Οι πάσχοντες της ομάδας παρέμβασης **δε θα έχουν** μικρότερη απώλεια βάρους από τους πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου.

## 6.5 Ερευνητικός σχεδιασμός

Για την εκπόνηση μιας ερευνητικής εργασίας, υψίστης σημασίας αποτελεί ένας καλά δομημένος ερευνητικός σχεδιασμός. Αυτός θα οδηγήσει στην υλοποίηση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων και θα περιορίσει στο ελάχιστο τους παράγοντες που την απειλούν (Bell 2010). Προκειμένου να διερευνηθούν οι σκοποί της παρούσας έρευνας, που αφορούν εξ' ολοκλήρου τη διερεύνηση της επίδραση της παρέμβασης σε μια εξαρτημένη μεταβλητή, απαραίτητη υπήρξε η ανάπτυξη μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Ο σχεδιασμός που έχει υιοθετηθεί στην παρούσα έρευνα καθορίστηκε βάση της παρέμβασης, των ομάδων και των αριθμών τους, τον αριθμό και το χρόνο που πραγματοποιούνται οι μετρήσεις και το είδος της δειγματοληψίας. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στον πληθυσμό και στην τυχαία κατανομή των ομάδων, στην επιλογή των εργαλείων αξιολόγησης και στη διαδικασία του παρεμβατικού μέρους.

## 6.6 Τύπος Μελέτης

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη παρέμβασης και διαχρονικής παρακολούθησης η οποία διερευνά την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού στη διαχείριση της ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές επιτρέπουν στους ερευνητές να διερευνήσουν ένα ερώτημα το οποίο τους απασχολεί και συνήθως αφορά σε συγκρίσεις μεταξύ ομάδων και θεραπειών (Robson 2002).

### 6.6.1 Δείγμα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν ενήλικοι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου ενός Ογκολογικού Κέντρου της Κύπρου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία στη στοματική κοιλότητα. Βασικό κριτήριο της επιλογής του δείγματος αποτέλεσε η ακτινοθεραπεία στη στοματική κοιλότητα πασχόντων που έχουν διαγνωσθεί με επιβεβαιωμένη ιστολογική διάγνωση κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου. Η ακτινοβολία στη στοματική κοιλότητα και κατ' επέκταση στους σιελογόνους αδένες, προκαλεί εντονότερη συμπτωματολογία των πασχόντων της συγκεκριμένης ομάδας που αφορά κυρίως στις δύο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### 6.6.2 Κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα

Τα πρόσθετα κριτήρια επιλογής του δείγματος περιελάμβαναν τα ακόλουθα:

- Ο πάσχοντας να είναι ηλικίας άνω των 18 ετών
- Να είναι ικανός να παρέχει ενυπόγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωσή του για το σκοπό της έρευνας
- Να λαμβάνει ακτινοθεραπεία για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες
- Να είναι ικανός να συμπληρώνει ορθά τα ερωτηματολόγια
- Να μην είναι αλλεργικός στο μέλι
- Να γράφει και να μιλά ελληνικά ή και αγγλικά

### 6.6.3 Κριτήρια αποκλεισμού

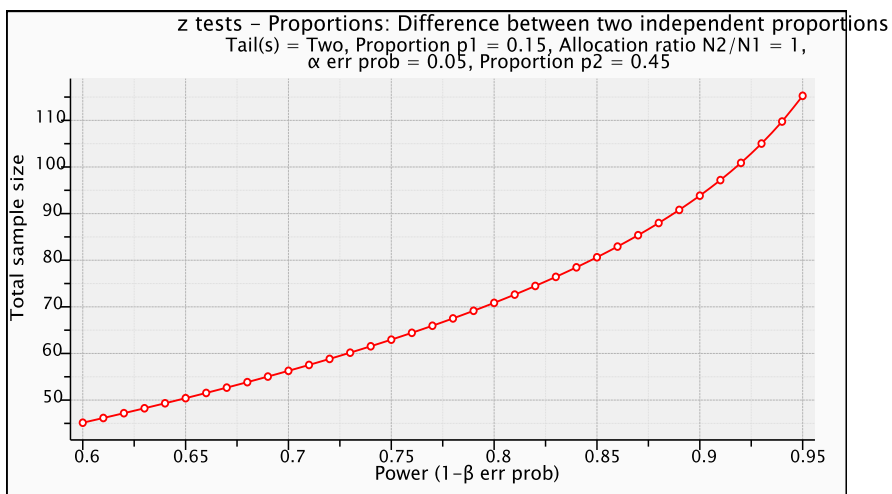
Οι πάσχοντες αποκλείονταν από τη μελέτη εάν δεν ικανοποιούσαν όλα τα προαναφερθέντα κριτήρια ή εάν αποσύρονταν από τη διαδικασία για λόγους που αφορούσαν τους ίδιους ή την κατάστασή τους. Τα περαιτέρω κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν:

- τον επιβεβαιωμένο σακχαρώδη διαβήτη
- οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας στο μέλι
- τα άτομα τα οποία δεν αποδέχτηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα
- τα άτομα των οποίων η ακτινοθεραπεία διακόπηκε εξαιτίας των ανεπιθύμητων
- ενεργειών για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων
- τα άτομα που χρησιμοποιούσαν άλλες συμπληρωματικές θεραπείες

## 6.6.4 Υπολογισμός δείγματος

Για την εκπόνηση της παρούσας έρευνας, ιδιαίτερα καθοριστικός υπήρξε ο υπολογισμός του δείγματος. Ο αριθμός που καθορίστηκε για κάθε ομάδα, έχει προκύψει μετά από ανάλυση ισχύος (power analysis) η οποία αποτελεί μια μέθοδος υπολογισμού του δείγματος με βάση τα ευρήματα (μέγεθος επίδρασης) των τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών οι οποίες έχουν διερευνήσει το συγκεκριμένο θέμα μέχρι σήμερα.

Τα αποτελέσματα που αναδύθηκαν από την ανάλυση ισχύος των ερευνών αυτών φαίνεται στο Διάγραμμα 2. Χρησιμοποιώντας τη μικρότερη διαφορά (15%-45%) μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου που έχει διαφανεί μέσα από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, η στατιστική ισχύ είχε καθοριστεί στο 0.80% με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 72. Το όριο 0.80% αποτελεί ένα γενικό κανόνα λήψης ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος, το επιθυμητό επίπεδο ισχύος, που επιβάλλεται για να υπολογιστεί μια παράμετρος (Browne, 1995). Για το λόγο αυτό, η κατανομή των συμμετεχόντων σε ομάδα ελέγχου και παρέμβασης είχε προκαθοριστεί σε 36 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου και 36 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης.



Διάγραμμα 2: Ανάλυση ισχύος για τον υπολογισμό του αριθμού δείγματος

### 6.6.5 Μέθοδος τυχαιοποίησης και κατανομής του δείγματος

Ο χρυσός κανόνας μια κλινικής δοκιμής αποτελεί η τυχαιοποίηση του δείγματος η οποία θα εξασφαλίσει την ισοδυναμία των δύο ομάδων και κατ' επέκταση θα αυξήσει την αντιπροσωπευτικότητα του σε σχέση με τον πληθυσμό στόχο (Robson, 2002). Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο σημείο αυτό, έτσι ώστε η κατανομή των συμμετεχόντων στις δύο ομάδες να πραγματοποιηθεί βάση της μεθόδου που επιλέγηκε και να παραμείνει αμερόληπτη από την ερευνητική ομάδα, με σκοπό να περιορίζεται το σφάλμα επιλογής.

Για την απόκρυψη της κατανομής από τον ερευνητή, στην παρούσα μελέτη, η δειγματοληψία για την κατανομή στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αριθμημένων διαδοχικά ερωτηματολογίων (36 ερωτηματολόγια για την ομάδα παρέμβασης και 36 ερωτηματολόγια για την ομάδα ελέγχου) οι οποίοι ήταν σφραγισμένοι σε αδιαφανείς φακέλους. Η προσπάθεια για την απόκρυψη βοηθά στη μείωση του συστηματικού σφάλματος επιλογής (Rothma, 2002) Οι φάκελοι αυτοί φυλάγονταν από ένα ανεξάρτητο άτομο και μετά από τη λήψη της ενημερωμένης συγκατάθεσης (αφού πληρούσε τα κριτήρια), κάθε συμμετέχοντας επέλεγε τυχαία ένα φάκελο που καθόριζε την ομάδα που θα συμμετείχε. Συγκεκριμένα, ο κάθε πρωτοδιάγνωστος πάσχοντας και εφόσον πληρούσε τα κριτήρια εισδοχής, εντασσόταν σε μία από τις δύο ομάδες. Η συλλογή του δείγματος άρχισε το Φεβρουάριο του 2012 και ολοκληρώθηκε αφού συμπληρώθηκε ο αναμενόμενος αριθμός του δείγματος.

### 6.6.6 Τυφλότητα

Εκτός από την τυχαιοποίηση του δείγματος, ένας άλλος παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τις αξιολογήσεις της μεθοδολογικής ποιότητας των κλινικών ερευνών αποτελεί η τυφλότητα. Η τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή αφορά στη αποφυγή σφαλμάτων μεροληψίας τόσο από μέρους του υποκειμένου όσο και από μέρους του ερευνητή (Wood et al. 2008). Επιπλέον, εξαλείφει την πιθανότητα να υπονομευτεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων από τις προσωπικές πεποιθήσεις και τις προσδοκίες του ερευνητή (Bell 2010).

Προκειμένου να είναι έγκυρα τα αποτελέσματα και να διασφαλιστεί η τυφλότητα στην παρούσα μελέτη τα άτομα που έκαναν τις αντικειμενικές αξιολογήσεις ήταν ανεξάρτητα και δεν γνώριζαν την κατανομή των συμμετεχόντων. Ο κύριος ερευνητής δε συμμετείχε στη διαδικασία συλλογής δεδομένων. Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας (εκτός του άτομο που παρείχε το μέλι ή το φυσιολογικό ορρό) δεν γνώριζαν για τη κατανομή των συμμετεχόντων.

Στην παρούσα μελέτη δεν εφαρμόστηκε η διπλή τυφλότητα που αφορούσε στο είδος του διαλύματος για την ομάδα της παρέμβασης, για το λόγο ότι το μέλι έχει μια πολύ χαρακτηριστική μυρωδιά που αναγνωρίζεται εύκολα από τους χρήστες του. Η εμπλοκή των συμμετεχόντων στη διάλυση του (στο σπίτι) δεν επέτρεπε την απόκρυψη του. Αντίθετα, για την ομάδα ελέγχου που λάμβανε φυσιολογικό ορρό, οι συμμετέχοντες το εκλάμβαναν ως μέρος της θεραπείας τους (στοματικές πλύσεις), αφού το έπαιρναν σε ειδικές μικρές και εύχρηστες συσκευασίες.

### **6.6.7 Επιλογή του δείγματος**

Η χρονική περίοδος που καθορίστηκε από την έναρξη της ακτινοθεραπείας μέχρι την πρόσκληση για συμμετοχή στην έρευνα ήταν 3 εβδομάδες. Ο χρόνος των τριών εβδομάδων, υπολογίζεται και είναι ερευνητικά τεκμηριωμένο, ότι χρειάζεται για να εμφανιστούν τα σημεία και τα συμπτώματα των δύο ανεπιθύμητων ενεργειών της ακτινοθεραπείας που περιλαμβάνουν την ξηροστομία και τη στοματοβλεννογονίτιδα (Kannarkat 2007).

Για την διεξαγωγή της παρούσας έρευνας συνεργάστηκαν οι επαγγελματίες υγείας που διαχειρίζονται πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και περιλαμβάνονται σε αυτούς οι ιατροί Ογκολογίας, ακτινολόγοι και νοσηλευτές ακτινοθεραπείας, καθώς επίσης και ο συντονιστής ερευνητής.

Αρχικά, έγινε επεξήγηση στην Διεπιστημονική Ομάδα Υγείας από το Συντονιστή ερευνητή, για το σκοπό και τους στόχους της έρευνας και των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού του δείγματος. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις ευθύνες του κάθε επαγγελματία καθόλη τη διάρκεια της συλλογής δεδομένων, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες μεροληψίας από μέρους τους συνειδητά ή ασυνείδητα.

Η συμβολή των Ογκολόγων που παρακολουθούσαν τη συγκεκριμένη ομάδα πασχόντων, θεωρήθηκε αναμφισβήτητα καθοριστική για την προσέλκυση των συμμετεχόντων στην έρευνα. Το διάστημα αυτό, οι δύο Ογκολόγοι Ακτινοθεραπευτές βοήθησαν τους συμμετέχοντες να συνειδητοποιήσουν τη σοβαρότητα του προβλήματος, που δευτερογενώς επέδρασε στην απόφασή τους να συμμετάσχουν στην έρευνα.

Η επιλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε από τους δύο Ογκολόγους Ακτινοθεραπευτές, οι οποίοι ήταν υπεύθυνοι να ελέγξουν κάθε σημείο των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού, μετά από κάθε αρχική διάγνωση κάθε πάσχοντα και αφού είχε τις ακριβείς εξετάσεις για το είδος κακοήθειας και το αναμενόμενο σχήμα ακτινοβολίας. Πρόθεση αποτέλεσε η διασφάλιση του αναμενόμενου δείγματος των πασχόντων (36 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου και 36 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης), που να πληρεί όλα τα κριτήρια που καθορίστηκαν για τη διεξαγωγή αυτής της έρευνας. Όπως έχει αναφερθεί στην εισαγωγή της παρούσας διατριβής, τα περιστατικά κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου που εμφανίζονται στην Κύπρο και χρήζουν ακτινοβολίας στη στοματική κοιλότητα είναι περίπου 60 ανά έτος.

Μέσα από την ενημέρωση που παρείχε στους συμμετέχοντες οι Ογκολόγοι ακτινοθεραπευτές για το σχήμα της ακτινοθεραπείας που θα ακολουθούσαν, κατά την προσέλευση τους για την καθιερωμένη πρώτη κλινική εξέταση και αξιολόγηση, δινόταν η ευκαιρία για επεξήγηση για τη σημαντικότητα της συμμετοχής τους στην έρευνα και εξασφάλιση ενυπόγραφης συγκατάθεσης τους για τη συμμετοχή τους. Σε καμία περίπτωση δεν υπήρξε άρνηση από μέρους του πάσχοντα για να συμμετάσχει στην έρευνα. Σύμφωνα με τους Carranza et al. (2008), οι πάσχοντες με κακοήθεια θέλουν να έχουν καλές σχέσεις με το γιατρό τους και νιώθουν έντονη εμπιστοσύνη σε σχέση με τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που τους προτείνει.



Μετά τη συναίνεση τους, παραπέμπονταν στο γραφείο υποδοχής του ακτινοθεραπευτικού τμήματος και επέλεξαν ένα κλειστό φάκελο τυχαία και στο εσωτερικό μέρος φαινόταν η ομάδα που θα κατατασσόταν ο κάθε ένας, μαζί με τα τρία αντίτυπα των ερωτηματολογίων που θα συμπλήρωναν. Προκειμένου να υπάρχει μια συμμόρφωση των διαδικασιών, μια ανεξάρτητη νοσηλεύτρια η οποία επεξηγούσε τη διαδικασία της παρέμβασης της κάθε ομάδας και με κάθε λεπτομέρεια το πρωτόκολλο που θα ακολουθούσαν. Οι οδηγίες δίνονταν και σε έντυπη μορφή με ένα απλό και κατανοητό τρόπο. Το μέλι καθώς και ο φυσιολογικός ορρός ετοιμάζονταν από την ίδια κατά το διάστημα πριν και μετά την ακτινοθεραπεία, ενώ στο σπίτι πραγματοποιούσαν οι ίδιοι τις στοματικές πλύσεις. Η συγκεκριμένη νοσηλεύτρια δεν ασχολήθηκε σε καμία περίπτωση με τη συλλογή δεδομένων εκτός από την παρέμβαση και την επεξήγηση της χρονικής περιόδου που θα συμπληρώνονταν τα ερωτηματολόγια.

#### **6.6.8 Ομάδα παρέμβασης**

Οι πάσχοντες που συμμετείχαν στην **ομάδα Α/πειραματική ομάδα**, εκτός από την φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας, ακολουθούσαν το ερευνητικό πρωτόκολλο.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι συμμετέχοντες λαμβάναν 20γρ. καθαρού φυσικού θυμαρίσιου μελιού (υπό μορφή στοματικού διαλύματος, δηλαδή σε 100ml χλιαρού νερού), 15 λεπτά πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας, με επανάληψη 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωσή της, καθώς και έξι ώρες μετά από τη σύνοδο ακτινοθεραπείας. Η σωστή δόση του μελιού επιτυγχανόταν με τη χρήση μετρητή για να μην υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις στη δοσολογία κατά την ετοιμασία του. Το πρωτόκολλο αυτό αναπτύχθηκε από τους Biswal et al. (2003) που χρησιμοποιήθηκε σε παρόμοια έρευνα με τον ίδιο πληθυσμό και σκοπό.

### 6.6.9 Ομάδα ελέγχου

Στην **ομάδα Β/ομάδα ελέγχου** οι συμμετέχοντες χρησιμοποιούσαν 20 ml φυσιολογικού ορρού (N/S 0.9%) τις ίδιες χρονικές περιόδους όπως και στην ομάδα παρέμβασης, δηλαδή 15 λεπτά πριν την ακτινοθεραπεία, 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της, καθώς και έξι ώρες μετά από τη σύνοδο ακτινοθεραπείας. Η σωστή δοσολογία του φυσιολογικού ορρού επιτυγχανόταν με τα έτοιμα και εύχρηστα σκευάσματα που υπήρχαν στο φαρμακείο του κέντρου.

Μια νοσηλεύτρια κατ' οίκον φροντίδας υπήρξε διαθέσιμη για τους πάσχοντες έτσι ώστε να υπενθυμίζει και να επιβεβαιώνει την ώρα της παρέμβασης τους στο σπίτι. Οι πάσχοντες καθοδηγήθηκαν για τον τρόπο χρήσης του στοματικού διαλύματος με το μέλι και τον φυσιολογικό ορρό, στη στοματική κοιλότητα, προκειμένου να υποκινήσουν και να αυξήσουν την παραγωγή του σάλιου.

Για την καταγραφή των κλινικών-αντικειμενικών αξιολογήσεων χρησιμοποιήθηκαν 2 κλίμακες αξιολόγησης της στοματοβλεννογονίτιδας και της ξηροστομίας:

- Αξιολόγηση του βαθμού ξηροστομίας χρησιμοποιώντας την κλίμακα του **National Cancer Institute** (NCI -έκδοση 3.0) (Παράρτημα 4.9)
- Αξιολόγηση της στοματοβλεννογονίτιδας χρησιμοποιώντας τη κλίμακα του **Radiation Therapy Oncology Group** (RTOG) (Παράρτημα 4.10).

Οι μετρήσεις των αντικειμενικών παραμέτρων καταγράφονταν εβδομαδιαίως σε ανάλογα έντυπα και τα δεδομένα κωδικοποιούνται και φυλάσσονταν υπό μορφή αρχείου στο Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του Ογκολογικού Κέντρου μαζί με τα ερωτηματολόγια του κάθε συμμετέχοντα. Οι πιο πάνω κλίμακες αξιολόγησης της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας γίνονταν ανά εβδομάδα από τον κλινικό Ογκολόγο του ακτινολογικού τμήματος, ενώ επιπρόσθετα κάθε πάσχοντας ζυγίζονταν για παρακολούθηση της αυξομείωσης του βάρους του, την ίδια χρονική περίοδο της αντικειμενικής αξιολόγησης. Η διάρκεια των αντικειμενικών αξιολογήσεων διήρκεσε 7 εβδομάδες, δηλαδή όση ήταν και η διάρκεια της παρέμβαση με τις στοματικές πλύσεις. Οι κλίμακες αντικειμενικής αξιολόγησης περιγράφονται στο κεφάλαιο 7.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα. Συγκεκριμένα, περιγράφονται τα εργαλεία της υποκειμενικής αξιολόγησης (αυτοαναφοράς) που περιλάμβαναν το ερωτηματολόγιο ξηροστομίας (Xerostomia Questionnaire), το ερωτηματολόγιο στοματοβλεννογονίτιδας (Oral mucositis Weekly Questionnaire-HN) καθώς επίσης το γενικό εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής στους πάσχοντες με κακοήθεια (EORT QLQ-C30) που συμπληρώνεται με το ειδικό εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας της ζωής των ασθενών με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (EORT QLQ-H&N35). Εκτός από τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, περιγράφονται οι κλίμακες αντικειμενικής αξιολόγησης της ξηροστομίας (NCI Version 3.0) και της στοματοβλεννογονίτιδας (RTOC criteria). Για όλα τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας (εκτός από το EORT QLQ-C30 και το EORT QLQ-H&N35), περιγράφεται η διαδικασία μετάφρασης των εργαλείων και η πολιτισμική προσαρμογή. Στο τέλος του κεφαλαίου γίνεται αναφορά στο συντελεστή εσωτερικής συνοχής και το είδος της στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα καθώς επίσης και στα ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα της έρευνας.

## 7.1.Εισαγωγή

Προκειμένου να απαντηθούν τα ερευνητικά προβλήματα της παρούσας έρευνας, εκτός από τις κλινικές-αντικειμενικές αξιολογήσεις τις οποίες πραγματοποιούσαν οι επαγγελματίες υγείας κρίθηκε αναγκαίο να συμπεριληφθούν και οι υποκειμενικές αξιολογήσεις για να αξιολογηθεί συνάμα και η άποψη των πασχόντων. Για το σκοπό αυτό, η εξεύρεση των κατάλληλων, έγκυρων και αξιόπιστων ερωτηματολογίων θα αποσκοπούσε στην επίτευξη των στόχων της έρευνας.

Για την επιλογή των συγκεκριμένων ερωτηματολογίων έγινε μια εκτενής ανασκόπηση στην υφιστάμενη βιβλιογραφία, έτσι ώστε να επιλεγούν τα εργαλεία που θα ήταν τα καταλληλότερα στην προκειμένη περίπτωση. Λήφθηκε υπόψη ο πληθυσμός που θα ασχοληθεί με τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων αλλά και η γενική κατάσταση της υγείας των συγκεκριμένων πασχόντων, έτσι ώστε να μην προκαλέσει περισσότερη ταλαιπωρία σε αυτούς. Επιπρόσθετα, δόθηκε έμφαση στην εγκυρότητα και αξιοπιστία τους αφού μελετήθηκαν προσεκτικά από όλη την ερευνητική ομάδα.

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκαν τρία αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια τα οποία περιελάμβαναν την:

- αξιολόγηση της ξηροστομίας, που πραγματοποιήθηκε με βάση το ερωτηματολόγιο της ξηροστομίας (XQ) που αναπτύχθηκε από τους Dirix et al. (2007) (Παράρτημα 4.5).
- αξιολόγηση της στοματοβλεννογονίτιδας, που πραγματοποιήθηκε με βάση το ερωτηματολόγιο OMWQ-HN που αναπτύχθηκε από τους Epstein et al. (2007) (Παράρτημα 4.6).
- ποιότητα ζωής, που αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας των Κακοηθειών:
  - α) **γενικής ποιότητας της ζωής με κακοήθεια** (EORTC QLQ-C30) και
  - β) **το ειδικό ερωτηματολόγιο** ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου EORT QLQ- C30/H&N35 (Παράρτημα 4.7 και 4.8).

## 7.2 Ερωτηματολόγια

### 7.2.1 Εργαλείο αξιολόγησης ξηροστομίας: Ερωτηματολόγιο ξηροστομίας- (XQ)

Το XQ το οποίο δημιουργήθηκε από τους Dirix et al. (2007), βρέθηκε να έχει καλή εσωτερική συνοχή (0,92-0,95), καλή αξιοπιστία δοκιμασίας-επαναδοκιμασίας (0,96). Αποτελείται από τρία μέρη (παράρτημα 4.5) και και όλες οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που περιέχουν 4,5 και 10 σημεία και αφορά μόνο στην αξιολόγηση των κλινικών εκδηλώσεων που προκαλούνται από την ξηροστομία, καθώς και στη γενική ποιότητα ζωής τους που σχετίζεται με την παρουσία της ξηροστομίας.

Αρχικά, οι πάσχοντες καλούνταν να αξιολογήσουν τον βαθμό (βαθμός 0 έως 3) ξηροστομίας, το στοματικό πόνο, την απώλεια γεύσης, και τη δυσφαγία που πιθανό να βίωναν, κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας μέσα από 4 ερωτήσεις τύπου Likert.

Ακολούθως, οι συμμετέχοντες καλούνταν να απαντήσουν σε 15 ερωτήσεις, σχετικά με τον αντίκτυπο που έχει η ξηροστομία στην ποιότητα ζωής τους. Για κάθε ερώτηση, οι πάσχοντες έβαζαν σε κύκλο έναν αριθμό από το 1 έως το 5, απεικονίζοντας το βαθμό που τους αντιπροσωπεύει με την κάθε δήλωση. Το αποτέλεσμα της ποιότητας ζωής κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκε με το άθροισμα όλων των αποτελεσμάτων των ερωτήσεων, έτσι ώστε να παρέχει μια συνολική εντύπωση του αντίκτυπου της ξηροστομίας στην ποιότητα ζωής των πασχόντων που υποβάλλονται σε ακτινοβολία με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

Το τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου, περιλαμβάνει μια οπτική αναλογική κλίμακα από το 1-10 (VAS) στην οποία οι πάσχοντες είχαν τη δυνατότητα να επιλέξουν το βαθμό ξηροστομίας που βιώνουν, με το ένα να υποδηλώνει την «απουσία ξηροστομίας» (απολύτως κανονικό σάλιο) και το 10 τη «μέγιστη ξηροστομία» (απόλυτη απουσία σάλιου). Σύμφωνα με τους δημιουργούς του ερωτηματολογίου, το αποτέλεσμα της αναλογικής κλίμακας μπορεί να μεταφραστεί αυθαίρετα σε μια κλίμακα ξηροστομίας αποτελούμενη από τέσσερις βαθμούς:

Βαθμός 0 = αποτέλεσμα VAS 24 ή μικρότερο

Βαθμός 1 = αποτέλεσμα VAS μεταξύ 25 και 49

Βαθμός 2 = αποτέλεσμα VAS μεταξύ 50 και 74

Βαθμός 3 = αποτέλεσμα VAS από 75 ή μεγαλύτερο

### 7.2.3 Εργαλείο Αξιολόγησης Στοματοβλεννογονίτιδας OMWQ-HN

Το εργαλείο αξιολόγησης της στοματοβλεννογονίτιδας δημιουργήθηκε από τους Epstein et al. (2007) και είναι ένα απλό, έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο με εσωτερική συνοχή (0,912) και καλή αξιοπιστία δοκιμασίας-επαναδοκιμασίας (0,80-0,89) που απευθύνεται συγκεκριμένα στις φυσικές επιπτώσεις της στοματοβλεννογονίτιδας. Αποτελείται από 13 σημεία (παράρτημα 4.6) τα οποία αξιολογούν τη γενική ευεξία του ασθενή σε σχέση με τη στοματοβλεννογονίτιδα. Το χρονικό πλαίσιο που παραπέμπεται ο πάσχοντας είναι η προηγούμενη εβδομάδα και όλες οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που περιέχουν 5, 7 και 10 σημεία.

Οι δύο πρώτες ερωτήσεις απευθύνονταν στην γενική ευεξία και στην γενική ποιότητα ζωής με κλίμακα του Likert 7 σημείων, με το 1 να υποδηλώνει το «κακή» και το 7 το «εξαιρετική». Ακολουθεί μία ερώτηση η οποία καθορίζει εάν ο πάσχοντας θα συνεχίσει τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, που σχετίζεται με το κατά πόσο ο πάσχοντας παρουσίασε στοματικά ή φαρυγγικά επώδυνα έλκη.

Η τέταρτη ερώτηση αποτελείται από 6 επιπλέον σημεία που αναφέρονται στις επιπτώσεις που επιφέρουν τα στοματικά έλκη σε κάποιες δραστηριότητες μέσα από κλίμακες του Likert 5 σημείων. Οι υπόλοιπες 3 ερωτήσεις αναφέρονται στο βαθμό της στοματοβλεννογονίτιδας, του στοματικού πόνου και του φαρυγγικού πόνου από την προοπτική του ασθενή που παρουσιάζονται μέσα από κλίμακες 0-10, όπου το 0 υποδηλώνει την απουσία στοματοβλεννογονίτιδας ή πόνου και το 10 υποδηλώνει το χειρότερο πόνο ή το μεγαλύτερο βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας.

#### **7.2.4 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια (EORT QLQ- C30)**

Το εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία της κακοήθειας, είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο που απευθύνεται κυρίως στην ποιότητα ζωής και την ποιότητα της υγείας. Το συγκεκριμένο εργαλείο δίνεται παράλληλα με το εργαλείο αξιολόγησης της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας, στα ίδια χρονικά διαστήματα. Το γενικό ερωτηματολόγιο EORT QLQ-C30 (παράρτημα 4.6) αποτελείται από 30 απλές ερωτήσεις που οργανώνονται σε 5 τομείς και οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που περιέχουν 4 και 7 σημεία: 1. Φυσική κατάσταση, 2. Ρόλος στη ζωή, 3. Αντίληψη, 4. Συναισθηματική κατάσταση και 5. Κοινωνική κατάσταση και ζητά από τους συμμετέχοντες να βάλουν σε κύκλο από το 1 (ελάχιστο) έως το 4 (μέγιστο) απεικονίζοντας την απάντηση που τους αντιπροσωπεύει.

#### **7.2.5 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (EORT QLQ- H&N35)**

Το ειδικό ερωτηματολόγιο για την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία της κακοήθειας, αποτελεί τη συνέχεια του EORTQLQ-C30 και περιέχει 35 ερωτήσεις (H&N35) που είναι οργανωμένες σε 7 τομείς και αναφέρονται στα ακόλουθα προβλήματα: πόνος, κατάποση, αισθητηριακές διαταραχές, ομιλία, φαγητό, κοινωνικές επαφές και σεξουαλική ζωή (παράρτημα 4.7).

Το ερωτηματολόγιο είναι αυτοσυμπληρούμενο, και οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που περιέχουν 4 και 7 σημεία. Ο μέσος όρος συμπλήρωσης των δύο ερωτηματολογίων (EORTQLQ-C30 και EORTQLQ -H&N35) όπως διαφάνηκε σε μια Ευρωπαϊκή μελέτη ήταν 18 λεπτά (Bjordal 1999). Το H&N35, περιλαμβάνει 35 ερωτήσεις που καταλήγουν σε 13 ομάδες συμπτωμάτων που αφορούν στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

Επιπλέον, υπάρχουν πέντε (5) ερωτήσεις με απαντήσεις ΝΑΙ ή ΟΧΙ που αφορούν στην χρήση αναλγησίας, στη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, στην τήρηση ρινογαστρικής σίτισης και δύο ερωτήσεις που σχετίζονται με την απώλεια ή την αύξηση βάρους.

Η βαθμολογία κάθε παραμέτρου για κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκε σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών του εργαλείου με βαθμολογίες 1-100, και τη χρήση μιας συγκεκριμένης φόρμουλας που αφορούσε στον κάθε τομέα. Το μεγαλύτερο σκορ για κάθε παράμετρο αντιπροσώπευε καλύτερη λειτουργικότητα για τον ασθενή, και τα μεγαλύτερα σκορ συμπτωματολογίας υποδείκνυαν χειρότερη συμπτωματολογία (παραρτήματα 4.6 και 4.7).

### **7.3. Κλίμακες αξιολόγησης**

#### **7.3.1. Κλίμακα αξιολόγησης της Στοματοβλεννογονίτιδας - Κριτήρια RTOG**

Όπως έχει αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, η αξιολόγηση του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας πραγματοποιείτο από τον κλινικό Ογκολόγο και μία νοσηλεύτρια του ακτινολογικού τμήματος του Ογκολογικού Κέντρου μέσα από την χρήση ενός εργαλείου που διαχωρίζει τους βαθμούς στοματοβλεννογονίτιδας σε 5 στάδια (Παράρτημα 4.9).

Η χρονική περίοδος που καθορίστηκε για την έναρξη της αξιολόγησης της στοματοβλεννογονίτιδας ήταν 3 εβδομάδες μετά από την έναρξη της ακτινοθεραπείας, (δηλαδή την ίδια χρονική περίοδο που άρχισε η παρέμβαση) με εβδομαδιαίες επαναλήψεις κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας, καθώς και τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας (σύνολο 7 εβδομάδες).

Μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας γινόταν κατ' οίκον εβδομαδιαία αξιολόγηση από μια νοσηλεύτρια του Παγκύπριου Συνδέσμου Καρκινοπαθών και Φίλων (ΠΑΣΥΚΑΦ). Επιπρόσθετα, εκτός από τις προαναφερόμενες αξιολογήσεις, κάθε πάσχοντας ζυγιζόταν για παρακολούθηση της αυξομείωσης του βάρους του μέχρι την ολοκλήρωση της κατ'οίκον αξιολόγησης (κατά το ίδιο χρονικό διάστημα).



### **7.3.2 Κλίμακα βαθμολόγησης της ξηροστομίας - Προσαρμογή από NCI (Version 3.0)**

Η αξιολόγηση του βαθμού ξηροστομίας πραγματοποιείται παράλληλα με την αξιολόγηση του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας, από τους ίδιους επαγγελματίες υγείας και κατά τη ίδια χρονική περίοδο. Η αντικειμενική αξιολόγηση της ξηροστομίας πραγματοποιείται βάση της χρήσης της κλίμακας του National Cancer Institute (NCI), η οποία διαχωρίζει τους βαθμούς ξηροστομίας σε 5 στάδια, από 0-4 (Παράρτημα 4.8).

### **7.4 Μετάφραση εργαλείων/κλιμάκων-πολιτισμική προσαρμογή**

Το Εργαλείο αξιολόγησης της ξηροστομίας (XQ) και το Εργαλείο Αξιολόγησης της στοματοβλεννογονίτιδας (OMWQ-HN) καθώς επίσης, και οι κλίμακες βαθμολόγησης της ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας έχουν μεταφραστεί στην Ελληνική για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας. Όλες οι άδειες από τους δημιουργούς των εργαλείων για μετάφραση και χρήση τους έχουν ληφθεί έτσι ώστε να διασφαλιστούν τα πνευματικά δικαιώματα του κάθε δημιουργού. Κύριος στόχος αυτής της φάσης αποτέλεσε η διατήρηση του νοήματος των λέξεων μεταξύ των ατόμων που προέρχονται από διαφορετικές κουλτούρες.

#### **7.4.1 Διαδικασία Μετάφρασης των ερωτηματολογίων**

Η διαδικασία της μετάφρασης ενός ερωτηματολογίου στοχεύει στη διατήρηση του νοήματος των λέξεων μεταξύ ατόμων που προέρχονται από διαφορετικές κουλτούρες (Sousa & Rojjanasrirat 2010). Για τη μετάφραση και χρήση του εργαλείου OMWQ-HN (Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck) και του XQ (Xerostomia Questionnaire), παραχωρήθηκε άδεια από τους συγγραφείς των ερωτηματολογίων (Epstein et al. 2007, Dirix et al. 2007) (Παράρτημα 3.4).

Η διαδικασία της μετάφρασης στα ελληνικά έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τη δημοσιευμένη μεθοδολογία που προτείνονται από το MAPI Research Institute, χωρίς ωστόσο, να εμπλακεί ο ίδιος ο οργανισμός στη διαδικασία (MAPI 2012) και περιελάμβανε:

- (α) Διγλωσσική μετάφραση προς δύο κατευθύνσεις (forward and backward translation)
- (β) Πολιτισμική προσαρμογή (cultural adaptation).

#### **7.4.2 Διγλωσσική μετάφραση προς δύο κατευθύνσεις**

Αρχικά τα OMWQ-HN και XQ μεταφράστηκαν από τα αγγλικά στα ελληνικά (προς τα εμπρός μετάφραση -forward translation) από δύο επαγγελματίες υγείας με άριστη γνώση την Αγγλική και την Ελληνική γλώσσα, οι οποίοι εργάστηκαν ανεξάρτητα με κύριο στόχο να διασφαλιστεί ότι όλες οι ερωτήσεις και στις δύο γλώσσες θα είχαν την ίδια έννοια. Δεν προέκυψαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο μεταφράσεων, τόσο συντακτικά όσο και στην ερμηνεία των λέξεων.

Στη συνέχεια, ένα τρίτο δίγλωσσο, ανεξάρτητο άτομο, καθηγητής της Νοσηλευτικής σε ακαδημαϊκό ίδρυμα της Κύπρου, διευκόλυνε τη διαδικασία της συμφωνίας μεταξύ των δύο προηγούμενων ανεξάρτητων μεταφράσεων, σε μια τελική προς τα εμπρός μετάφραση. Αυτό διασφάλισε την ορθή κατανόηση του ερωτηματολογίου (ποιοτική μέθοδος της αναφοράς «συμφιλίωσης» – reconciliation report). Η ερευνητική ομάδα συμφώνησε ομόφωνα για την πρώτη εκδοχή των ερωτηματολογίων στα ελληνικά (1<sup>st</sup> reconciliation report).

Ακολούθως, ένας ανεξάρτητος δίγλωσσος επαγγελματίας υγείας, με μητρική γλώσσα την Αγγλική, χωρίς να γνωρίζει την αρχική Αγγλική έκδοση - μετάφρασε την ελληνική έκδοση του εργαλείου στα Αγγλικά (προς τα πίσω μετάφραση - backward translation). Προκειμένου να συμφωνηθεί και να δοθεί έγκριση από τους συγγραφείς του εργαλείου, τους κοινοποιήθηκαν οι δύο προς τα εμπρός μεταφράσεις, η πρώτη αναφορά συμφιλίωσης με τα συνοδευτικά σχόλια και η προς τα πίσω μετάφραση. Οι ερευνητές παραχώρησαν την έγκριση τους για συνέχιση της διαδικασίας της αξιολόγησης του ερωτηματολογίου χωρίς ουσιαστικές παρατηρήσεις.

#### **7.4.3 Πολιτισμική Προσαρμογή του ερωτηματολογίου (cultural adaptation)**

Προκειμένου να κριθεί η πολιτισμική καταλληλότητα και σχετικότητα του εργαλείου για τον πληθυσμό στόχο, εφαρμόστηκε η διαδικασία γνωστικής ανασκόπησης (cognitive debriefing process), η οποία αφορούσε στην αποκάλυψη γλωσσικών προβλημάτων, την εκτίμηση του επιπέδου κατανόησης των ερωτήσεων και την αναζήτηση εναλλακτικών μετάφρασης.

Ένα μικρό αντιπροσωπευτικό δείγμα ατόμων του πληθυσμού στόχος 6 συμμετεχόντων, χρησιμοποιήθηκε σε πιλοτική δοκιμή. Λόγω του μικρού πλυθισμού που διαγιγνώσκεται κάθε χρόνο με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και που ακτινοβολείται στη στοματική κοιλότητα, θεωρήθηκε αναγκαία η συμπερίληψη του αριθμού των ατομων που συμμετείχαν στην πιλοτική δοκιμή και στο γενικό αριθμό του δείγματος. Ο κύριος σκοπός της πιλοτικής δοκιμής αποτελούσε ο εντοπισμός προβλημάτων μέσα από την παρατήρηση, τις αντιδράσεις και τις απαντήσεις που έδωσαν οι συμμετέχοντες.

Αφού συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, ζητήθηκε η γενική τους εντύπωση σχετικά με τη σαφήνεια των ερωτήσεων. Παράλληλα, κλήθηκαν να απαντήσουν για κάθε σημείο χωριστά κατά πόσο ήταν κατανοητό ή αν χρειαζόταν να αναδιατυπωθεί (cognitive debriefing interview). Σε αυτό το στάδιο δεν πραγματοποιήθηκε κάποια βασική στατιστική ανάλυση λόγω του μικρού αριθμού δείγματος. Μέσα από την πιλοτική δοκιμή, έγιναν κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις (μετά από την έγκριση της τριμελούς επιτροπής και των δημιουργών των εργαλείων), έτσι ώστε να διαμορφωθεί η τελική έκδοση των ερωτηματολογίων και κλιμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα .

## 7.5 Συντελεστής εσωτερικής συνοχής

Ένας δείκτης αξιοπιστίας των βαθμολογιών θεωρείται ο συντελεστής εσωτερικής συνοχής Cronbach's alpha για ποσοτικά και διατάξιμα δεδομένα. Σύμφωνα με τον Ραφτόπουλο (2011), αποτελεί μέτρο της διακύμανσης/συνδιακύμανσης των ερωτήσεων μιας κλίμακας που φορτίζουν έναν κοινό παράγοντα. Η συνολική του τιμή σχετίζεται θετικά με τις τιμές των επιμέρους συντελεστών Cronbach's alpha των παραγόντων μιας κλίμακας. Το όριο για το χαρακτηρισμό μιας κλίμακας ως αξιόπιστης, είναι ένας συντελεστής  $\alpha > 0,7$  (Hair et al. 2006).

Η αξιοπιστία των βαθμολογιών στα ερωτηματολόγιο βρέθηκε εξαιρετική. Επίσης, οι συντελεστές εσωτερικής συνοχής των ερωτηματολογίων αναφέρονται στη στατιστική ανάλυση, στο κεφάλαιο 8.

## 7.6 Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από την έρευνα αναλύθηκαν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 21.0. Πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου με την εφαρμογή παραμετρικών δοκιμασιών t-test για ανεξάρτητα δείγματα έτσι ώστε να εκτιμηθεί η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς των μέσων τιμών των παρατηρήσεων ανάμεσα στις δύο ανεξάρτητες ομάδες και split plot ANOVA για διαχρονικές μετρήσεις (Repeated Measures). Η συγκεκριμένη ανάλυση μικτού σχεδιασμού, χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των διαφορών ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες ανεξάρτητες ομάδες, μέσα από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των συμμετεχόντων. Σε αυτό το μικτό μοντέλο σχεδιασμού ANOVA, ένας παράγοντας αποτελεί μεταβλητή μεταξύ των υποκειμένων (between-subjects variable) (Ομάδας Ελέγχου vs Ομάδα Παρέμβασης), και ο άλλος αποτελεί μεταβλητή εντός των υποκειμένων (within-subjects variable) (οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις- Πριν, 1 Μήνα, 6 Μήνες).

Η δοκιμασία σφαιρικότητας Mauchly's αποτελεί μια σημαντική υπόθεση στις περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA. Η δοκιμασία σφαιρικότητας Mauchly's, αξιολογεί κατά πόσον η υπόθεση της σφαιρικότητας έχει παραβιαστεί (Mauchly 1940). Επίσης, αναφέρεται στην κατάσταση όπου οι αποκλίσεις των διαφορών μεταξύ των ομάδων (δηλαδή, τα επίπεδα της ανεξάρτητης μεταβλητής), είναι ίσες. Η παραβίαση της σφαιρικότητας συμβαίνει όταν δεν υπάρχει περίπτωση οι αποκλίσεις των διαφορών μεταξύ των συγκρίσεων των ομάδων να είναι ίσες. (Hinton al. 2004).

Η διόρθωση Huynh-Feldt εφαρμόστηκε στους υπολογισμούς Split Plot ANOVA για διαχρονικά δεδομένα και συγκεκριμένα στο F value της αλληλεπίδρασης, όπου οι συνήθεις υποθέσεις της σφαιρικότητας των δεδομένων (sphericity assumption) δεν επιβεβαιώθηκαν μέσα από το Mauchly's test.

Η μέτρηση Cohen' s αποτέλεσε μια από τις διάφορες μεθόδους μέτρησης του μεγέθους επίδρασης (effect size difference) και χρησιμοποιείται στο F test στις μετρήσεις ANOVA ή της πολλαπλής παλινδρόμησης. Το μέγεθος επίδρασης μπορεί να αναφέρεται στην τιμή μιας στατιστικής που υπολογίζεται από ένα δείγμα δεδομένων, ή στην τιμή μιας παραμέτρου ενός υποθετικού πληθυσμού, ή στην εξίσωση που δικαιολογεί πως οι στατιστικές ή οι παράμετροι οδηγούν την αξία του μεγέθους επίδρασης (Kelley al. 2012)

Ο έλεγχος της εσωτερικής συνοχής των εργαλείων έγινε με το συντελεστή Cronbach's alpha. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 0.05 (Bowling 2009).

### **7.7 Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα**

Πριν από την έναρξη της παρούσας κλινικής μελέτης, το πρωτόκολλο της ερευνητικής εργασίας έχει αξιολογηθεί από την αρμόδια Επιτροπή Ηθικής του τμήματος Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου της Κύπρου (Σχολή Επιστημών Υγείας). Η επιτροπή αποφάνθηκε ότι η παρούσα έρευνα τηρεί τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που πρέπει να διέπουν μια ερευνητική εργασία (Παράρτημα 3.2). Η πρόοδος της καθώς και η τήρηση των κανόνων ηθικής και δεοντολογίας ελεγχόταν συνεχώς από τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Το πρωτόκολλο έχει επίσης κατατεθεί για παραχώρηση σχετικής άδειας από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου η οποία θεωρείται ως το αρμόδιο όργανο το οποίο διασφαλίζει τα δικαιώματα των συμμετεχόντων σε κάθε ερευνητική διαδικασία. Το πρωτόκολλο της παρούσας ερευνητικής εργασίας κατατέθηκε στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ) με την υπ' αριθμό ΕΕΒΚ ΕΠ 2009 01.11 πράξη της, η οποία απεφάνθη ότι η παρούσα έρευνα δεν ενέπιπτε στις αρμοδιότητες της (Παράρτημα 3.1).

Σύμφωνα με τους κανονισμούς που ίσχυαν κατά την περίοδο σχεδιασμού της παρούσας έρευνας και αφορούσαν στη λήψη άδειας για πρόσβαση στο Νοσηλευτήριο το οποίο θα διεξαγόταν η έρευνα, που στην προκειμένη περίπτωση ζητήθηκε από την τοπική επιτροπή έρευνας του Ογκολογικού Κέντρου. Λόγω του μνημονίου συνεργασίας για ανάπτυξη ερευνών που υπεγράφη από το τμήμα Νοσηλευτικής του ΤΕΠΑΚ και του ΟΚΤΚ είχε κατατεθεί το ερευνητικό πρωτόκολλο προς την επιτροπή έρευνας χωρίς να ζητηθούν οποιοσδήποτε άδειες εισόδου στο συγκεκριμένο νοσηλευτήριο (Παράρτημα 3.3).

Εκτός από τα πιο πάνω, έχουν εξασφαλιστεί άδειες για χρήση από τους δημιουργούς των εργαλείων ή τους κατόχους των πνευματικών δικαιωμάτων όπου ήταν αναγκαίο (Παράρτημα 3.4).

Όλοι οι συμμετέχοντες στην έρευνα έτυχαν γραπτής ενημέρωσης σχετικά με τον σκοπό της έρευνας αλλά και τις παρεμβάσεις που θα ακολουθούσαν αν αυτοί αποδέχονταν να ενταχθούν στην έρευνα. Σε κάθε υποψήφιο συμμετέχοντα γινόταν ανάλογη ενημέρωση για εθελοντική και ανώνυμη συμμετοχή. Οποιοσδήποτε συμμετέχοντας είχε το δικαίωμα να αρνηθεί ή να διακόψει τη συμμετοχή του, χωρίς αυτό να επηρεάζει την πορεία της θεραπείας του ή της σχέσης του με τους επαγγελματίες υγείας. Μετά από τη πλήρη ενημέρωση σε κάθε πιθανό συμμετέχοντα στη μελέτη, κλίνονταν να υπογράψουν μια μορφή συγκατάθεσης (Παράρτημα 4.1).

Τα στοιχεία και αποτελέσματα που προέκυψαν από την έρευνα έτυχαν απόλυτης εμπιστευτικότητας. Η διαφύλαξη των έντυπων, ερωτηματολογίων και ηλεκτρονικών μορφών των ερευνητικών εργαλείων, καθώς και οι κλινικές αξιολογήσεις των συμμετεχόντων διασφαλίσθηκαν από την ερευνητική ομάδα. Πρόσβαση σε αυτά είχε μόνο η ερευνητική ομάδα και τα στοιχεία που προέκυψαν χρησιμοποιήθηκαν μόνο για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας. Κάθε πτυχή των δικαιωμάτων των πασχόντων έχει προστατευθεί από τους ερευνητές, όπως αυτά εξηγούνται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο 8 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης. Αρχικά, περιγράφονται τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και της νόσου. Πραγματοποιούνται διάφορες συγκρίσεις στις δύο ομάδες έτσι ώστε να εκτιμηθεί η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς των μέσων τιμών των παρατηρήσεων ανάμεσα τους με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους. Τα αποτελέσματα επικεντρώνονται στα βασικά ερευνητικά ερωτήματα δηλαδή, την αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού στη αντιμετώπιση της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας, στη διατήρηση του σωματικού βάρους, στην αντιμετώπιση του πόνου και στη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

## Εισαγωγή

Τα αποτελέσματα της έρευνας που απορρέουν μέσα από τη χρήση κλιμάκων και αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων, παρουσιάζονται σε πίνακες και σε διαγράμματα. Ο μέσος χρόνος συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων (συμπεριλαμβανομένων και των δημογραφικών στοιχείων) ήταν 13 λεπτά και των αντικειμενικών αξιολογήσεων (ξηροστομίας, στοματοβλεννογονίτιδας, σωματικού βάρους) από τους επαγγελματίες υγείας 2 λεπτά. Πραγματοποιήθηκε μια σειρά επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA (Repeated Measures ANOVA) για να διερευνηθεί η επίδραση της παρέμβασης μέσα στο χρόνο.

### 8.1. Δημογραφικά δεδομένα και χαρακτηριστικά της νόσου

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 72 πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Ο Πίνακας 3, καταδεικνύει την καλή τυχαιοποίηση ανάμεσα στις δύο ομάδες (ομάδα παρέμβασης και ελέγχου) όσον αφορά στα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

		Παρέμβαση		Έλεγχος		p*
		Μέση	ΤΑ	Μέση	ΤΑ	
	Ηλικία	59,97	12,7	63,08	14,3	0,33
	Δόση ακτινοβολίας	57,83	7,4	58,06	7,4	0,48
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Φύλο</b>	Άντρας	24	66,70%	28	77,80%	0,43
<b>Εκπαίδευση</b>	Καμία εκπαίδευση	3	8,30%	8	22,20%	0,38
	Πρωτοβάθμια	14	38,90%	11	30,60%	
	Δευτεροβάθμια	13	36,10%	10	27,80%	
	Τριτοβάθμια	6	16,70%	7	19,40%	
<b>Ιστορικό</b>	Ξηροστομίας	2	5,60%	1	2,80%	1,00
	Στοματοβλεννογονίτιδας	1	2,80%	4	11,10%	0,36
<b>Είδος θεραπείας</b>	Ακτινοθεραπεία μόνο	3	8,30%	2	5,60%	0,42
	Ακτινοθεραπεία+Χημειοθεραπεία	25	69,40%	21	58,30%	
	Ακτινοθεραπεία +Χημειοθεραπεία+Επέμβαση	8	22,20%	13	36,10%	

\* t-test για Ηλικία και Ακτινοβολία, Fisher's exact p για Φύλο, Ιστορικό -  $\chi^2$  για Εκπαίδευση και Είδος Θεραπείας



**Πίνακας 3: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά – Έλεγχος ισοδυναμίας ομάδων**

Τα είδη κακοήθειας των πασχόντων καθώς και τα ποσοστά τους φαίνονται στον Πίνακα 4. Πέραν του 50% των συμμετεχόντων είχαν διαγνωστεί με κακοήθεια λάρυγγα, γλώσσας, παρωτίδας και γλωττίδας. Οι συμμετέχοντες κατά το ήμισυ του πληθυσμού κατάγονταν από τη Λευκωσία (n=18) και Λεμεσό (n=20) ενώ το μικρότερο δείγμα διέμενε στην Τουρκοκυπριακή περιοχή (n=3) (Πίνακας 5).

Είδος κακοήθειας	Αριθμός πασχόντων
Λάρυγγα	13
Γλώσσας	13
Παρωτίδας	10
Γλωττίδα	10
Κάτω γνάθου	6
Στοματική κοιλότητα	6
Πρόσωπο	6
Υποφάρυγγας	3
Υπογνάθιος αδένας	2
Ρινική κοιλότητα	2
Ρινοφάρυγγας	1
<b>Σύνολο</b>	<b>72</b>

**Πίνακας 4: Ποσοστό είδους κακοήθειας στο δείγμα**

#### ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΙΑΜΟΝΗΣ

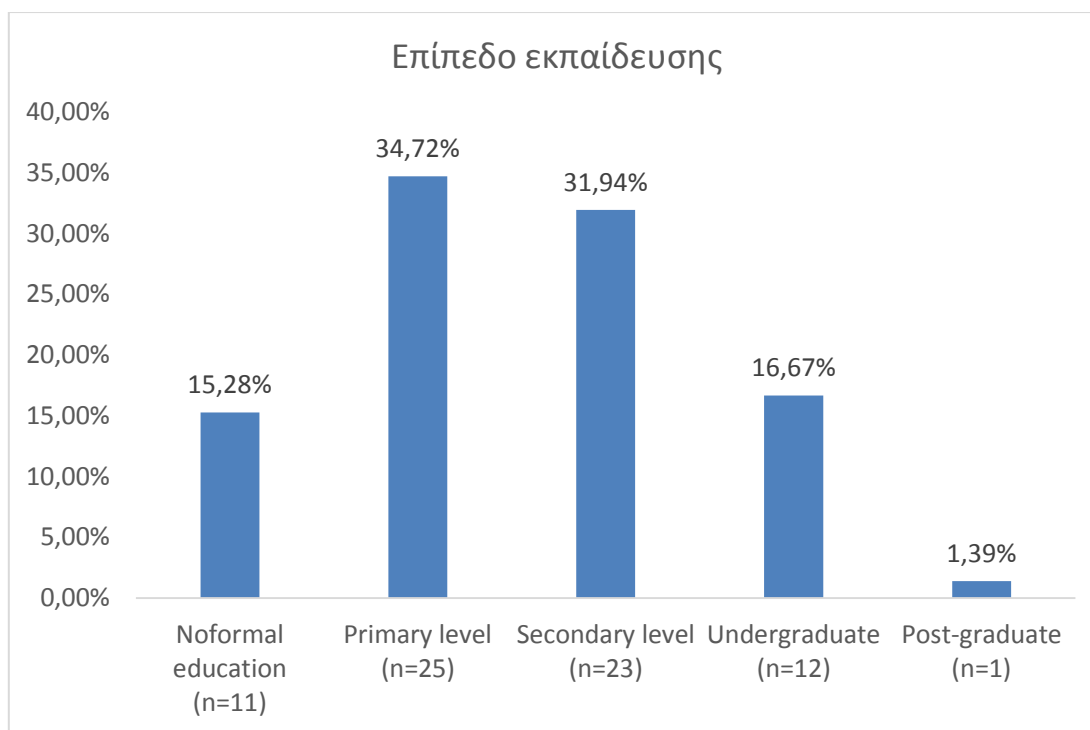
Πόλη	N	%
Λευκωσία (n=18)	18	25.00
Λεμεσός (n=20)	20	27.78
Πάφος (n=11)	11	15.28
Λάρνακα (n=13)	13	18.06
Αμμόχωστος (n=7)	7	9.72
Τουρκ/περ. (n=3)	3	4.17
<b>Σύνολο</b>	<b>72</b>	

**Πίνακας 5: Περιοχή διαμονής πασχόντων στο δείγμα**

Ομάδα	Φύλο	Μέση ηλικία±Τ.Α.
Παρέμβασης	Άνδρες (n=24)	61,63±11,3
Παρέμβασης	Γυναίκες (n=12)	56,67±15,1
Ελέγχου	Άνδρες (n=28)	61,04±14,1
Ελέγχου	Γυναίκες (n=8)	70,25±11,3
Σύνολο	(n=72)	61,53±13,5

Πίνακας 6: Κατανομή ηλικίας (Μέση ±Τ.Απόκλιση) ανά φύλο

Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 52 άνδρες και 20 γυναίκες με το νεαρότερο ηλικιακά άτομο να είναι 32 χρόνων και το μεγαλύτερο 93 χρόνων. Η μέση ηλικία και για τις 2 ομάδες ήταν 61,53 και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ηλικία των ατόμων και των δύο ομάδων [  $t(70) = 0,975, p = 0,333$ ]. Στον πίνακα 6 περιγράφονται οι λεπτομέρειες κατανομής ηλικίας ανά φύλο.



Διάγραμμα 3: Επίπεδο εκπαίδευσης πασχόντων

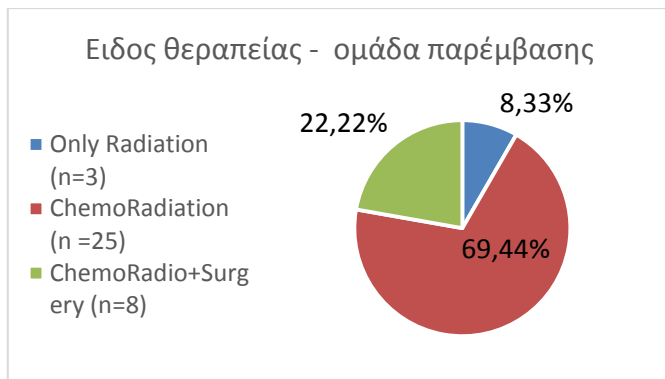
Στο Διάγραμμα 3, φαίνεται το επίπεδο εκπαίδευσης όλων των συμμετεχόντων. Το μεγαλύτερο ποσοστό (34.72%), έτυχε πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης ενώ η δεύτερη μεγαλύτερη ομάδα πασχόντων που αφορούσε στο επίπεδο εκπαίδευσης, αποτέλεσαν τα άτομα με δευτεροβάθμια εκπαίδευση, με ποσοστό 31.94% του συνολικού δείγματος. Επιπλέον, τόσο τα άτομα χωρίς εκπαίδευση (15.28%) όσο και πτυχιούχοι (16.67%) κυμάνθηκαν στα ίδια ποσοστά. Ένας μόνο πάσχοντας (1.39%) είχε μεταπτυχιακή εκπαίδευση.

Από το γενικό σύνολο (72), οι 66 πάσχοντες έλαβαν ακτινοθεραπεία για πρώτη φορά, ενώ μόνο 6 πάσχοντες είχαν λάβει ακτινοθεραπεία για οποιονδήποτε λόγο παλαιότερα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι όλοι οι πάσχοντες είχαν διαγνωστεί την ίδια χρονική περίοδο και για όλους προγραμματίστηκε η ακτινοθεραπεία λίγες εβδομάδες μετά τη διάγνωση της κακοήθειας (Πίνακας 7).

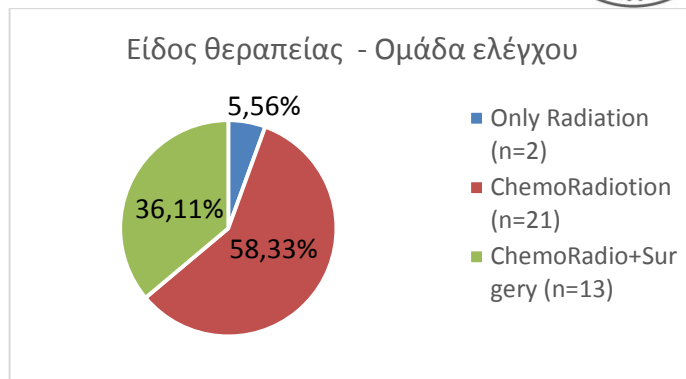
Το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων, δεν παρουσίασε στοματοβλεννογονίτιδα ή ξηροστομία στο παρελθόν, λόγω προηγηθείσας ακτινοθεραπείας, άλλων παθολογικών καταστάσεων ή λόγω φαρμακευτικής αγωγής. Από τους 6 πάσχοντες που έτυχαν ακτινοθεραπείας στο παρελθόν, οι 5 εμφάνισαν στοματοβλεννογονίτιδα και ένας μόνο πάσχοντας ξηροστομία (Πίνακας 7).

		Στοματοβλεννογονίτιδα στο παρελθόν		Ξηροστομία στο παρελθόν	
		<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>
πρώτη φορά ακτινοθεραπείας	Ναι (n=66)	1	65	2	64
	Όχι (n=6)	4	2	1	5
		<b>5</b>	<b>67</b>	<b>3</b>	<b>69</b>

Πίνακας 7: Ιστορικό Στοματοβλεννογονίτιδας και Ξηροστομίας



Διάγραμμα 4: Είδος θεραπείας στην ομάδα Παρέμβασης



Διάγραμμα 5: Είδος θεραπείας στην ομάδα Ελέγχου

Στα Διάγραμμα 4 και Διάγραμμα 5, διαφαίνεται το είδος θεραπείας που έχουν λάβει οι πάσχοντες και των δύο ομάδων. Το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων (με κόκκινο χρώμα) έχουν λάβει ακτινοχημειοθεραπεία (n=25 στην ομάδα παρέμβασης και n=21 στην ομάδα ελέγχου). Σημειώνεται ότι, όλοι οι πάσχοντες που συμμετείχαν στη συγκεκριμένη έρευνα, λάμβαναν συγκεκριμένο χημικοθεραπευτικό φάρμακο (σισπλατίνη). Επιπλέον, μικρότερη ομάδα πασχόντων (n=13 παρέμβαση και n=8 ελέγχου) εκτός από την ακτινοχημειοθεραπεία έτυχε και χειρουργικής επέμβασης ενώ 5 άτομα έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία.

Όσον αφορά στη δόση ακτινοβολίας, όπως αυτή διαφαίνεται στον Πίνακα 8, συνολικά οι πάσχοντες έλαβαν κατά μέσο όρο 57,44 Gy κατά το διάστημα της ακτινοθεραπείας τους. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε σχέση με τη δόση ακτινοβολίας [ $t(70)=-0,708$   $p = 0.481$ ].

Δόση Ακτινοβολίας				
Ομάδα	N	Μέσος όρος	Μεσαία παρατήρηση	Τυπική απόκλιση
Παρέμβασης	36	56,83	57	7,39
Ελέγχου	36	58,06	60	7,26
Σύνολο	72	57,44	60	7,30

Πίνακας 8: Δόση ακτινοβολίας στην ομάδα Ελέγχου και Παρέμβασης

## 8.2 Αντικειμενική αξιολόγηση στοματικής κοιλότητας και σωματικού βάρους

Η αντικειμενική αξιολόγηση περιελάμβανε συνολικά 7 εβδομαδιαίες μετρήσεις και για τις δύο ομάδες οι οποίες αφορούσαν στον έλεγχο ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα, καθώς επίσης και στην αξιολόγηση του σωματικού βάρους. Για την αντικειμενική αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας που αξιολογεί τη στοματοβλεννογονίτιδα χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), ενώ για την ξηροστομία χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα η οποία αναπτύχθηκε από το NCI (National Cancer Institute). Η αξιολόγηση του σωματικού βάρους γινόταν με συγκεκριμένη ζυγαριά η οποία ήταν τοποθετημένη σε σταθερό χώρο στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσηλευτηρίου. Οι 2 ομάδες κατά την περίοδο της έναρξης της παρέμβασης ήταν ισοδύναμες όσον αφορά το μέσο βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας [ $t(70)=0,898, p=0,372$ ], ξηροστομίας [ $t(70)=-1,18, p=0,242$ ], και βάρους [ $t(70)=-0,898, p=0,372$ ].

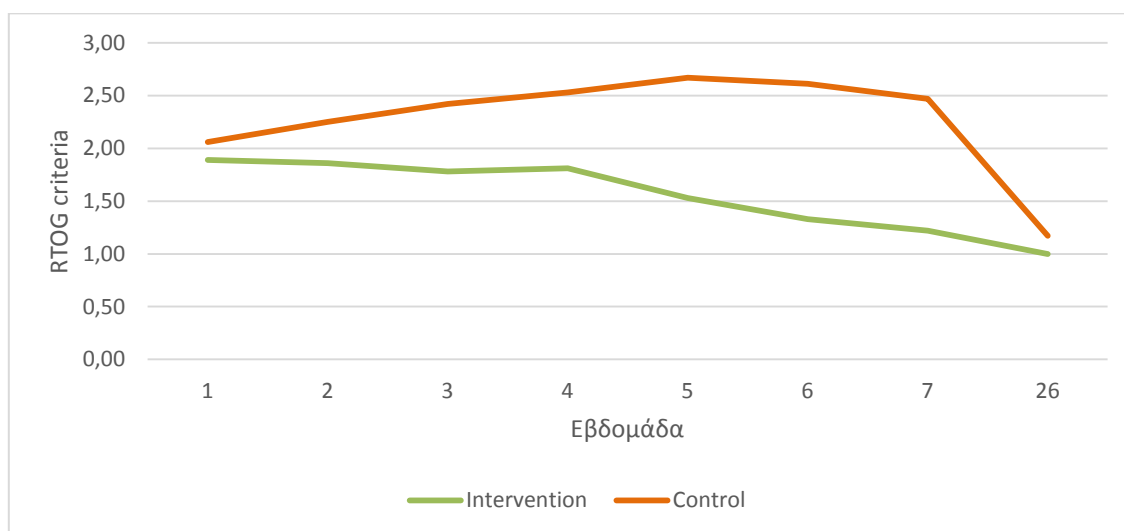
### 8.2.1 Αντικειμενική αξιολόγηση της Στοματοβλεννογονίτιδας

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αντικειμενική αξιολόγηση της Στοματοβλεννογονίτιδας, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Split Plot ANOVA (επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA) με 7 παράγοντες (εβδομάδες), εκτός την επαναξιολόγηση της 26ης εβδομάδας, με σταθερό παράγοντα (between subjects) την ομαδοποίηση Έλεγχος vs Παρέμβασης. Ο έλεγχος σφαιρικότητας απέτυχε (Mauchly's  $W(20)=0,239$   $p<0,0001$ ) και η στατιστική σημαντικότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση της διόρθωσης Huynh-Feldt, όπου καταδεικνύεται η σημαντική διαφορά ( $F=11,064$ ,  $p<0,00001$ ), (Wilks  $\lambda=0,72$   $\eta^2=0,28$   $p=0,002$ ) μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου όσο αφορά στο μέσο όρο της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας στις 7 εβδομαδιαίες μετρήσεις.

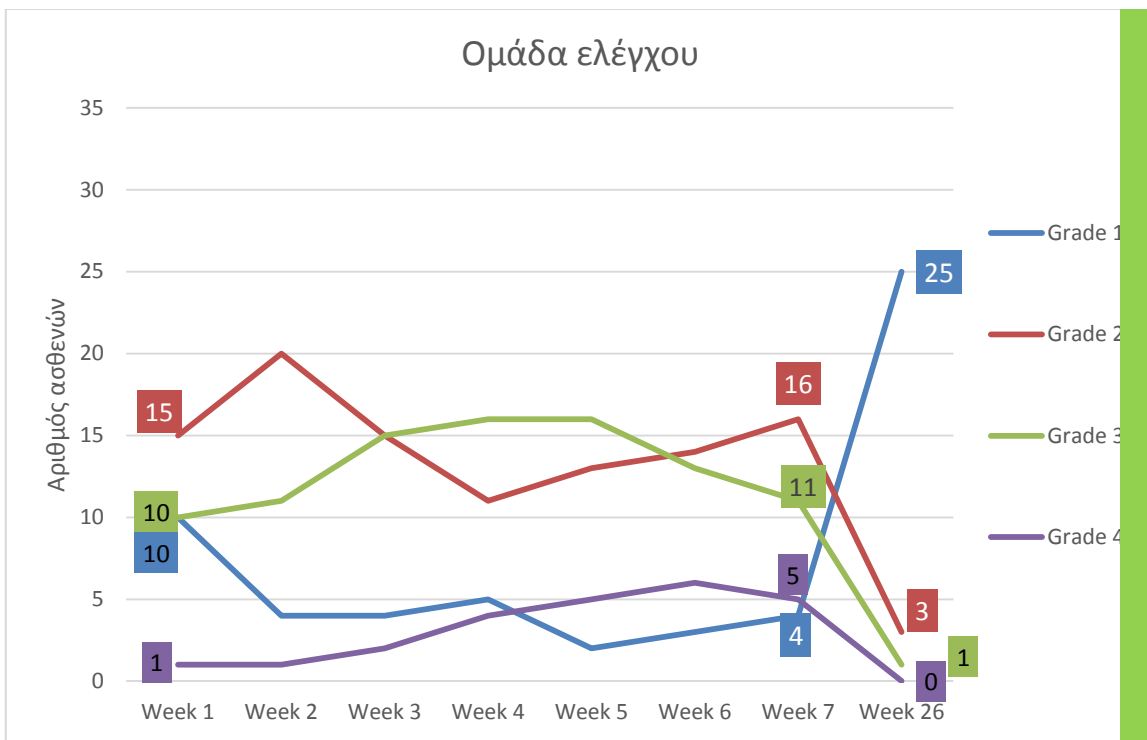
Συγκεκριμένα, η μέση βαθμολογία σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας στην ομάδα παρέμβασης από  $1,89\pm 0,7$  μειώνεται στο  $1,22, \pm 0,6$  (Cohen's  $d=0,70$ ), ενώ η μέση στοματοβλεννογονίτιδα στην ομάδα ελέγχου αυξάνεται από  $2,06\pm 0,8$  σε  $2,47\pm 0,9$  (Cohen's  $d=0,34$ ).

Επιπλέον, έγινε προσπάθεια για να εξακριβωθεί η τάση του μέσου όρου στοματοβλεννογονίτιδας στην πορεία των 7 εβδομάδων, και για τις δύο ομάδες, με τη χρήση πολυωνμικής ανάλυσης. Μέσα από τη συγκεκριμένη ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι, υπάρχει και στις δύο ομάδες σημαντική γραμμική επίδραση.

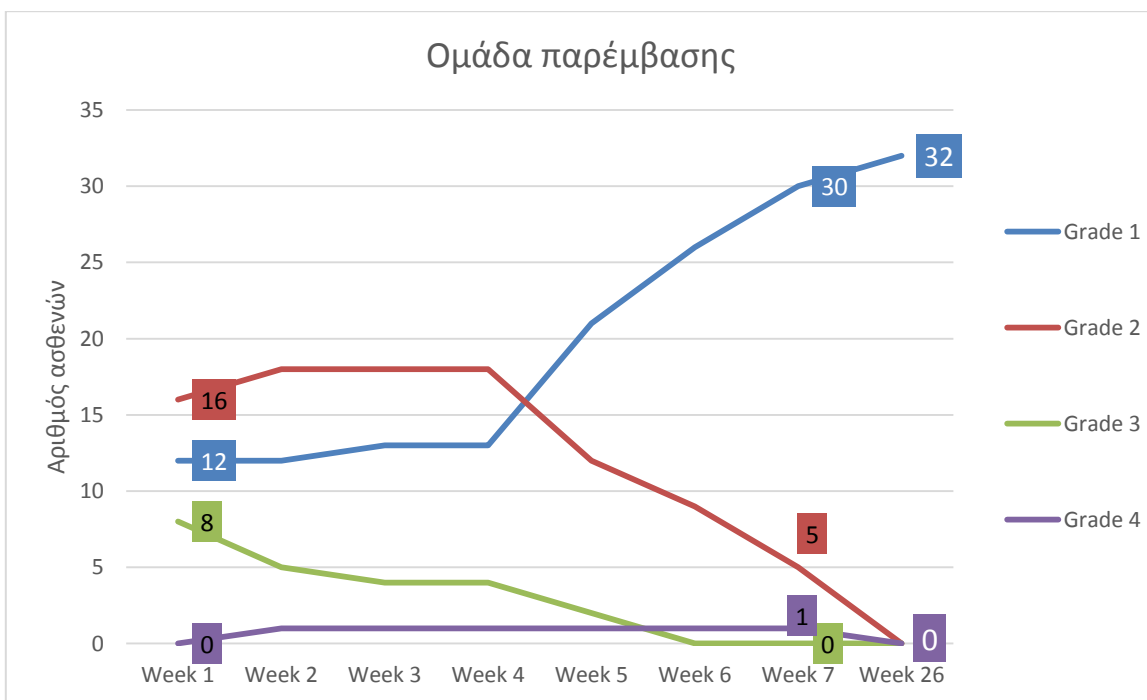
Συμπερασματικά, διαπιστώνεται ότι η στοματοβλεννογονίτιδα αυξάνεται γραμμικά με την πάροδο του χρόνου για την ομάδα ελέγχου (έως 5 εβδομάδες, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 6), και συνάμα παρατηρείται τετραμερής καμπύλη (quadratic component) το οποίο ενισχύει το γεγονός ότι, μετά την 5<sup>η</sup> εβδομάδα, αρχίζει μια σταθεροποίηση του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας. Την 26<sup>η</sup> εβδομάδα παρατηρείται υποχώρηση των συμπτωμάτων. Το αντίθετο ισχύει για την ομάδα παρέμβασης, όπου ο βαθμός στοματοβλεννογονίτιδας σταθεροποιήθηκε για τις πρώτες 4 εβδομάδες, και στη συνέχεια μειώθηκε με γραμμικό τρόπο (Διάγραμμα 6).



Διάγραμμα 6: Μέσος βαθμός στοματοβλεννογονίτιδας ανά εβδομαδιαία αξιολόγηση



Διάγραμμα 7: Κατανομή στον χρόνο, του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας των πασχόντων της ομάδας Ελέγχου



Διάγραμμα 8: Κατανομή στο χρόνο, του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας των πασχόντων της ομάδας Παρέμβασης

Στο Διάγραμμα 7 και στο Διάγραμμα 8 παρουσιάζονται με λεπτομέρεια οι αριθμοί των πασχόντων που βιώνουν κάθε βαθμού στοματοβλεννογονίτιδα κατά το διάστημα των 7 αξιολογήσεων. Στην ομάδα ελέγχου παρατηρούνται 10 ασθενείς με 1<sup>ο</sup> βαθμού στοματοβλεννογονίτιδα την 1<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ την 7<sup>η</sup> εβδομάδα υπάρχουν 4. Οι επικρατέστεροι βαθμοί για την ομάδα ελέγχου είναι ο 2<sup>ος</sup> και ο 3<sup>ος</sup>. Αντίθετα, στην ομάδα Παρέμβασης ο αριθμός των πασχόντων με 1<sup>ο</sup> βαθμού στοματοβλεννογονίτιδα αυξάνεται από 12 πάσχοντες κατά την 1<sup>η</sup> εβδομάδα σε 30 πάσχοντες κατά την 7<sup>η</sup> εβδομάδα. Για την ομάδα παρέμβασης, οι επικρατέστεροι βαθμοί στοματοβλεννογονίτιδας είναι 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup>.

### 3<sup>ος</sup> και 4<sup>ος</sup> Βαθμός στοματοβλεννογονίτιδας

Για να εκτιμηθεί η επίδραση του μελιού που αφορά στην πιο σοβαρή μορφή στοματοβλεννογονίτιδας (3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> βαθμού), αξιολογήθηκε η παρουσία της, σε όλο το δείγμα καθ' όλη την διάρκεια των αξιολογήσεων. Κατά την πρώτη εβδομάδα (πριν από την παρέμβαση) ο βαθμός 3&4 στοματοβλεννογονίτιδας παρουσιάστηκε σε 8 πάσχοντες (**22,22%**) στην ομάδα παρέμβασης και σε **11** πάσχοντες (**30,56%**) στην ομάδα ελέγχου (Fisher's exact test  $p=0,422$ ) (Πίνακας 9).

Η συνδυασμένη παρουσία στοματοβλεννογονίτιδας βαθμού 3 και 4 στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε σε 1 ασθενή (2,78%) κατά την εβδομάδα 7 (Cohran's Q = 15,6  $p = 0,01$ ) ενώ στην ομάδα ελέγχου η συνδυασμένη παρουσία του βαθμού 3 & 4 αυξήθηκε σε 16 πάσχοντες (44,44%) (Cohran'Q 15,44  $p = 0.017$ ). Στον πίνακα 9, διαφαίνονται αναλυτικά ανά εβδομάδα, τα άτομα που παρουσίαζαν στοματοβλεννογονίτιδα 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> βαθμού σε κάθε ομάδα.



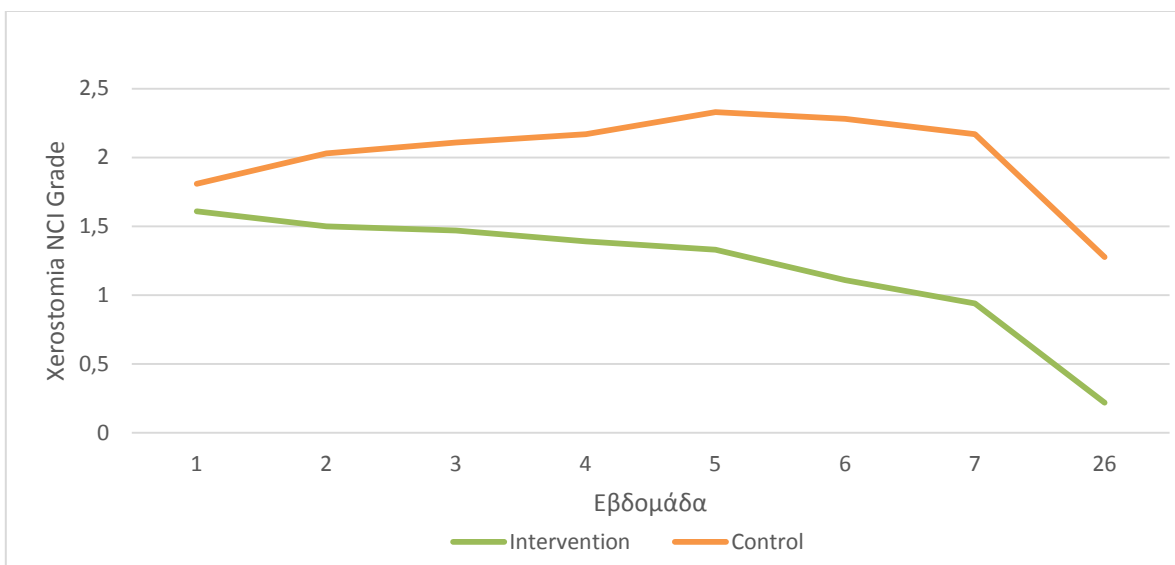
Εβδομάδα	Ομάδα παρέμβασης (n=36)	Ομάδα ελέγχου (n=36)
1	8(22,22%)	11 (30,56%)
2	6(16,66%)	12 (33,33%)
3	5(13,88%)	14 (47,22%)
4	5(13,88%)	20 (55,56%)
5	3 (8,33%)	21 (58,33%)
6	1 (2,78%)	19 (52,78%)
7	1 (2,78%)	16 (44,44%)

Πίνακας 9: Συνδιασμένη συχνότητα 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού στοματοβλενογονιτίδας

## 8.2.2 Αντικειμενική αξιολόγηση της Ξηροστομίας

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Split Plot ANOVA (επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA) με 7 παράγοντες (εβδομάδες), εκτός την επαναξιολόγηση της 26ης εβδομάδας με σταθερό παράγοντα (between subjects) την ομαδοποίηση Έλεγχος vs Παρέμβαση. Ο έλεγχος σφαιρικότητας απέτυχε (Mauchly's  $W(20)=0,128$   $p<0,0001$ ), και ακολούθησε η αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας με τη χρήση της διόρθωσης Huynh-Feldt. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά (αλληλεπίδραση) ( $F=9,06$   $p<0,00001$ ) (Wilks  $\lambda=0,73$   $\eta^2=0,27$   $p=0.002$ ) μεταξύ τη ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου και τον εβδομαδιαίο μέσο όρο σοβαρότητας του βαθμού ξηροστομίας.

Ο μέσος βαθμός ξηροστομίας κατά το διάστημα των μετρήσεων των 7 εβδομάδων διαφοροποιείται μεταξύ των δύο ομάδων. Το Διάγραμμα 9, καταδεικνύει την ανοδική τάση (υψηλότερη συμπτωματολογία) του μέσου όρου του βαθμού ξηροστομίας για την ομάδα ελέγχου, και μια πτωτική τάση (χαμηλότερη συμπτωματολογία) στην ομάδα παρέμβασης.



**Διάγραμμα 9: Μέσος βαθμός ξηροστομίας ανά εβδομαδιαία αξιολόγηση**

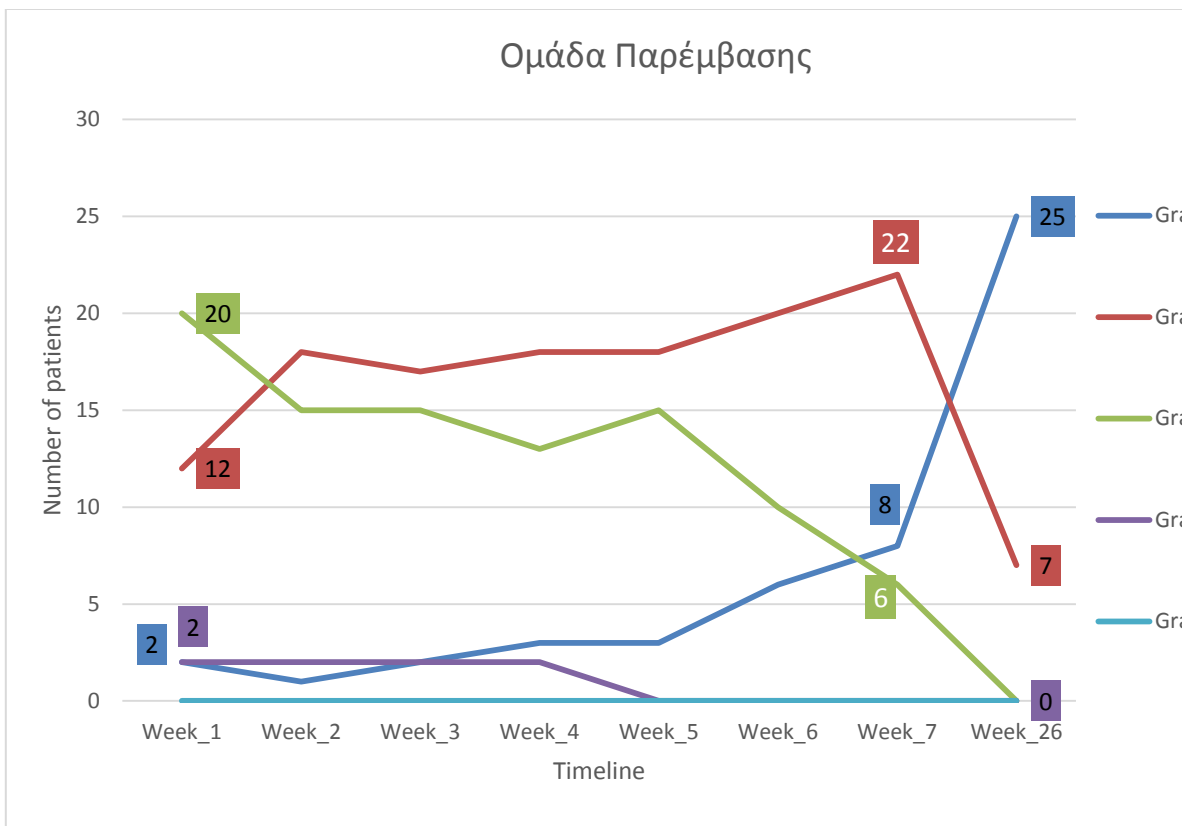
Συγκεκριμένα, ο μέσος βαθμός ξηροστομίας στην ομάδα παρέμβασης, αρχίζει από  $1,61 \pm 0,7$  την εβδομάδα 1 (πριν την παρέμβαση) και μειώνεται σε  $0,94 \pm 0,6$  την εβδομάδα 7 (Cohen's  $d=0.72$ ). Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου ο μέσος όρος του βαθμού ξηροστομίας αυξάνεται από  $1,81 \pm 0,7$  (εβδομάδα 1) σε  $2,17 \pm 0,9$ , την 7 εβδομάδα (Cohen's  $d=0.32$ ). (Διάγραμμα 9).

Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί τόσο γραμμική, όσο και καμπυλωτή επίδραση για το μέσο όρο βαθμού ξηροστομίας στη ομάδα ελέγχου όπου η συμπτωματολογία επιδεινώνεται γραμμικά με την πάροδο του χρόνου μέχρι την εβδομάδα 5, ενώ στη συνέχεια, τα επίπεδα μειώνονται ελαφρώς μέχρι την εβδομάδα 7.

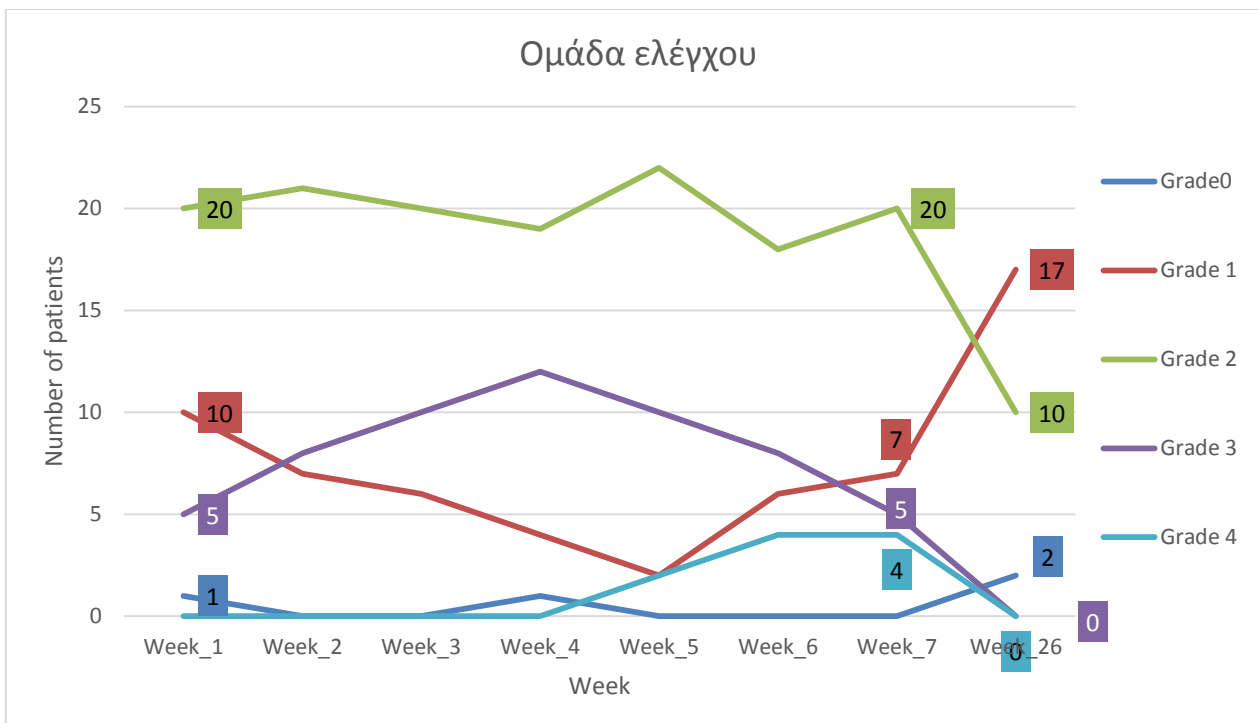
Αντίθετα, η πορεία βαθμού ξηροστομίας στην ομάδα παρέμβασης χαρακτηρίζεται από μια γραμμική επίδραση και όπως διαφαίνεται αναλυτικά στο Διάγραμμα 9, μέσος βαθμός ξηροστομίας μειώνεται με γραμμική πορεία, καθ'όλη τη διάρκεια των μετρήσεων από τη εβδομάδα 1 μέχρι την εβδομάδα 7. Ο μέσος βαθμός ξηροστομίας την εβδομάδα 26 στην ομάδα παρέμβασης ( $0,22 \pm 0,4$ ) είναι σημαντικά μικρότερος από το μέσο βαθμό ξηροστομίας στην ομάδα ελέγχου ( $1,28 \pm 0,6$ ) ( $t(59)=-8,107$   $p<0,00001$ ) (Πίνακας 10).

Εβδομάδα	Παρέμβαση		Ελέγχου		Levene's Test		t-test for Equality of Means		
	Mean	SD	Mean	SD	F	p value	t	df	p value
1	1.61	0.7	1.81	0.7	0.17	0.681	-1.18	70	0.242
2	1.5	0.7	2.03	0.7	2.62	0.11	-3.422	70	0.001
3	1.47	0.7	2.11	0.7	1.627	0.206	-3.976	70	0.0002
4	1.39	0.7	2.17	0.7	0.42	0.519	-4.505	70	<0,0002
5	1.33	0.6	2.33	0.7	0,008	1	-6.481	70	<0,0002
6	1.11	0.7	2.28	0.9	3.432	0.068	-6.332	70	<0,0002
7	0.94	0.6	2.17	0.9	3.048	0.085	-6.785	70	<0,0002
26	0.22	0.4	1.28	0.6	5.196	0.026	-8.107	59	<0,0002

Πίνακας 10: Σύγκριση ομάδας Ελέγχου και Παρέμβασης στο μέσο βαθμό ξηροστομίας σε κάθε εβδομαδιαία μέτρηση



Διάγραμμα 10: Κατανομή στον χρόνο, του βαθμού ξηροστομίας των πασχόντων της ομάδας Παρέμβασης



Διάγραμμα 11: Κατανομή στον χρόνο, του βαθμού ξηροστομίας των πασχόντων της ομάδας Ελέγχου

Στα Διάγραμμα 10 Διάγραμμα 11 παρουσιάζεται η συχνότητα των 5 βαθμών ξηροστομίας, σε κάθε εβδομαδιαία αξιολόγηση. Στην ομάδα Ελέγχου δεν υπάρχουν καθόλου πάσχοντες χωρίς ξηροστομία την 1<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ την 7<sup>η</sup> εβδομάδα παρατηρήθηκαν μόνο 2. Αντίστοιχα στην ομάδα Παρέμβασης ο αριθμός των πασχόντων χωρίς ξηροστομία, ανεβαίνει από 2 την 1<sup>η</sup> εβδομάδα σε 25 άτομα την 7<sup>η</sup> εβδομάδα.

### Ξηροστομία 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> Βαθμού

Με τον ίδιο τρόπο ανάλυσης του ποσοστού των πασχόντων με τη σοβαρότερη μορφή στοματοβλεννογονίτιδας, έχει πραγματοποιηθεί και για τη συμπτωματολογία της ξηροστομίας. Στον Πίνακα 11, διαφαίνεται ο αριθμός των πασχόντων ανά εβδομάδα και στις δύο ομάδες, που ανέπτυξαν ξηροστομία 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού. Συνολικά, πριν την παρέμβαση (εβδομάδα 1), υπήρξαν 2 πάσχοντες (5,6%) με 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> βαθμό ξηροστομίας στην ομάδα παρέμβασης, και 5 πάσχοντες (13,9%) στην ομάδα ελέγχου (Fisher's exact test  $p=0,43$ ).

Επιπλέον, μελετήθηκε η πορεία της εμφάνισης 3<sup>ου</sup> & 4<sup>ου</sup> βαθμού ξηροστομίας (συνδυασμένη εμφάνιση) στην κάθε ομάδα. Η στατιστική ανάλυση δεν κατάφερε να εντοπίσει μείωση ή αύξηση του συνδυασμένου ποσοστού εμφάνισης 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού κατά την περίοδο των 7 εβδομάδων (Cohran's  $Q=8$ ,  $p=0,238$  για ομάδα Παρέμβασης,  $Q=9,25$   $p=0,16$  για ομάδα ελέγχου).

Παρ' όλα αυτά ξεκινώντας από την 3<sup>η</sup> εβδομάδα, το ποσοστό εμφάνισης ξηροστομίας 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού, είναι στατιστικά σημαντικό μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου με την ομάδα έλεγχου να παρουσιάζει υψηλότερη επικράτηση (Πίνακας 11). Αυτό, παρατηρείται πιθανώς επειδή η στατιστικά ασήμαντη διαφορά μέσα από την πάροδο του χρόνου στην ομάδα ελέγχου, είναι συσσωρευμένη έτσι ώστε να είναι ορατή η διαφορά μεταξύ των ομάδων ξεκινώντας από την 3η εβδομάδα και έπειτα. Συγκεκριμένα, με την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, (εβδομάδα 7), δεν αξιολογήθηκε κανένας πάσχοντας με ξηροστομίας 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού (0%) στην ομάδα παρέμβασης, ενώ αξιολογήθηκαν 9 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου, (25%) δηλαδή το  $\frac{1}{4}$  του συνόλου της συγκεκριμένης ομάδας (Fisher's Exact test,  $p<0,003$ ).

Την 26<sup>η</sup> εβδομάδα (κατά το διάστημα του επανέλεγχου), κανένας πάσχοντας στην ομάδα παρέμβασης δεν εμφάνισε βαθμό ξηροστομίας 2<sup>ου</sup>, 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> (G1- n=5 πάσχοντες 69,4%, G2 -n=7 19,4%, n=4-11,2% ποσοστό θνησιμότητας), ενώ στην ομάδα ελέγχου όσον αφορά το 1<sup>ο</sup> βαθμό ξηροστομίας, υπήρχαν 2 πάσχοντες (5,6%), 17 πάσχοντες (47,2%) με ξηροστομία 2<sup>ου</sup> βαθμού, 10 πάσχοντες (27,8%) παρουσίασαν ξηροστομία 3<sup>ου</sup> βαθμού, ενώ κανένας πάσχοντας δεν παρουσίασε ξηροστομία 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού. Αξιοσημειωτή είναι η θνησιμότητα για την ομάδα ελέγχου μετά την αξιολόγηση των 7 μετρήσεων, που ήταν 7 πάσχοντες (19,4%).

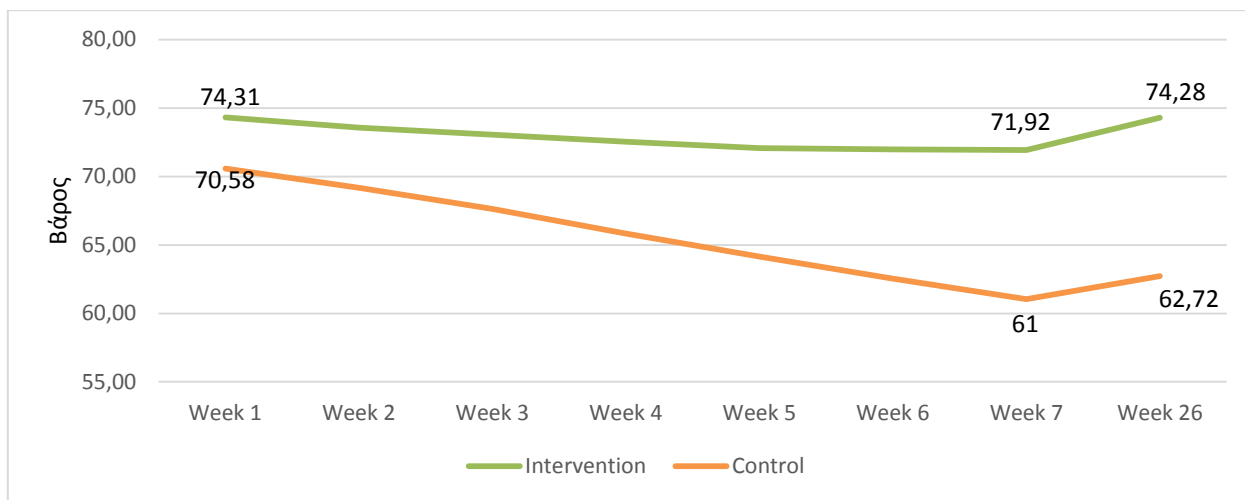
Εβδομάδα	Παρέμβασης (n=36)	Ελέγχου (n=36)	p-value
1	2(5,6%)	5(13,9%)	0.4290
2	2(5,6%)	8(22,2%)	0.0850
3	2(5,6%)	10(27,8%)	0.0240
4	2(5,6%)	12(33,3%)	0.0059
5	0(0%)	12(33,3%)	0.0002
6	0(0%)	12(33,3%)	0.0002
7	0(0%)	9(25%)	0.0022

Πίνακας 11: Συνδυασμένη συχνότητα 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού ξηροστομίας

### 8.2.3 Αξιολόγηση του σωματικού Βάρους

Με τη χρήση Split Plot ANOVA (επαναλαμβανόμενες μετρήσεις) με 7 παράγοντες (εβδομάδες), καθώς και την ανάλυση σφαιρικότητας (Mauchly's  $W(20)=0,006$   $p<0,0001$ ) η οποία και σ' αυτή την περίπτωση απέτυχε, η χρήση της διόρθωσης Huynh-Feldt παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $F=36,09$ ,  $p<0,00001$  Wilks  $\lambda=0,52$   $\eta^2=0,48$   $p<0,001$ ) (Πίνακας 13), μεταξύ του μέσου βάρους στην ομάδα παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου κατά την αξιολόγηση του σωματικού βάρους (Διάγραμμα 12). Η πρώτη αξιολόγηση η οποία πραγματοποιήθηκε πριν την παρέμβαση (1<sup>η</sup> εβδομάδα), δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μέσου βάρους της ομάδας ελέγχου  $74,3\pm 14,6$ ) και ομάδας παρέμβασης ( $70,6\pm 13,06$ ) [ $t(70)=-0,898, p=0,372$ ].

Το μέσο βάρος των πασχόντων διαμέσου των εβδομαδιαίων μετρήσεων διαφέρει στις δύο ομάδες. Το Διάγραμμα 12 καταδεικνύει την πτωτική τάση του μέσου βάρους για την ομάδα παρέμβασης, αλλά και την επιπλέον απότομη πτωτική τάση στην ομάδα ελέγχου ( $F=36,09$   $p<0,0001$ ).



**Διάγραμμα 12: Μέσο σωματικό βάρος ανά εβδομαδιαία αξιολόγηση**

Όπως φαίνεται στον πίνακα 12, το μέσο βάρος στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε από  $74,3\pm 14,6\text{kg}$  σε  $71,9\pm 13,1\text{kg}$  (3,2% απώλεια κατά μέσο όρο) την εβδομάδα 7 (Cohen's  $d=0,65$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου από  $70,6\pm 14,4\text{ kg}$  σε  $61,03\pm 10,8\text{kg}$  (13,5% απώλεια κατά μέσο όρο) (Cohen's  $d=2,24$ ).

Εβδομάδα	Παρέμβασης		Ελέγχου		Levene's Test		t-test for Equality of Means		
	Μέσο βάρος	T. A	Μέσο βάρος	T. A	F	p	t	df	p
1	74.31	14.6	70.58	13.1	0.53	0.47	1.14	70	0.259
2	73.56	14.9	69.17	12.9	0.72	0.4	1.34	70	0.185
3	73.06	14.6	67.64	12.6	0.56	0.456	1.69	70	0.096
4	72.54	14.6	65.83	12.2	0.99	0.324	2.11	70	0.038
5	72.08	14.9	64.14	11.8	1.28	0.262	2.51	70	0.015
6	71.97	14.5	62.53	11.2	1.29	0.261	3.08	70	0.003
7	71.92	14.4	61.03	10.8	1.84	0.179	3.63	70	0.001
26	74.28	13.4	62.72	9.1	2.64	0.109	3.90	59	0.0002

Πίνακας 12: Μέσο βάρος στις εβδομαδιαίες μετρήσεις/ δοκιμασία t-test

Η πολυωνμική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί το είδος της επίδρασης σε κάθε ομάδα (Πίνακας 13, Μέρος Α), έδειξε την παρουσία σημαντικών στοιχείων γραμμικής επίδρασης ( $F=11,64$   $p=0,002$ ) και τετραμερής επίδρασης (quadratic effect) ( $F=9,29$   $p=0,004$ ) για την ομάδα παρέμβασης οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το μέσο βάρος μειώνεται γραμμικά με την πάροδο του χρόνου μέχρι την 5<sup>η</sup> εβδομάδα, όπως διαφαίνεται στο Διάγραμμα 12, και σταθεροποιείται μέχρι την 7<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας. Η ομάδα ελέγχου έδειξε μόνο γραμμική επίδραση ( $F=173,12$   $p<0,0001$ ), όπου το μέσο βάρος μειώθηκε γραμμικά καθ' όλη τη διάρκεια των 7 εβδομάδων.

Κατά την εβδομάδα 26, το μέσο βάρος για την ομάδα παρέμβασης ( $74,3\pm 13,4$ ) επιστρέφει στα επίπεδα της 1<sup>ης</sup> εβδομάδας ( $74,3\pm 14,6$ ) [ $(t(31))=0,468$   $p=0,643$ ], ενώ για την ομάδα ελέγχου παρουσιάζεται σημαντική μείωση του μέσου βάρους από την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ( $70,6\pm 13,1$ ) στην 26<sup>η</sup> εβδομάδα ( $62,7\pm 9,1$ ) [ $(t(28))=8,99$   $p<0,0001$ ].

Επιπλέον, ο Πίνακας 13 (Μέρος Α) παρουσιάζει την στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου βάρους των πασχόντων στις δύο ομάδες, η οποία εμφανίζεται μόνο μετά την 4<sup>η</sup> εβδομάδα αξιολόγησης και πιο συγκεκριμένα, όταν οι πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης καταφέρνουν να σταθεροποιήσουν το βάρος τους.



<b>ΜΕΡΟΣ Α: Αλληλεπίδραση διαμέσου του χρόνου</b>									
	Αλληλεπίδραση				Πολυωνομική επίδραση				
						Intervention		Control	
	Wilk's Λ (p value)	Partial Eta Square ( $\eta^2$ )	F	p -value	Effect	F	P - value	F	p -value
Ξηροστομία	0,73 (0,002)	0,27	9.06	<0.0001	Linear	27.86	<0.0001	3.83	0.058
					Quadratic	1.97	0.169	5.23	0.028
Στοματοβλεννογο νίτιδα	0,72 (0,002)	0,28	11.064	<0.0001	Linear	27.23	<0.0001	5.88	0.021
					Quadratic	3.89	0.057	8.54	0.006
Βάρος	0,52 (<0,001)	0,48	36.092	<0.0001	Linear	11.65	0.002	173.12	<0.0001
					Quadratic	9.30	0.004	0.07	0.798
<b>ΜΕΡΟΣ Β ANCOVA</b>									
	<b>F</b>	<b>p</b>	<b>Partial <math>\eta^2</math></b>		<b>F</b>	<b>p</b>	<b>Partial <math>\eta^2</math></b>		
Corrected Model	7,35	<0,001	0,248		6,61	0,001	0,228		
Intercept	0,73	0,395	0,011		1,21	0,277	0,018		
HN Stick Saliva-1 Μήνας	0,37	0,544	0,006		0,19	0,4	0,011		
Ηλικία	0,32	0,571	0,005		0,72	0,663	0,003		
Ακτινοβολία	1,018	0,317	0,015		0,001	0,992	0,001		
Ομαδοποίηση	13,9	<b>0,001</b>	0,152		7,77	<b>0,008</b>	0,103		
R <sup>2</sup> adj	0,214				0.194				
<u>Parallel Lines Assumption</u>									
Παρέμβαση*Stick y Saliva	p=0.79				p=0.547				
Παρέμβαση* Ηλικία	p=0.99				p=0.516				
Παρέμβαση*Ακτι νοβολία	p=0.33				p=0.857				

Πίνακας 13: Αλληλεπίδραση διαμέσου του χρόνου - ANCOVA

Μέρος Α: Αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδων και χρόνου (Huynh-Feldt correction) και πολυωνομική ανάλυση για το είδος της επίδρασης στην κάθε ομάδα.

Μέρος Β: Ανάλυση Συν διακύμανσης στον 1ο μήνα αξιολόγησης, για την επίδραση της ομαδοποίησης στην Ξηροστομία και Στοματοβλεννογονίτιδα με τον ταυτόχρονο έλεγχο για την ηλικία, δόση ακτινοβολίας και ποσότητα κολλώδης σάλιου.

Τέλος, αξιολογήθηκε η επίδραση της ομαδοποίησης (Παρέμβαση έναντι Ελέγχου) στη μέση βελτίωση (change scores) του βαθμού ξηροστομίας και στοματοβλενογονίτιδας από την 1η εβδομάδα αξιολόγησης μέχρι την 4η εβδομάδα. Οι εξαρτημένες μεταβλητές είναι η διαφορά (change scores) στην αξιολόγηση της ξηροστομίας από την 1η μέχρι την 4η εβδομάδα. Το ίδιο ισχύει και για την Στοματοβλενογονίτιδα. Παράλληλα, έγινε ταυτόχρονος έλεγχος (controlled for) για την ηλικία του πάσχοντος καθώς και τα επίπεδα του κολλώδους σάλιου (HN Sticky Saliva) που καταμετρήθηκε στην 4η εβδομάδα από το εργαλείο H&N 35.

Η ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) επιβεβαίωσε την επίδραση της ομαδοποίησης τόσο στην ξηροστομία ( $p=0.001$ ,  $\eta^2=0,152$ ) όσο και στην στοματοβλενογονίτιδα ( $p=0.008$   $\eta^2=0,103$ ). (Πίνακας 13-Μέρος Β) Η προϋπόθεση των παράλληλων γραμμών (ANCOVA parallel lines assumption) έχει ικανοποιηθεί τόσο στη ξηροστομία όσο και στη στοματοβλενογονίτιδα.

### **8.3 Ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς πασχόντων**

#### **8.3.1 Ερωτηματολόγιο QLQ C30 και QLQ H&N 35.**

Μέρος της αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των πασχόντων (QoL), αποτέλεσαν τα ερωτηματολόγια QLQ-C30 (γενικής ποιότητας ζωής) και το H&N35 (ειδικό ερωτηματολόγιο για τους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου).

Το QLQ C30 αποτελείται από 30 ερωτήσεις οι οποίες ομαδοποιούνται σε 15 παραμέτρους. Αυτές οι παράμετροι παρατίθενται στον πίνακα 14 και περιλαμβάνουν την ποιότητα ζωής, τη λειτουργικότητα καθώς και τη συμπτωματολογία.

#### **Πριν την έναρξη της παρέμβασης**

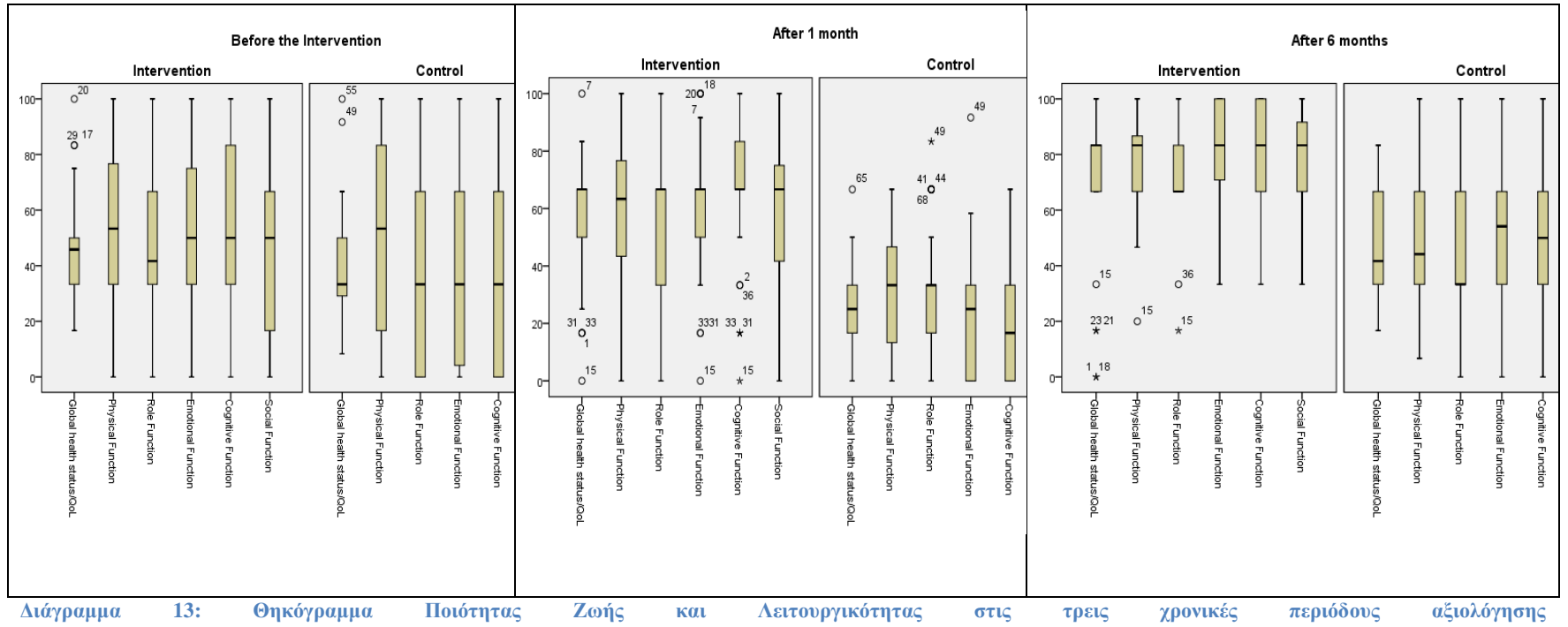
Πραγματοποιήθηκε μια σύγκριση των δύο ομάδων πριν την έναρξη της παρέμβασης η οποία κατέδειξε ισοδυναμία στις φυσικές λειτουργίες και τη συμπτωματολογία μεταξύ ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου (Πίνακας 14). Αυτό ισχύει για τη συντριπτική πλειοψηφία των παραμέτρων του QLQ-C30 που αξιολογήθηκαν και όλων των παραμέτρων του H&N35. Οι τομείς στους οποίους διαφάνηκε οριακή σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p \sim 0,05$ ) περιλαμβάνουν τη λειτουργία του ρόλου του ασθενούς και τη συναισθηματική κατάσταση του (Πίνακας 14).

Η μέση δόση ακτινοβολίας για την ομάδα παρέμβασης ( $57,83 \pm 7,4$ ) ήταν η ίδια με την ομάδα ελέγχου ( $58,06 \pm 7,4$ ) ( $t(70)=0,98$   $p=0,33$ ). Επιπρόσθετα όπως διαφάνηκε στην σύγκριση των δύο ομάδων στην παράγραφο 8.1, η μέση ηλικία των πασχόντων των δύο ομάδων δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά ( $p=0,33$ ). Τέλος, υπήρξε ισοδυναμία μεταξύ των πασχόντων των δύο ομάδων σχετικά με την χρήση αναλγητικών, των συμπληρωμάτων διατροφής και της ρινογαστρικής σίτισης πριν την έναρξη της παρέμβασης (Fishers exact  $p=1$ , two tailed).

Στο Διάγραμμα 13 (θηκογράμματα), φαίνεται η μέση γενική ποιότητα ζωής στις τρεις φάσεις αξιολόγησης, σε όλους τους ομαδοποιημένους τομείς του ερωτηματολογίου C30, που αφορούν στη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων. Παρατηρείται εύκολα η ισοδυναμία των ομάδων πριν την παρέμβαση, η βελτίωση των λειτουργικών παραμέτρων για την ομάδα παρέμβασης και η μείωση αντίστοιχα για την ομάδα ελέγχου κατά τη δεύτερη αξιολόγηση, και τέλος στους 6 μήνες παρατηρείται η βελτίωση και των 2 ομάδων.

		Ομάδα Παρέμβασης		Ομάδα Ελέγχου		Independent Samples t-test		
		Mean	SD	Mean	SD	t	df	p
QLQ C30	Γενική ποιότητα ζωής/QoL	43.98	19.78	39.35	20.08	0.985	70	0.328
	Φυσική λειτουργία	53.7	25.59	48.15	35.5	0.762	70	0.449
	Ρόλος	47.22	29.41	33.8	29.68	1.928	70	0.058
	Συναισθηματική κατάσταση	49.77	30.7	35.65	29.39	1.994	70	0.05
	Επικοινωνία	54.17	32.21	39.35	34.54	1.882	70	0.064
	Κοινωνική κατάσταση	49.07	32.84	37.96	32.02	1.453	70	0.151
	<b>Κόπωση</b>	60.8	31.03	66.36	30.11	-0.771	70	0.443
	<b>Ναυτία/ εμετός</b>	28.7	26.31	30.09	30.56	-0.207	70	0.837
	<b>Πόνος</b>	57.87	32.24	65.74	31.36	-1.05	70	0.297
	<b>Δύσπνοια</b>	46.3	34.07	55.56	35.63	-1.127	70	0.264
	<b>Αϋπνία</b>	56.48	33.64	66.67	33.81	-1.281	70	0.204
	<b>Απώλεια όρεξης</b>	53.7	33.12	57.41	37.04	-0.447	70	0.656
	<b>Δυσκοιλιότητα</b>	38.89	40.24	50	42.54	-1.139	70	0.259
	<b>Διάρροια</b>	9.26	23.38	16.67	30.34	-1.16	70	0.25
	<b>Οικονομικά ζητήματα</b>	55.56	34.73	60.19	37.22	-0.546	70	0.587
HN 35	HN πόνος	59.26	29.73	61.11	25.04	-0.286	70	0.776
	HN κατάποση	52.31	25.32	60.42	26.98	-1.314	70	0.193
	HN αισθήσεις	52.78	29.14	57.41	27.15	-0.697	70	0.488
	HN ομιλία	43.52	29.62	45.99	33.08	-0.334	70	0.74
	HN λήψη τροφής	56.71	26.79	57.18	31.51	-0.067	70	0.947
	HN κοινωνικές επαφές	43.33	29.23	45	31.93	-0.231	70	0.818
	HN Σεξουαλικότητα	52.15	36.45	55.73	38.01	-0.381	61	0.704
	HN Δόντια	48.57	36.46	49.07	35.17	-0.059	69	0.953
	HN Άνοιγμα στόματος	60.19	33.64	65.74	36.94	-0.667	70	0.507
	HN ξηρό στόμα	62.04	31.02	60.19	29.62	0.259	70	0.796
	HN κολλώδες σάλιο	65.74	30.33	66.67	30.86	-0.128	70	0.898
	HN βήχας	33.33	33.81	43.52	33.64	-1.281	70	0.204
	HN αίσθημα αρρώστου	56.48	34.57	71.3	31.02	-1.914	70	0.06
HN 35	<b>Πάσχοντες που χρησιμοποιούν:</b>							
	(NAI ή OXI)	#	%	#	%			Fishers p value
	Αναλγητικά	29	80.6%	29	80.6%			1
	Συμπληρώματα διατροφής	16	44.4%	16	44.4%			1
	Σωλήνας σίτισης	4	11.1%	4	11.1%			1
	<b>Σωματικό βάρος</b>							
	(NAI ή OXI)							
HN Απώλεια βάρους	26	72.2%	32	88.9%			0.135	
HN Αύξηση βάρους	2	5.6%	2	5.6%			1	

Πίνακας 14: Έλεγχος ισοδυναμίας ομάδων στην ποιότητα ζωής, λειτουργικούς παράγοντες και συμπτωματολογία



## Δεύτερη υποκειμενική αξιολόγηση

Μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου και διαφάνηκε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε όλες τις υποκλίμακες των ερωτηματολογίων QLQ-C30 και H&N35, οι οποίες παρουσιάζονται λεπτομερώς στον πίνακα 15.

Συγκεκριμένα, εμφανίζεται ένα υψηλότερο επίπεδο της γενικής ποιότητας ζωής και των λειτουργιών των ατόμων στην ομάδα παρέμβασης, ενώ αντίθετα στην ομάδα ελέγχου παρουσιάζεται υψηλός βαθμός συμπτωματολογίας και χαμηλότερο επίπεδο ποιότητας ζωής. Για παράδειγμα, η μέση σφαιρική ποιότητα της υγείας για την ομάδα παρέμβασης ( $m=55,09$ ) είναι διπλάσια απ' ό τι στην ομάδα ελέγχου ( $m=27,31$ ) ( $t(70)=6,19$   $p<0,0001$ ). Ο μέσος όρος των φυσικών λειτουργιών για την ομάδα παρέμβασης ( $m=58,52$ ) είναι υπερδιπλάσιος της ομάδας ελέγχου ( $m=27,04$ ) ( $t(70)=5,64$   $p<0,0001$ ).

Επίσης, η συμπτωματολογία που περιλαμβάνει το ερωτηματολόγιο H&N35 παρουσιάζει ισχυρή διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και του ομάδας ελέγχου. Κάποια παραδείγματα συμπτωματολογίας περιλαμβάνουν τον πόνο, ο οποίος για την ομάδα παρέμβασης ( $m=51,16$ ) είναι σημαντικά χαμηλότερος από την ομάδα ελέγχου ( $m=74,54$ ) ( $p<0,0001$ ), η κατάποση είναι σημαντικά ηπιότερη στην παρέμβαση ( $m=43,75$ ) από την ομάδα ελέγχου ( $m=69,91$ ) ( $p<0,0001$ ) καθώς και το κολλώδες σάλιο στην ομάδα παρέμβασης ( $m=48,15$ ) είναι σχεδόν κατά το ήμισυ σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου ( $m=84,26$ ). ( $p<0,0001$ ).

		Ομάδα παρέμβασης		Ομάδα ελέγχου		t-test for Equality of Means		
		Mean	SD	Mean	SD	t	df	p value
<b>QLQ - C30</b>	Γενική ποιότητας/QoL	55,09	21,0	27,31	16,9	6,187	70	<0,0001
	Φυσική λειτουργία	58,52	25,8	27,04	21,3	5,644	70	<0,0001
	Ρόλος	55,56	27,3	27,78	24,2	4,564	70	<0,0001
	Συναισθηματική κατάσταση	61,34	24,1	20,37	21,2	7,659	70	<0,0001
	Επικοινωνία	66,67	26,4	20,83	22,3	7,95	70	<0,0001
	Κοινωνική κατάσταση	60,19	26,8	20,83	24,0	6,558	70	<0,0001
	Κόπωση	50,93	26,3	82,41	17,3	-5,994	70	<0,0001
	Ναυτία/ εμετός	23,61	24,0	51,85	33,8	-4,09	70	<0,0001
	Πόνος	44,44	24,2	79,17	18,9	-6,786	70	<0,0001
	Δύσπνοια	44,44	30,9	71,30	26,6	-3,954	70	<0,0001
	Αϋπνία	43,52	28,5	78,70	25,4	-5,528	70	<0,0001
	Απώλεια όρεξης	43,52	28,5	75,00	30,2	-4,546	70	<0,0001
	Δυσκοιλιότητα	27,78	30,3	56,48	42,0	-3,322	70	0,001
	Διάρροια	12,96	27,9	30,56	39,3	-2,188	70	0,032
Οικονομικά προβλήματα	42,59	27,2	78,70	26,6	-5,699	70	<0,0001	
<b>HN - 35</b>	HN Πόνος	51,16	26,6	74,54	20,7	-4,16	70	<0,0001
	HN Κατάποση	43,75	21,9	69,91	22,6	-4,99	70	<0,0001
	HN Αισθήσεις	40,74	23,0	76,39	21,2	-6,83	70	<0,0001
	HN Ομιλία	35,19	19,6	56,48	24,8	-4,04	70	<0,0001
	HN Μάσηση	38,89	21,8	64,58	26,8	-4,46	70	<0,0001
	HN Κοινωνικές επαφές	32,22	26,8	56,85	26,5	-3,93	70	<0,0001
	HN Σεξουαλικότητα	47,85	30,0	71,88	26,6	-3,36	61	0,001
	HN Δόντια	37,96	31,0	73,15	33,6	-4,61	70	<0,0001
	HN Άνοιγμα στόματος	47,22	29,1	84,26	20,3	-6,26	70	<0,0001
	HN ξηρό στόμα	42,59	23,4	82,41	24,5	-7,05	70	<0,0001
	HN Κολλώδες σάλιο	48,15	24,5	84,26	21,8	-6,61	70	<0,0001
	HN βήχας	25,00	30,2	44,44	33,8	-2,57	70	0,012
	HN αίσθημα αρρώστου	45,37	28,9	83,33	28,2	-5,64	70	<0,0001

Πίνακας 15: Σύγκριση των ομάδων 1 μήνα μετά τη παρέμβαση-Ερωτηματολόγια QLQ -C30 και HN35

		Ομάδα Παρέμβασης		Ομάδα Ελέγχου		Fisher's Exact p value	
		Yes	%	Yes	%		
<b>1 μήνα μετά την ακτινοθεραπεία</b>	HN Λήψη Αναλγητικών	25	69,4%	35	97,22%	0,03	<b>S</b>
	HN Λήψη συμπληρωμάτων διατροφής	21	58,3%	25	69,44%	0,46	<b>NS</b>
	HN σωλήνας σίτισης	7	19,4%	5	13,89%	0,753	<b>NS</b>
	HN απώλεια βάρους	21	58,3%	32	88,89%	0,007	<b>S</b>
	HN αύξηση βάρους	7	19,4%	3	8,33%	0,307	<b>NS</b>
<b>6 μήνες μετά</b>	HN Λήψη Αναλγητικών	9	28,10%	27	93,10%	0,0000	<b>S</b>
	HN Λήψη συμπληρωμάτων διατροφής	2	6,30%	12	41,40%	0,002	<b>S</b>
	HN σωλήνας σίτισης	1	3,10%	2	6,90%	0,6	<b>NS</b>
	HN απώλεια βάρους	0	0,00%	19	65,50%	0,0000	<b>S</b>
	HN αύξηση βάρους	16	50,00%	2	6,90%	0,0000	<b>S</b>
Επισήμανση: Η αξιολόγηση κατά τον 1 μήνα -36 πάσχοντες							
Η αξιολόγηση στους 6 μήνες -29 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου και 32 στην ομάδα παρέμβασης							

Πίνακας 16: Σύγκριση των δύο ομάδων σε 1 & 6 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία- Ερωτηματολόγιο H&N35 Ερωτήσεις: ΝΑΙ ή ΟΧΙ

Στον Πίνακα 16, αναγράφονται κάποιοι παράμετροι που αξιολογήθηκαν από τους πάσχοντες με ΝΑΙ και ΟΧΙ και συνδέονται άμεσα με το στοματικό πόνο και το βάρος τους. Συγκεκριμένα, 1 μήνα μετά από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, 35 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου και 25 στην ομάδα παρέμβασης χρησιμοποίησαν αναλγητικά (Fisher's Exact p value  $p=0,03$ ). Έξι μήνες μετά από την παρέμβαση, 9 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης και 27 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου ( $p<0,00001$ ) δήλωσαν ότι λάμβαναν αναλγητικά.



Η χρήση των θρεπτικών συμπληρωμάτων έχει αυξηθεί ένα μήνα μετά την ακτινοθεραπεία εξίσου, τόσο στην ομάδα παρέμβασης (21), όσο και στην ομάδα ελέγχου (25) ( $p=0,46$ ). Η χρήση του σωλήνα σίτισης το ίδιο χρονικό διάστημα κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα μεταξύ των δύο ομάδων, με 7 πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου και 5 πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης ( $p=0,307$ ). Διαχρονική σύγκριση (Πριν, 1 μήνα, 6 μήνες) ομάδας ελέγχου και ομάδας παρέμβασης ως προς την ποιότητα ζωής, λειτουργικότητα και συμπτωματολογία.

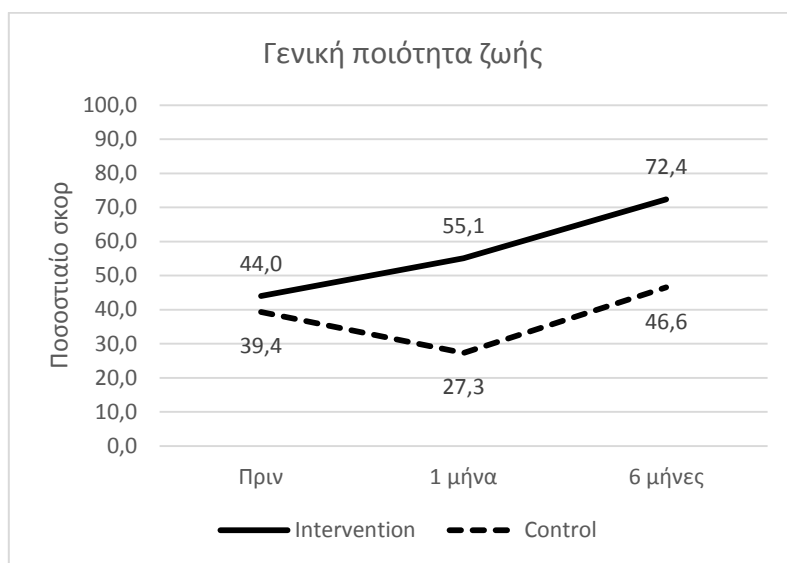
Η μέση ποιότητα ζωής και η μέση λειτουργικότητα στην ομάδα παρέμβασης είναι αυξημένη στον πρώτο μήνα μετά την ακτινοθεραπεία και ακόμα πιο αυξημένη στους 6 μήνες ενώ αντίστοιχα στην ομάδα ελέγχου παρατηρείται μια πτώση της μέσης ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας κατά τον 1<sup>ο</sup> μήνα και ακολούθως μια άνοδος μέχρι τους 6 μήνες.

Το αντίθετο ακριβώς συμβαίνει με την συμπτωματολογία που καταγράφει το H&N35. Η μέση συμπτωματολογία (πόνος, κατάποση, αισθήσεις, κ.τ.λ.) της ομάδας παρέμβασης είναι σαφώς μειωμένη στον 1<sup>ο</sup> μήνα και ακόμα πιο μειωμένη στους 6 μήνες. Το αντίθετο συμβαίνει στην ομάδα ελέγχου όπου η συμπτωματολογία είναι αυξημένη κατά τον 1<sup>ο</sup> μήνα ακολουθούμενη από μια πτώση στους 6 μήνες. Οι ακριβής μέσοι όροι των παραμέτρων ποιότητας ζωής, λειτουργικότητας και συμπτωματολογίας κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης, παρουσιάζονται στα Παράρτημα 5.6 και 5.7.

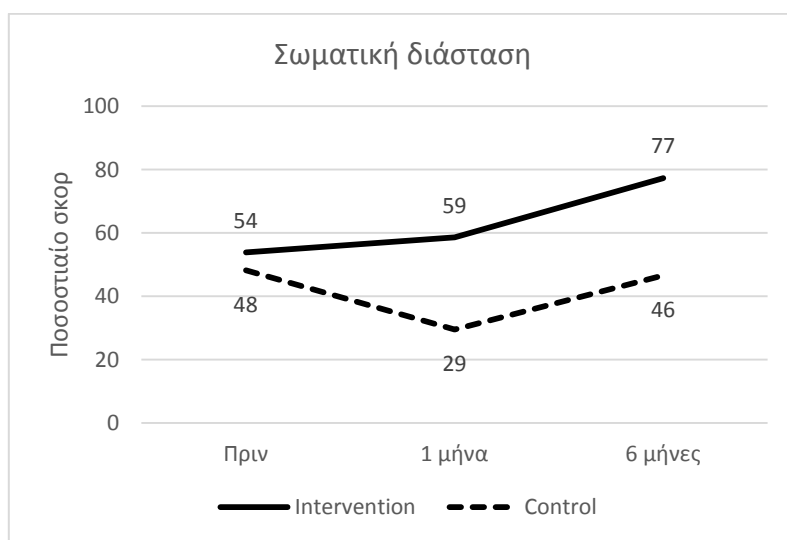
Χρησιμοποιώντας επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA με 3 παράγοντες (πριν από την Παρέμβαση, 1 μήνα μετά την ακτινοθεραπεία, 6 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία, διαφάνηκε ότι η πορεία του μέσης γενικής ποιότητας ζωής μεταξύ των δύο ομάδων ( $F = 6, 51 p < 0,002$ ) διαφέρει. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ομάδας που ανήκει το υποκείμενο (παρέμβασης και ελέγχου) διαμέσου του χρόνου, ήταν στατιστικά σημαντική σε όλες τις παραμέτρους φυσικών λειτουργιών και συμπτωματολογίας H&N (Πίνακας 17) με εξαίρεση τη λειτουργία του ρόλου των πασχόντων ( $F = 2,48 p = 0,088$ ).

Η διαφορά στη μέση ποιότητας ζωής των παραμέτρων λειτουργικότητας και της γενικής ποιότητας ζωής φαίνεται στους Πίνακες 6 και 7 στο Παράρτημα 5, όπου για την ομάδα παρέμβασης η λειτουργικότητα είτε προκαλεί σταθεροποίηση, είτε βελτίωση καθόλη την περίοδο των 6 μηνών μετά τη θεραπεία. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου διαφαίνεται μια καθοδική πορεία σχετικά με τη λειτουργικότητα των πασχόντων κατά τον πρώτο μήνα μετά την παρέμβαση με σταδιακή αύξηση της λειτουργικότητας τους κατά τον επανέλεγχο στους 6 μήνες.

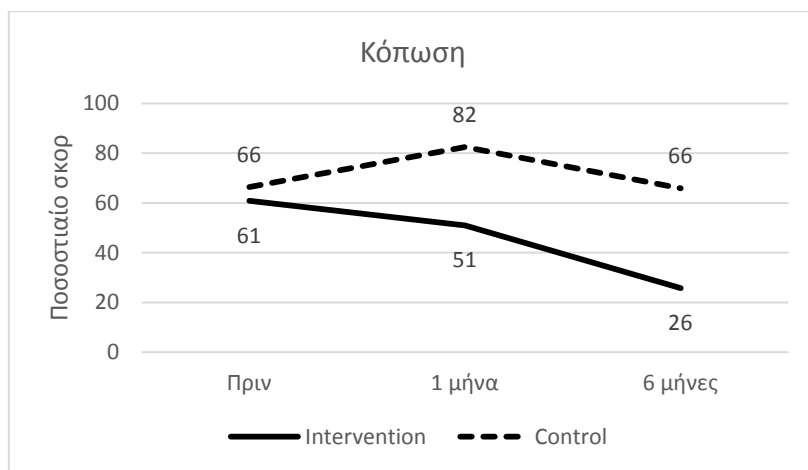
Η ίδια κατάσταση παρατηρείται για τα συμπτώματα τα οποία αξιολογούνται στο ερωτηματολόγιο H&N35 όπου η ομάδα παρέμβασης εμφανίζει μείωση της συμπτωματολογίας καθόλη τη διάρκεια της περιόδου έξι μηνών, ενώ η ομάδα ελέγχου δείχνει μία αύξηση της συμπτωματολογίας κατά την αξιολόγηση αυτοαναφοράς με την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας ενώ παρουσιάζεται σημαντική βελτίωση μετά από 6 μήνες.



Διάγραμμα 14: Γενική ποιότητα ζωής Πριν, 1 Μήνα και 6 Μήνες μετά την παρέμβαση



Διάγραμμα 15: Σωματική λειτουργία Πριν, 1 Μήνα και 6 Μήνες μετά την παρέμβαση



Διάγραμμα 16: Κόπωση Πριν 1 Μήνα και 6 Μήνες μετά την παρέμβαση

	F	p -value	
Γενική ποιότητας/QoL	6,51	0,002	
Φυσική λειτουργία	7,13	0,002	*
Ρόλος	2,48	0,088	
Συναισθηματική κατάσταση	6,27	0,003	
Επικοινωνία	6,33	0,002	
Κοινωνική κατάσταση	6,01	0,003	
Πόνος	6,82	0,002	*
Απώλεια όρεξης	11,43	<0,001	
HN Πόνος	7,24	0,001	*
HN Κατάποση	4,09	0,019	
HN Αισθήσεις	10,97	<0,001	*
HN Ομιλία	6,68	0,003	*
HN Μάσηση	9,70	<0,001	
HN Κοινωνικές επαφές	8,64	<0,001	
HN Σεξουαλικότητα	4,60	0,018	*
HN Δόντια	8,20	0,001	*
HN Άνοιγμα στόματος	6,95	0,003	*
HN Ξηρό στόμα	13,83	<0,001	*
HN Κολλώδες σάλιο	10,56	<0,001	*
HN βήχας	0,86	0,427	
HN αίσθημα αρρώστου	4,11	0,019	

Πίνακας 17: Αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδων παρέμβασης και ελέγχου στο χρόνο (QLQC30) και (H&N35) (προ, 1 μήνα μετά και 6 μήνες)-Split plot ANOVA

### 8.3.2 Ερωτηματολόγιο ξηροστομίας

Το ΧQ αποτελείται από τρία μέρη (παράρτημα 4.5) και και όλες οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που περιέχουν 4 (Συμπτώματα) , 5 (Ποιότητα ζωής) και 10 (VAS Γενικής άνεσης) σημεία. Μέσα από την παρούσα έρευνα το ερωτηματολόγιο ξηροστομίας φαίνεται να έχει καλή αξιοπιστία σε κάθε χρονική στιγμή δηλαδή και στις τρεις διαφορετικές περιόδους που έχει συμπληρωθεί από τους συμμετέχοντες. (Cronbach' alpha: πριν - 0,895, 1 μήνα 0,917, 6 μήνες 0,921).

#### Μέρος 1: βαθμός ξηροστομίας – συμπτωματολογία

Η συμπτωματολογία μετρήθηκε με βαθμούς 0 έως 3 (κλίμακα Likert) και αφορούσε στη ξηροστομία, το στοματικό πόνο, την απώλεια γεύσης, και τη δυσφαγία που βίωσαν οι πάσχοντες. Στην παρούσα έρευνα, μετρήθηκε η επίδραση της παρέμβασης στους 2 υψηλότερους βαθμούς της κλίμακας (δηλ. σημεία 2 και 3) στους πάσχοντες που συγκεκριμένα αναφέρονταν σε: α) **Ξηροστομία:** "Πάντα μερική" και "απόλυτη ξηρότητα", β) **Πόνος:** "Πάντα ισχυρός" και "ανυπόφορος", γ) **Απώλεια γεύσης:** "Τώρα και συνεχώς ιδιαίτερη" και "πάντα", και δ) **Διατροφή:** "Μαλακή τροφή" και "υγρά". Μετρήθηκε η διαφοροποίηση της εμφάνισης βαθμού 2 και 3, πριν από την παρέμβαση και 1 μήνα μετά από την παρέμβαση και για τις δύο ομάδες χρησιμοποιώντας τη δοκιμή **MC Nemars**.

#### Αποτελέσματα ομάδας παρέμβασης

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Πριν την παρέμβαση	1 μήνα μετά	P value
Ξηροστομία	66,7%	61,10%	0,774
Πόνος	63,9%	44,4%	0,055
Απώλεια γεύσης	77,8%	72,20%	0,754
Δυσφαγία	72,2%	77,8%	0,727

Πίνακας 18: Συμπτωματολογία-Συνδισσμένη συχνότητα εμφάνισης 2 και 3 στην ομάδα Παρέμβασης

#### Αποτελέσματα ομάδας ελέγχου

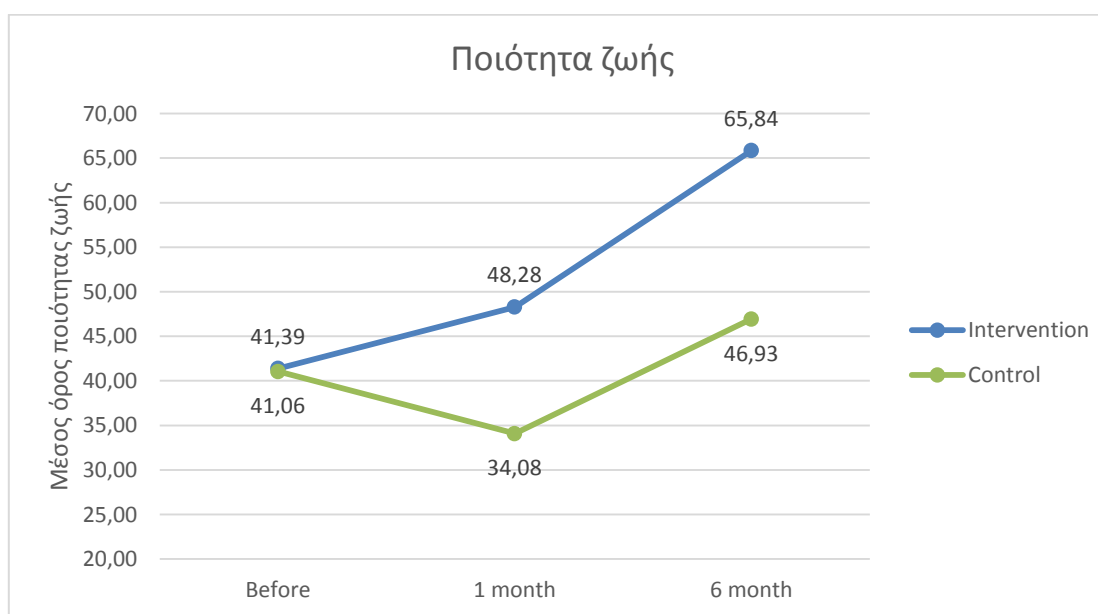
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Πριν την παρέμβαση	1 μήνα μετά	p-value
Ξηροστομία	61.2%	88.9%	0,002
Πόνος	69.4%	88.9%	0,04
Απώλεια γεύσης	83.3%	94.5%	0,22
Δυσφαγία	69.4%	94.4%	0,004

Πίνακας 19: Συμπτωματολογία-Συνδισσμένη συχνότητα εμφάνισης 2 και 3 στην ομάδα Ελέγχου

Συνοπτικά, παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα παρέμβασης κατά την δεύτερη αξιολόγηση, διατηρήθηκαν στα ίδια επίπεδα (αν όχι μείωση) η συνδυασμένη συχνότητα 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού της ξηροστομίας, της απώλεια γεύσης και της δυσφαγίας. Η συνδυασμένη συχνότητα των επιλογών "πάντα ισχυρός" και "αφόρητος" πόνος μειώθηκε από σχεδόν 64% που παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση σε 44% στην επαναξιολόγηση του 1ος μήνα μετά την ακτινοθεραπεία ( $p=0.055$ ). Από την άλλη, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη συμπτωματολογία ξηροστομίας ( $p=0.002$ ), πόνου ( $p=0.04$ ), δυσφαγίας ( $p=0.004$ ) και μια μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση στα συμπτώματα απώλειας γεύσης ( $p=0.22$ ).

### Μέρος 2: ποιότητα ζωής

Η ποιότητα ζωής (QoL) στο συγκεκριμένο εργαλείο μετρήθηκε χρησιμοποιώντας 15 ερωτήσεις τύπου Likert (με βαθμολογία από 1-5) με το μεγαλύτερο σκορ να υποδηλώνει τη χειρότερο βαθμό ποιότητας ζωής. Οι ερωτήσεις έτυχαν αντίστροφης κωδικοποίησης (δηλαδή, 1=5 και 5=1) και αναπτύχθηκε μια συνολική βαθμολογία μέσα από την πρόσθεση όλων των απαντήσεων για κάθε ασθενή για να μπορεί να είναι ευκολότερη η συζήτηση των αποτελεσμάτων και να γίνουν οι ανάλογες συγκρίσεις. Το μικρότερο πιθανό σκορ ήταν ο αριθμός 15 και το μεγαλύτερο σκορ ήταν ο αριθμός 75. Σε αυτό το μέρος, για τον κάθε συμμετέχοντα, η μεγαλύτερη βαθμολογία υποδήλωνε καλύτερη ποιότητα ζωής.



Διάγραμμα 17: Μέση ποιότητα ζωής (Dirix XQ) διαμέσου του χρόνου

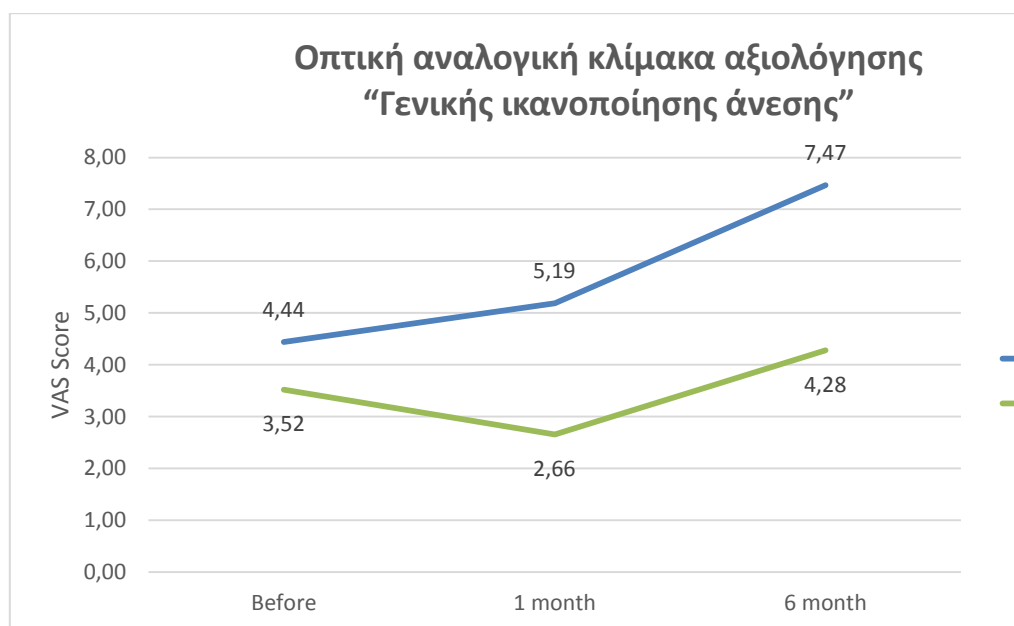
	Ομάδα παρέμβασης (n=36)		Ομάδα ελέγχου (n=36)		t value	p value	Cohen's D
	Mean	SD	Mean	SD			
πριν	41,39	15,4	41,06	17,5	0,086	0,93	0,02
1 μήνα	48,28	12,9	34,08	13,0	4,647	<0,0001	1,0
6 μήνες	65,84	8,6	46,93	14,8	6,18	<0,0001	1,56

**Πίνακας 20: Αξιολόγηση Ποιότητας ζωής (Dirix XQ)**

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις Split Plot ANOVA, κατέδειξαν μια αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων και τις τρεις χρονικές περιόδους ( $F=14,92$   $p<0,0001$ ) καταδεικνύοντας διαφορά στη μέση ποιότητα ζωής QoL κατά τις τρεις μετρήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί μεταξύ των 2 ομάδων ( Διάγραμμα 17). Συγκεκριμένα, στη δεύτερη μέτρηση (1 μήνα), η μέση βαθμολογία στην κλίμακα ποιότητας ζωής (QoL) στην ομάδα παρέμβασης ( $48,3\pm 12,9$ ), ήταν μεγαλύτερη από αυτή της ομάδας ελέγχου ( $34,08\pm 13$ ) ( $p<0,0001$ ), παρουσιάζοντας ένα ισχυρό μέγεθος επίδρασης Cohens'D = 1.01 (πίνακας 20).

### *Μέρος 3 : Οπτική Αναλογική κλίμακα Γενικής Άνεσης*

Το τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου αφορούσε στη γενική ικανοποίηση άνεσης η οποία μετρήθηκε με την χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας ( Visual Analogue Sale) (VAS) (1-10) με τη ψηλότερη βαθμολογία να καταδεικνύει την καλύτερη ικανοποίηση. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρξε ισοδυναμία σχετικά με την ικανοποίηση κατά την πρώτη αξιολόγηση αυτοαναφοράς ( $p=0,24$ ).



**Διάγραμμα 18: Μέση Γενική Ικανοποίηση – VAS διαμέσου του χρόνου**

	Ομάδα παρέμβασης (n=36)		Ομάδα Ελέγχου (n=36)		t value	p value	Cohen's D
	Mean	SD	Mean	SD			
<i>Πριν</i>	4,44	2,5	3,52	1,8	<i>1,195</i>	0,24	0,416
<i>1 μήνα</i>	5,19	2,3	2,66	1,2	<i>5,733</i>	<0,0001	1,404
<i>6 μήνες</i>	7,47	1,8	4,28	1,6	<i>7,175</i>	<0,0001	1,846
Σημείωση: Στην επαναξιολόγηση (6 μήνες) η ομάδα ελέγχου (n=32) Παρέμβαση (n=29)							

**Πίνακας 21: Αξιολόγηση μέσης Γενικής ικανοποίησης άνεσης -VAS Visual Analogue Scale (1-10)**

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις Split Plot ANOVA κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων και την χρονική περίοδο (πριν-1μήνα-6 μήνες επαναξιολόγηση) ( $F=9,12$   $p<0,0001$ ) ( Διάγραμμα 18) καταδεικνύοντας τη διαφορά στη μέση άνεση, διαμέσου του χρόνου, μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου. Μπορεί εύκολα να παρατηρηθεί ότι στη δεύτερη μέτρηση, ο μέσος όρος άνεσης στην ομάδα παρέμβασης ( $5,19\pm 2,5$ ) είναι σημαντικά πιο υψηλός από την ομάδα ελέγχου ( $2,66\pm 1,2$ ) ( $p<0,0001$ ) ενώ το μέγεθος επίδρασης ( $d=1,4$  Cohen) είναι 3 φορές περισσότερο από το μέγεθος επίδρασης κατά την πρώτη αξιολόγηση (πριν την έναρξη της παρέμβασης) ( $d=0,42$  Cohen) (Πίνακας 21).

### 8.3.3 Ερωτηματολόγιο Στοματοβλεννογονίτιδας (OMWQ)

Προκειμένου να διερευνηθεί η υποκειμενική αξιολόγηση των πασχόντων για τη στοματοβλεννογονίτιδα και κατ' επέκταση τις επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής τους, έχουν αναλυθεί 13 σημεία τα οποία αξιολογούν τη γενική ευεξία των συμμετεχόντων. Το χρονικό πλαίσιο που παραπέμπεται ο πάσχοντας είναι η προηγούμενη εβδομάδα και όλες οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που περιέχουν 5, 7 και 10 σημεία.

Στην παρούσα έρευνα, το ερωτηματολόγιο στοματοβλεννογονίτιδας φάνηκε να έχει καλό συντελεστή εσωτερικής συνοχής και στις τρεις διαφορετικές περιόδους που έχει συμπληρωθεί από τους συμμετέχοντες (Cronbach' alpha: πριν - 0,824, 1 μήνα 0,812 , 6 μήνες 0,837).

Δύο ερωτήσεις "πώς θα εκτιμούσατε τη γενική υγεία σας κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας;" "Πώς θα εκτιμούσατε τη γενική ποιότητα ζωής σας (QoL) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας;" χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογήσουν τη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων. Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν σε Likert κλίμακα 1-7 με τον αριθμό 7 να καταδεικνύει τη μέγιστη γενική ποιότητα ζωής και ακολούθησε μια βαθμολογία QoL σε εκατοστιαία αναλογία, βασισμένη σε αυτές τις δύο ερωτήσεις χρησιμοποιώντας την ίδια μεθοδολογία που ακολούθηθηκε με το ερωτηματολόγιο QLQ-C30 έτσι ώστε να γίνονται οι ανάλογες συγκρίσεις μεταξύ των ερωτηματολογίων αν κρίνεται αναγκαίο.

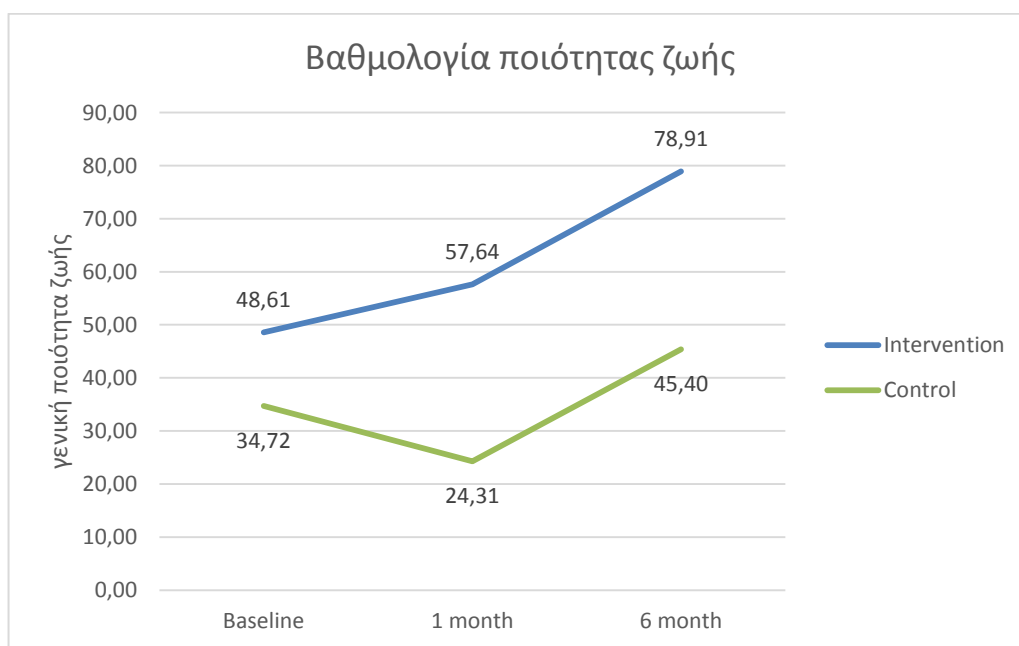
Η βαθμολογία της γενικής ποιότητας ζωής (QoL) υπολογίστηκε με βάση τον τύπο:

$$QoL = 100 * \frac{RS - 1}{6}$$

όπου RS(Raw Score) = (γενική υγεία + ποιότητα ζωής)/2 . Όσο μεγαλύτερο ήταν το αποτέλεσμα QoL υποδήλωνε υψηλότερο βαθμό ποιότητας ζωής.



Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα ποιότητα ζωής (QoL) στην ομάδα παρέμβασης πριν την παρέμβαση ήταν  $48,61 \pm 24,8$  με αύξηση τόσο κατά τη δεύτερη αξιολόγηση ( $57,64 \pm 20,7$ ) όσο και στους 6 μήνες μετά ( $78,91 \pm 18,8$ ). Η μέση βαθμολογία στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν  $34,72 \pm 24,7$ , ακολούθησε μείωση της ένα μήνα μετά τη θεραπεία ( $24,31 \pm 17,5$ ), ενώ σε 6 μήνες η ποιότητα ζωής αυξήθηκε ( $45,40 \pm 19,1$ ) (Διάγραμμα 19). Ο πίνακας 23 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των τριών μετρήσεων για τις δύο ομάδες, παρουσιάζοντας και το μέγεθος επίδρασης.



Διάγραμμα 19: Μέση ποιότητα ζωής (Epstein) διαμέσου του χρόνου

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις split plot ANOVA, κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο ομάδων και του χρονικού διαστήματος (και στις τρεις περιόδους αξιολογήσεων) ( $F=6,66$   $p=0,002$ ) καταδεικνύοντας τη διαφορά της μέσης ποιότητας ζωής καθόλη τη χρονική διάρκεια των αξιολογήσεων μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου. Αν και στη πρώτη αξιολόγηση (πριν την παρέμβαση), υπήρξε μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ( $p=0,02$ ), το μέγεθος επίδρασης σε 1 μήνα μετά από την ακτινοθεραπεία ( $d=1,74$  Cohen) είναι 3 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος επίδρασης κατά την αρχική αξιολόγηση ( $d=0,56$  Cohen).

	Ομάδα παρέμβασης (n=36)		Ομάδα Ελέγχου (n=36)		t value	p value	Cohen's d
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation			
Πριν	48,61	24,8	34,72	24,7	2,38	0,02	0,56
1 μήνα	57,64	20,7	24,31	17,5	7,37	<0,0001	1,74
6 μήνες	78,91	18,8	45,40	19,1	6,9	<0,0001	1,76

Πίνακας 22: Αξιολόγηση ποιότητας ζωής (Erstein)

### Συμπτωματολογία

Ο πίνακας 23, καταδεικνύει τη σημαντική διαφορά στις περισσότερες από τις παραμέτρους της συμπτωματολογίας στα χρονικά διαστήματα (πριν από την παρέμβαση-1μήνα μετά την ακτινοθεραπεία- 6μήνες μετά) για την ομάδα παρέμβασης. Χαρακτηριστικός είναι ο στοματικός πόνος που πριν από την παρέμβαση ήταν  $5,4 \pm 2,6$ , ενώ μειώθηκε σε 1 μήνα ( $4,8 \pm 2,5$ ) και ακόμη περισσότερο σε 6 μήνες ( $1,2 \pm 0,4$ ). Ο στοματικός πόνος στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ( $6 \pm 2,3$ ) αυξάνεται στον 1 μήνα ( $7,4 \pm 1,6$ ) ενώ στους 6 μήνες της επαναξιολόγησης μειώνεται ( $4,6 \pm 2,4$ ), αλλά δεν προσεγγίζει τα χαμηλά επίπεδα της ομάδας παρέμβασης.

		Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου	t value	p value	Cohen's d
Κατάποση	Πριν	$2,5 \pm 1,5$	$2,9 \pm 1,2$	-1,225	0,225	0,29
	1 μήνα	$2,3 \pm 1,3$	$3,4 \pm 1$	-3,86	<0,001	0,95
	6 μήνες	$0,4 \pm 0,6$	$1,8 \pm 1,4$	-5,244	<0,001	1,30
Λήψη υγρών	Πριν	$1,9 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,2$	-1,425	0,158	0,31
	1 μήνα	$2 \pm 1,4$	$2,8 \pm 1$	-2,859	0,006	0,66
	6 μήνες	$0,4 \pm 0,6$	$1,6 \pm 1,4$	-4,347	<0,001	1,11
Μάσηση (λήψη τροφής)	Πριν	$2,8 \pm 1,4$	$3 \pm 1,5$	-0,711	0,479	0,14
	1 μήνα	$2,7 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1$	-2,536	0,013	0,58
	6 μήνες	$0,7 \pm 0,6$	$2,2 \pm 1,4$	-5,46	<0,001	1,39
Πόνος στη στοματική κοιλότητα	Πριν	$5,4 \pm 2,6$	$6 \pm 2,3$	-1,022	0,31	0,24
	1 μήνα	$4,8 \pm 2,5$	$7,4 \pm 1,6$	-5,253	<0,001	1,24
	6 μήνες	$1,2 \pm 0,4$	$4,6 \pm 2,4$	-7,757	<0,001	1,98
Πόνος στο φάρυγγα	Πριν	$5,9 \pm 2,4$	$5,8 \pm 2,6$	0,184	0,854	0,04
	1 μήνα	$4,7 \pm 2,5$	$7,3 \pm 1,9$	-4,953	<0,001	1,17
	6 μήνες	$1,1 \pm 0,3$	$4,2 \pm 2,7$	-6,322	<0,001	1,61

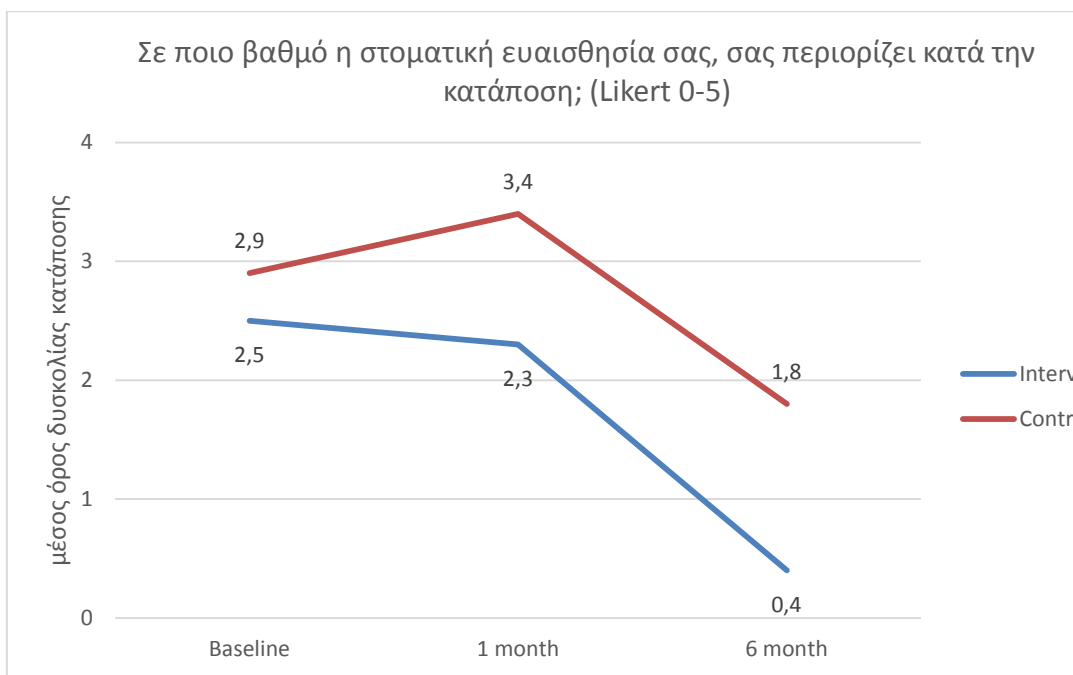
Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέση τιμή  $\pm$  Τυπική απόκλιση

Πίνακας 23: Συμπτωματολογία (Erstein et al.,2007) – Ομάδα Ελέγχου vs Παρέμβασης

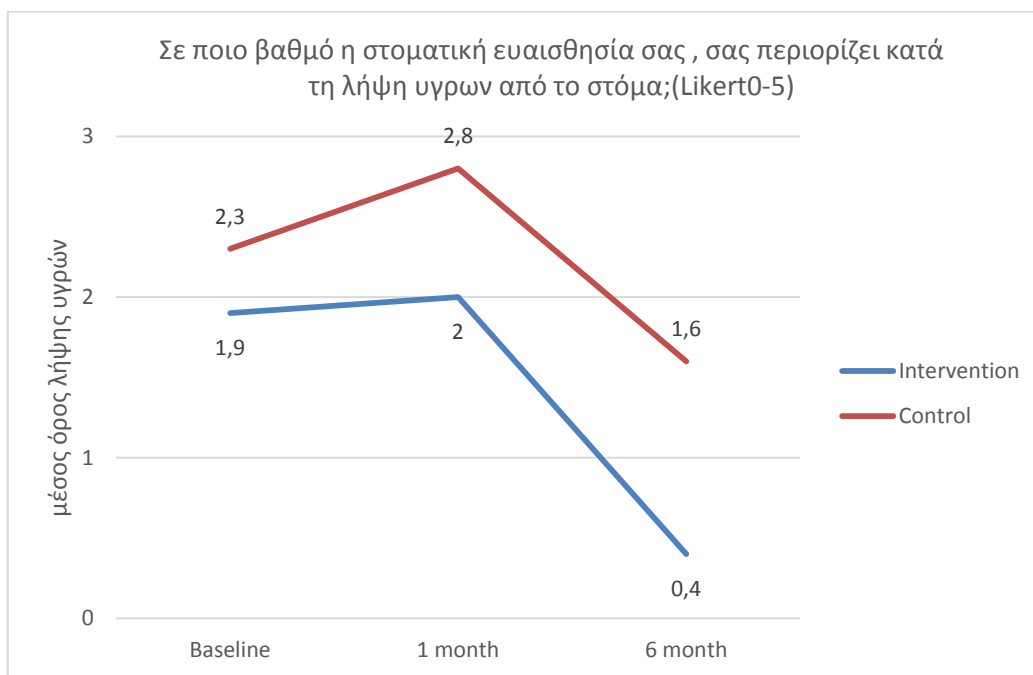
Η πολυμεταβλητή ανάλυση (split plot ANOVA), παρουσιάζεται στον πίνακα 24 όπου μια αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων και του χρονικού διαστήματος παρουσιάζεται στη **λήψη τροφής** ( $F=4,66$   $p=0,013$ ), στο **στοματικό πόνο** ( $F=7,34$   $p=0,001$ ) και στο **φαρυγγικό πόνο** ( $F=9,23$   $p<0,0001$ ). Τα αποτελέσματα στην ομάδα παρέμβασης, σχετικά με την δυσλειτουργία της **κατάποσης** και της **λήψης υγρών** είναι σαφώς καλύτερα έναντι της ομάδας ελέγχου (Διαγράμματα 20 και 21) χωρίς όμως η διαφορά αυτή να φτάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0,13$   $p=0,24$  αντίστοιχα).

Κλίμακα	Παράμετρος	Wilk's value)	$\Lambda(p)$	Partial Eta Square- $\eta^2$	F	p value
Dirix	VAS Comfort	0.814(0.003)		0,186	9,188	<0,0001*
	QoL	0,711(<0,001)		0,289	14,919	<0,0001
Epstein	QoL	0.888(0,032)		0,112	6,659	0,002
	Κατάποση	0,945(0,193)		0,055	2,071	0,131
	Λήψη υγρών	0,959(0,3)		0,41	1,458	0,237
	Λήψη τροφής	0,883(0,027)		0,117	4,657	0,013*
	Στοματικός πόνος	0,819(0,003)		0,181	7,339	0,001
	Φαρυγγικός πόνος	0,792(0,001)		0,208	9,228	<0,0001
* Διόρθωση Hyunh-Fieldt						

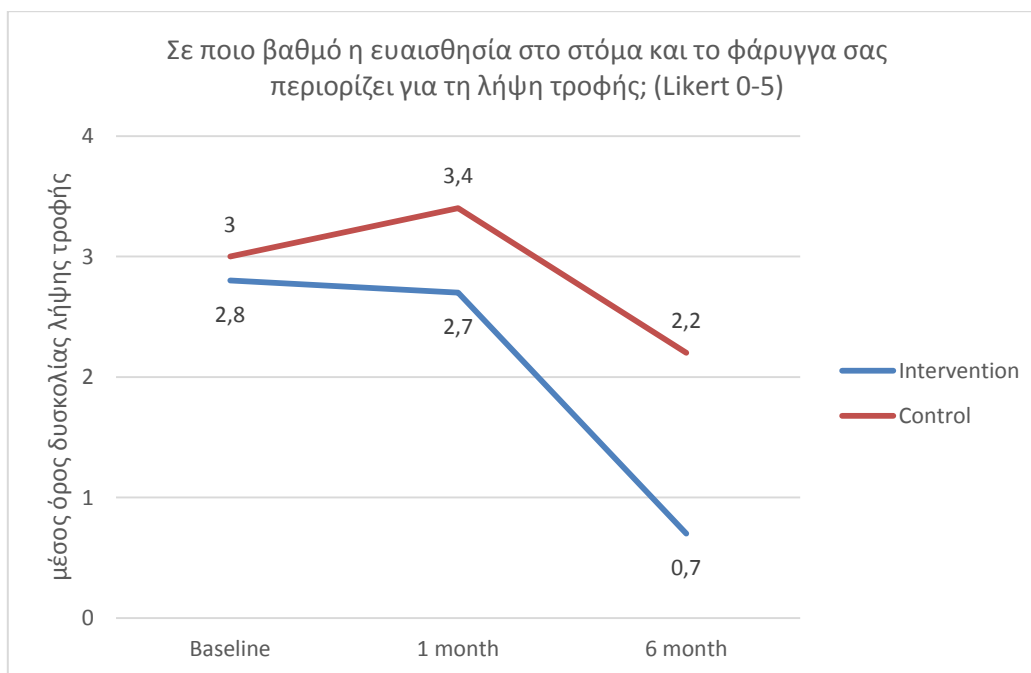
Πίνακας 24: Αλληλεπίδραση Ομάδας Παρέμβασης & Ελέγχου στο χρόνο (Πριν, 1 Μήνα, 6 Μήνες)



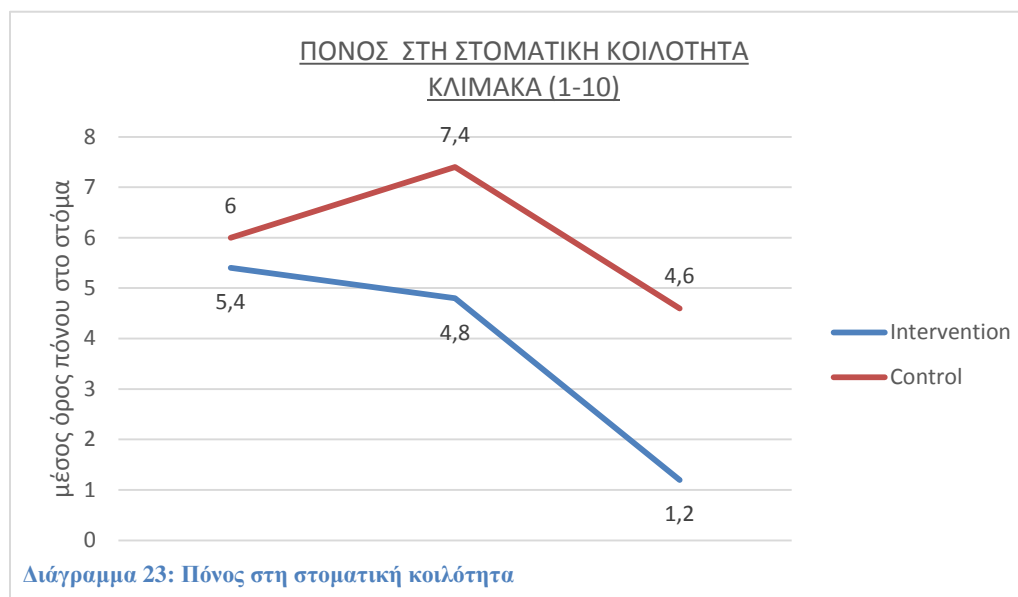
Διάγραμμα 20: Βαθμός στοματικής ευαισθησίας ο οποίος περιορίζει την κατάποση



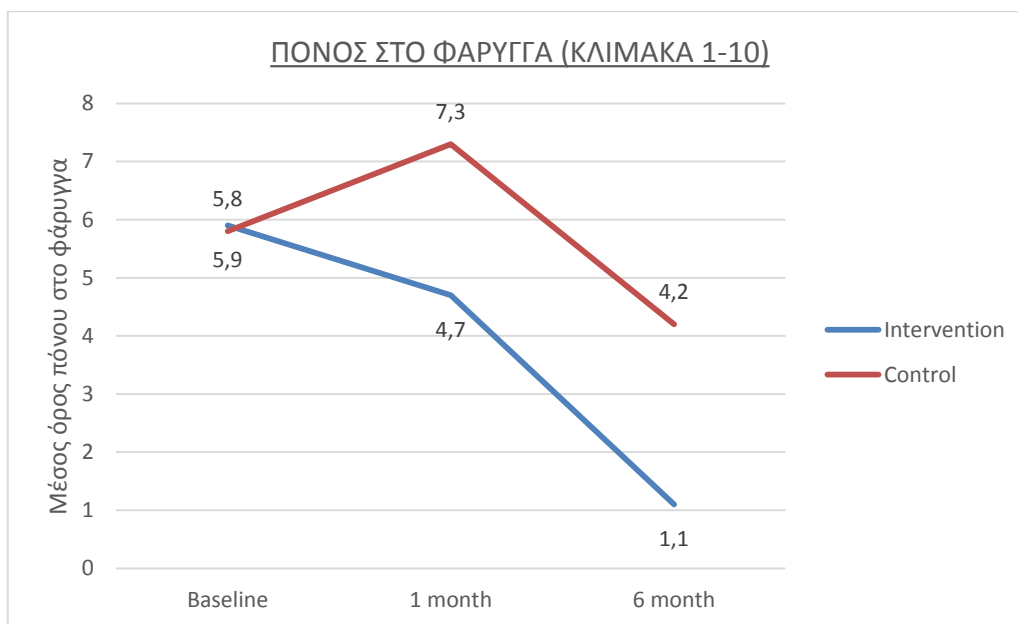
Διάγραμμα 21: Βαθμός στοματικής ευαισθησίας ο οποίος περιορίζει τη λήψη υγρών από το στόμα



Διάγραμμα 22: Βαθμός ευαισθησίας στο στόμα και το φάρυγγα ο οποίος περιορίζει τη λήψη τροφής



Διάγραμμα 23: Πόνος στη στοματική κοιλότητα



Διάγραμμα 24: Πόνος στο φάρυγγα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο 9 γίνεται μια εκτενής συζήτηση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης μέσα από συγκρίσεις που πηγάζουν από την υφιστάμενη βιβλιογραφία, η οποία επικεντρώνεται στην κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Αρχικά, η συζήτηση περιλαμβάνει τα δημογραφικά στοιχεία και τα στοιχεία της νόσου των πασχόντων και συγκρίνονται με τα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία, τα υφιστάμενα θεραπευτικά πρότυπα και άλλα στοιχεία που αφορούν στη συμπτωματολογία και στις επιπτώσεις της θεραπείας. Ακολούθως, αξιολογείται η επίδραση της παρέμβασης στις υπό μελέτη παραμέτρους και παράλληλα γίνονται οι ανάλογες συγκρίσεις με προηγούμενες μελέτες. Στο τέλος του κεφαλαίου, αναφέρονται οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης, τα συμπεράσματα καθώς επίσης και η συμβολή της τόσο στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου όσο και στη νοσηλευτική επιστήμη γενικότερα.

Η παρούσα έρευνα είχε ως σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του μελιού για την αντιμετώπιση δύο συνοδών ανεπιθύμητων ενεργειών της ακτινοθεραπείας, τη στοματοβλεννογονίτιδα και τη ξηροστομία σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Επιμέρους στόχοι της εργασίας αυτής αποτέλεσαν η αποτελεσματικότητα του μελιού πριν και μετά την παρέμβαση, η αξιολόγηση του βάρους των πασχόντων μέσα από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, η αξιολόγηση του πόνου των πασχόντων καθώς επίσης και η αξιολόγηση της γενικής ποιότητας της ζωής τους.

Η σπουδαιότητα του συγκεκριμένου θέματος έγκειται στο ότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια πλήρως αποτελεσματική συμβατική θεραπεία για τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας και της ξηροστομίας στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Αυτό επιβεβαιώθηκε, αφού πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας, καθώς έχουν διαπιστωθεί κενά που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα των συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών για το πιο πάνω θέμα, έτσι ώστε να εντοπιστούν οι συναφείς έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα. Συγκεκριμένα, μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του μελιού για τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας, οι οποίες μεθοδολογικά ως προς την ποιότητα θεωρήθηκαν μέτριες. Επιπλέον, μέχρι στιγμής δεν έχει αναπτυχθεί κάποια μελέτη που να διερευνά την αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση της ξηροστομίας.

Για την επίτευξη του σκοπού της μελέτης, διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο έπαιξε η επιλογή των κατάλληλων, αξιόπιστων και έγκυρων εργαλείων. Ως εκ τούτου, μέσα από την υφιστάμενη διεθνή βιβλιογραφία διαφάνηκε ότι το ερωτηματολόγιο της γενικής ποιότητας ζωής EORT QLQ C30 σε συνδυασμό με το ειδικό ερωτηματολόγιο συμπτωματολογίας για την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου H&N35, αποτελούν αξιόπιστα και έγκυρα ερωτηματολόγια. Επιπρόσθετα, τα συγκεκριμένα εργαλεία, έχουν αποδειχθεί κατάλληλα για χρήση σε κλινικές τυχαιοποιημένες δοκιμασίες.



Παράλληλα, δύο σύντομα ερωτηματολόγια τα οποία έχουν κατασκευαστεί ειδικά για τη συμπτωματολογία της ξηροστομίας (Xerostomia questionnaire-XQ) και της στοματοβλεννογονίτιδας (Oral Mucositis Weekly Questionnaire-OMWQ), έχουν μεταφραστεί στην Ελληνική γλώσσα για σκοπούς της παρούσας έρευνας με βάση την μέθοδο της διπλής αντίστροφης μετάφρασης. Εκτός από τα πιο πάνω, έχουν μεταφραστεί με τον ίδιο τρόπο δύο ευρέως χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης της ξηροστομίας (Radiation Therapy Oncology Group -RTOG) και της στοματοβλεννογονίτιδας (National Cancer Institute - NCI), για σκοπούς εβδομαδιαίας αντικειμενικής αξιολόγησης της στοματικής κοιλότητας από τους επαγγελματίες υγείας. Η χρήση συγκεκριμένων κλιμάκων, θεωρούνται υψίστης σημασίας για τη χώρα μας καθώς μέχρι σήμερα δεν χρησιμοποιείτο η τεκμηρίωση της αντικειμενικής αξιολόγησης της στοματικής κοιλότητας βάση έγκυρης και αξιόπιστης ειδικής κλίμακας. Η προσπάθεια για την ένταξη τους στην καθημερινή κλινική πρακτική αναμένεται ότι θα βοηθήσει τόσο στην έγκαιρη διάγνωση της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας, όσο και στην ταχύτερη διαχείριση της.

Κρίνεται αναγκαίο να αναφερθεί ότι στο κάλεσμα για συμμετοχή στη συγκεκριμένη μελέτη έτυχε αποδοχής από όλους τους πάσχοντες που κλήθηκαν να συμμετάσχουν και αυτό οφείλεται στη σχέση εμπιστοσύνης και εκτίμησης που υποδεικνύουν απέναντι στην ιατρική ομάδα.

Για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης με την παρέμβαση, έγινε προσπάθεια για τήρηση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου που είχε αναπτυχθεί παλιότερα από τους Biswal et al. (2003), με γραπτή και προφορική επεξήγηση του προς τους συμμετέχοντες, καθώς και με τη συχνή επικοινωνία μεταξύ επαγγελματιών υγείας και πασχόντων.

## 9.1 Δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά

Όπως έχει προαναφερθεί, στην παρούσα έρευνα επιλέγηκαν να συμμετάσχουν 72 πάσχοντες (36 σε κάθε ομάδα) οι οποίοι ακολούθησαν την παρέμβαση κατά τη διάρκεια των συνεχόμενων μετρήσεων της στοματικής κοιλότητας (7 εβδομάδες). Κατά το διάστημα της επαναξιολόγησης (follow-up) που πραγματοποιήθηκε 6 μήνες μετά, στη μελέτη παρέμειναν 61 πάσχοντες. Συνολικά, 11 πάσχοντες απεβίωσαν κατά το διάστημα της επαναξιολόγησης, από τους οποίους οι 7 ανήκαν στην ομάδα ελέγχου και οι 4 ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης. Τρεις πάσχοντες, ενώ αρχικά επιλέγηκαν να συμπεριληφθούν στο δείγμα, είχαν διακόψει τη θεραπεία τους λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της ακτινοχημειοθεραπείας και για το λόγο αυτό εξαιρέθηκαν από την έρευνα (Η διερεύνηση των παραγόντων θνησιμότητας των πασχόντων δεν πραγματοποιήθηκε γιατί δεν έμπιπτε στους στόχους της συγκεκριμένης έρευνας).

Από τους 72 πάσχοντες που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 52 ήταν άνδρες και οι 20 ήταν γυναίκες, αποτελέσματα τα οποία συμφωνούν με την υφιστάμενη βιβλιογραφία, αφού υποστηρίζεται ότι οι άντρες υπερτερούν κατά πολύ έναντι των γυναικών στις κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου (Parkin et al. 2005). Η μέση ηλικία και για τις δύο ομάδες ήταν 61,53 με τον νεαρότερο σε ηλικία ασθενή να είναι 32 χρόνων και το γηραιότερο να είναι 93 χρόνων, χωρίς να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ηλικίας των ατόμων και των 2 ομάδων. Αυτό, συνάδει με την βιβλιογραφία, αφού αναφέρεται ότι οι πάσχοντες που διαγιγνώσκονται με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου είναι κυρίως άνδρες άνω των 50 ετών (Parkin et al. 2005). Σύμφωνα με τους Balducci & Exterman (2000), η ηλικία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της συμβατικής θεραπείας, όπως είναι η στοματοβλεννογονίτιδα και η ξηροστομία, υποστηρίζοντας ότι οι ενήλικες άνω των 50 χρόνων είναι πιθανό να βιώσουν μεγαλύτερη συμπτωματολογία λόγω της ανεπαρκούς αναδόμησης του κυτταρικού DNA.

Η ανατομική θέση των κακοηθειών των πασχόντων κατά κύριο λόγο ήταν ο λάρυγγας (n=13), η γλώσσα και η στοματική κοιλότητα (n=19), η παρωτίδα (n=10) καθώς και η γλωττίδα (n=10). Σε μικρότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν κακοήθειες όπως κάτω γνάθου, ρινικής κοιλότητας και υποφάρυγγα. Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία συνηγορούν στο ότι οι περισσότερες κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου αφορούν στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα, ενώ οι λιγότερο συχνές κακοήθειες αποτελούν αυτές του ρινοφάρυγγα (Lippman et al. 2005).

Όσον αφορά στο επίπεδο εκπαίδευσης, το 50% των πασχόντων δήλωσαν ότι δεν είχαν τύχει κάποιας μόρφωσης ή πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης, το 31.94% δήλωσαν ότι έτυχαν δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και μόνο το 18% δήλωσε ότι είχε πτυχιακή ή μεταπτυχιακή εκπαίδευση. Η υφιστάμενη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η συγκεκριμένη ομάδα πασχόντων ανήκουν ως επί τω πλείστο, σε ομάδες χαμηλότερης εκπαίδευσης και αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ και καπνού για μακρά χρονικά διαστήματα. Σύμφωνα με τους Casswell et al. (2003), το επίπεδο εκπαίδευσης των ατόμων που καταναλώνουν αυξημένες ποσότητες αλκοόλ είναι χαμηλότερο από τα άτομα που πίνουν ευκαιριακά ή δεν καταναλώνουν καθόλου αλκοόλ. Ως εκ τούτου, η έλλειψη πληροφοριών που σχετίζονται με την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και η ανεπάρκεια κατανόησης από μέρους τους σχετικά με τη σημαντικότητα της την πρόληψη και την αποφυγή των παραγόντων που ενοχοποιούνται για τη συγκεκριμένη κακοήθεια, αποτελεί μια λογική ερμηνεία αυτών των στοιχείων.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στο σημείο αυτό, αφού το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης ενδεχομένως να επηρέαζε αρνητικά τη διαδικασία συμμόρφωσης των συμμετεχόντων με το πρωτόκολλο της παρέμβασης και κατ' επέκταση στην αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων. Έρευνες καταδεικνύουν τη σπουδαιότητα της συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή, αφού έχει διαπιστωθεί ότι η αυξημένη συμμόρφωση προέρχεται από το μεγαλύτερο βαθμό εκπαίδευσης (Ghods & Nasrollahzadeh, 2003, Yavuz et al 2004), ενώ άλλες έρευνες, υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δύο (Kaona et al 2004, Stillely et al 2004, Wai et al 2005). Αντίθετα, οι Senior et al. (2004), υποστηρίζουν ότι οι πάσχοντες με χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, εμφανίζουν υψηλότερη συμμόρφωση αφού εμπιστεύονται απόλυτα τις συμβουλές των επαγγελματιών υγείας.

Παρόλο που τα αποτελέσματα των υφιστάμενων ερευνών είναι αντικρουόμενα όσον αφορά στο πιο πάνω θέμα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, επιδεικνύουν δυσκολίες κατανόησης του πλάνου φροντίδας τους, αλλά και της ορθής τήρησης του (π.χ. ορθή δόση μελιού, ορθή ώρα, ορθός χειρισμός). Για το λόγο αυτό, εκτός από την προφορική αναφορά για τη διαδικασία της παρέμβασης, οι οδηγίες δίνονταν σε έντυπη μορφή σε όλους τους συμμετέχοντες, με απλό λεξιλόγιο και με κάθε λεπτομέρεια. Ταυτόχρονα, η ενημέρωση γινόταν και στους πλησιέστερους συγγενείς τους, τόσο για σκοπούς επιβεβαίωσης της κατανόησης των πληροφοριών, όσο και για την ενθάρρυνση για συμμόρφωση με τη συγκεκριμένη οδηγία.

Επιπλέον, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς των πασχόντων. Άτομα τα οποία δυσκολεύονταν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο, καθοδηγούνταν από τους συγγενείς τους και από την κατ' οίκον νοσηλεύτρια ή την νοσηλεύτρια ακτινοθεραπείας κατά την επίσκεψη τους στο νοσοκομείο.

Η θεραπεία επιλογής που χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης, ήταν συνδυαστική, δηλαδή οι πάσχοντες λάμβαναν ακτινοθεραπεία και εβδομαδιαία χημειοθεραπεία. Οι Bhide et al. (2009), αναφέρουν ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας αυξάνει δραματικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η ξηροστομία κατά την οποία σε μικτή θεραπεία αυξάνεται η υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων περίπου κατά 70%, σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία όταν δίνεται ανεξάρτητα. Το χημειοθεραπευτικό φάρμακο επιλογής και για τις δύο ομάδες των πασχόντων ήταν η Σισπλατίνη (Cisplatin), η οποία θεωρείται το φάρμακο εκλογής στις κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου (National Cancer Institute, 2010).

Εκτός από τα ανωτέρω, μια άλλη παράμετρος ως προς το βαθμό συμπτωματολογίας που πρέπει να ληφθεί υπόψη, αποτελεί η δόση της ακτινοθεραπείας. Οι Deasy et al. (2010), υποστηρίζουν ότι η δόση ακτινοθεραπείας και ο βαθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν άμεση σχέση και αναφέρουν ότι όσο μεγαλύτερη δόση χορηγείται σε κάθε συνεδρία, αλλά και συνολικά για τον κάθε ασθενή, η σχετική συμπτωματολογία εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό. Η μέση δόση της ακτινοθεραπείας για τους πάσχοντες και των δύο ομάδων όπως έχει διαφανεί στην παρούσα έρευνα, ήταν 57.44 Gy η οποία ανταποκρίνεται στη διεθνή πρακτική για κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου (Argiris et al 2008).

Η επίδραση της ακτινοχημειοθεραπείας στην ποιότητας ζωής των πασχόντων φαίνεται να είναι εμφανής, αφού τόσο στην οξεία φάση όσο και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, οι πάσχοντες παρουσιάζουν πολυδιάστατες ανεπιθύμητες ενέργειες, ως αποτέλεσμα της θεραπείας τους. Υπάρχουν ωστόσο ευρήματα, που ενισχύουν το γεγονός ότι, ο βαθμός ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η στοματοβλεννογονίτιδα και η ξηροστομία εξαρτάται από προηγηθείσα ανάπτυξη των ίδιων ανεπιθύμητων ενεργειών σε προηγούμενη χρονική περίοδο, το είδος κακοήθειας, η ανατομική θέση του όγκου, το ιατρικό ιστορικό του πάσχοντα και η γενική του κατάσταση (Dirix 2007).

## 9.2 Επίδραση της παρέμβασης στη διαχείριση της ξηροστομίας

Η αξιολόγηση της ξηροστομίας στους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, μπορεί να πραγματοποιηθεί, τόσο με την αντικειμενική αξιολόγηση και την παρακολούθηση του βαθμού της μέσω κλιμάκων από τους επαγγελματίες υγείας, όσο και με την υποκειμενική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς των πασχόντων (Bhide 2009). Στην παρούσα μελέτη, για την αξιολόγηση της ξηροστομίας, χρησιμοποιήθηκαν και οι δύο μέθοδοι μέτρησης της, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Η αντικειμενική αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας για τη ξηροστομία πραγματοποιείται με την κλίμακα αξιολόγησης του NCI, η οποία είχε βαθμολογία από 0-4, με το 0 να αποτελεί τη φυσιολογική έκκριση (χωρίς αλλαγές) και το 4 να αποτελεί την πλήρη ξηροστομία.

Η έναρξη των αντικειμενικών αξιολογήσεων αποφασίστηκε να πραγματοποιείται μετά την ολοκλήρωση της 3<sup>ης</sup> εβδομάδας της ακτινοθεραπείας για 7 συνεχείς εβδομάδες. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η συμπτωματολογία της ξηροστομίας που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία, εμφανίζεται νωρίς μετά την έναρξη της, με τη μείωση της σιελογόνου ροής να ανέρχεται στο 50%-60%, ενώ μέχρι την 7<sup>η</sup> εβδομάδα να ανέρχεται σε ποσοστά μέχρι και 80% (Dirix et al. 2006). Οι Marupudi et al. (2007), υποστηρίζουν ότι η ξηροστομία αρχίζει να εμφανίζεται μετά την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ακτινοθεραπείας. Για τους σκοπούς της έρευνας, απαραίτητο στοιχείο αποτελούσε η ανάπτυξη της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας προκειμένου να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα της παρέμβασης.

Οι συγκεκριμένες εβδομαδιαίες αξιολογήσεις, πραγματοποιήθηκαν από τον Ογκολόγο ακτινολόγο του ακτινοθεραπευτικού τμήματος (κατά την περίοδο της ακτινοθεραπείας) και από την κατ'οίκον νοσηλεύτρια (μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας). Τα ευρήματα που έχουν αναδυθεί μέσα από την αντικειμενική αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας για τα σημεία και συμπτώματα της ξηροστομίας, αλλά και για τη διαπίστωση του βαθμού της μεταξύ των δύο ομάδων, αφορούν στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Συγκεκριμένα, με τη χρήση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Split plot ANOVA), αρχικά οι δύο ομάδες φαίνεται να ήταν ισοδύναμες αφού δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά με τη σοβαρότητα του βαθμού της ξηροστομίας.

Ιδιαίτερα σημαντικά παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, αφού ενισχύουν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης με τη χρήση του μελιού, στη μείωση του βαθμού ξηροστομίας ή στη σταθεροποίηση του, και συγκεκριμένα τη σταδιακή βελτίωση της μέχρι την 7<sup>η</sup> εβδομάδα. Αντίθετα, για την ομάδα ελέγχου, ο μέσος βαθμός ξηροστομίας κατά τις 5 πρώτες εβδομάδες επιδεινώνεται γραμμικά με την πάροδο του χρόνου, ενώ κατά τις επόμενες 2 εβδομάδες φαίνεται να υπάρχει σταθεροποίηση. Η αξιολόγηση της ξηροστομίας μετά από 6 μήνες και για τις 2 ομάδες, καταδεικνύει σημαντική βελτίωση χωρίς όμως ν' αγγίζει στα φυσιολογικά επίπεδα της σιελογόνου ροής, με αποτέλεσμα οι πάσχοντες να εξακολουθούν να βιώνουν προβλήματα ξηροστομίας. Οι Deng & Cassileth (2008), αναφέρουν ότι η υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων μπορεί να παραμείνει από 6-8 μήνες έως και κάποια χρόνια μετά τη ακτινοθεραπεία, ή και για το υπόλοιπο της ζωής των πασχόντων. Εκτός από τα στοιχεία της νόσου και το ιστορικό του πάσχοντα για τη συγκεκριμένη έρευνα, η παρατεταμένη ξηροστομία φαίνεται να παρατάθηκε λόγω των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων όπως είναι η σισπλατίνη η οποία χορηγείτο σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία και η οποία σχετίζεται άμεσα με την πρόκληση και την επιδείνωση της ξηροστομίας (Camp-Sorrell 2005).

Επιπλέον, η υποκειμενική αξιολόγηση της ξηροστομίας πραγματοποιήθηκε από το ερωτηματολόγιο ξηροστομίας XQ και το ειδικό ερωτηματολόγιο H&N35 της EORTC που αφορά αποκλειστικά στη συμπτωματολογία των φυσικών λειτουργιών. Αναφορές, υποστηρίζουν ότι η συμπτωματολογία της ξηροστομίας αφορά στον πόνο, στη μείωση της στοματικής άνεσης, στην αίσθηση καύσους, στη δυσκολία κατά την ομιλία, στη σίτιση και στην κατάποση, αλλά και σε άλλες σοβαρές επιπτώσεις οι οποίες περιλαμβάνονται στα συγκεκριμένα ερωτηματολόγια (Ladvasky et al. 2013).

Το ερωτηματολόγιο H&N35 του EORTC, που αξιολογεί τις οργανικές λειτουργίες μέσα από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA με 3 παράγοντες και με μια σειρά συμπτωματολογίας, ενισχύει τις αντικειμενικές αξιολογήσεις, αφού για την ομάδα παρέμβασης η φυσική λειτουργικότητα, είτε προκαλεί σταθεροποίηση είτε βελτίωση καθόλη την περίοδο των 6 μηνών. Εξάιρεση, αποτελούν οι ερωτήσεις του ρόλου των συμμετεχόντων, της συναισθηματικής τους κατάστασης και του αισθήματος αρρώστου, που φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικές. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου διαφαίνεται μια καθοδική πορεία της συμπτωματολογίας των πασχόντων κατά τις δύο αξιολογήσεις.

Τα δύο από τα τρία μέρη του ειδικού ερωτηματολογίου αυτοαναφοράς των πασχόντων για τη ξηροστομία των Dirix et al. (2007), αφορούσε σε τέσσερα ειδικά σημεία συμπεριλαμβανομένης της ξηροστομίας, του πόνου, της απουσίας γεύσης και της δυσφαγίας, καθώς επίσης και σε μια οπτική αναλογική κλίμακα που αξιολογούσε το βαθμό άνεσης στις τρεις διαφορετικές περιόδους. Αρχικά, οι πάσχοντες και των δύο ομάδων βίωναν τον ίδιο βαθμό συμπτωματολογίας, όπως αυτό επιβεβαιώνεται και από τις αντικειμενικές αξιολογήσεις. Οριακός βαθμός βελτίωσης της γενικής άνεσης παρατηρήθηκε στην ομάδα παρέμβασης κατά τη δεύτερη υποκειμενική αξιολόγηση, δηλαδή εφόσον ολοκληρώθηκε η ακτινοθεραπεία, με τον ίδιο οριακό βαθμό επιδείνωσης να παρατηρείται στην ομάδα ελέγχου.

Παρόλο που είναι ευρέως αποδεκτό ότι, τόσο οι αντικειμενικές όσο και οι υποκειμενικές αξιολογήσεις διαφέρουν, εντούτοις, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των δύο τύπων των αξιολογήσεων. Αντίθετα, φαίνεται ότι ενίσχυσαν τα ευρήματα της έρευνας.

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες που να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας. Μέσα από την υφιστάμενη βιβλιογραφία, φαίνεται να έχουν αναπτυχθεί ορισμένοι μηχανισμοί υπολειτουργίας των σιελογόνων αδένων λόγω της ακτινοθεραπείας, ωστόσο υπάρχουν και άλλοι επιπρόσθετοι παράγοντες που ενισχύουν αυτή την υπολειτουργία η οποία ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (Konnings 2005).

Η φιλοσοφία της διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας, βασίζεται σε συγκεκριμένες ουσίες που βρίσκονται στο μέλι και θεωρούνται ως διεγερτικά σάλιου.

Συγκεκριμένα, στο μέλι υπάρχουν διάφορα οργανικά οξέα τα οποία χρησιμοποιούνται ως διεγερτικά σάλιου συμπεριλαμβανομένου του ασκορβικού οξέως, του κιτρικού οξέως και του μηλικού οξέως (Davies 2010). Μελέτες κατέδειξαν ότι, τα οργανικά οξέα αυξάνουν τη ροή της σιέλου διεγείροντας χημειούποδοχείς στη στοματική κοιλότητα (Edgar & O'Mullane 1996). Για παράδειγμα, το ασκορβικό οξύ, βρέθηκε να είναι σχετικά αναποτελεσματικό, σε μια κλινική μελέτη, που συμμετείχαν πάσχοντες με υπολειτουργία σιελογόνου ροής λόγω διαφορετικών αιτιών (Bjornstrom et al. 1990).

Άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι, το κιτρικό οξύ μπορεί να παρέχει βελτίωση των συμπτωμάτων για ορισμένες ομάδες πασχόντων με ξηροστομία, αν και όχι σε πάσχοντες με προκαλούμενη από ακτινοβολία υπολειτουργία σιελογόνων αδένων (Spielman et al. 1981, Stewart et al. 1998). Ωστόσο, στη μελέτη τους Stewart et al. (1998), μόνο το 24% των πασχόντων εξέφρασαν την προτίμησή τους για το κιτρικό οξύ, ως προς την αύξηση της σιέλου, σε σύγκριση με το 46% οι οποίοι προτίμησαν τσίχλες και το 30% οι οποίοι προτίμησαν τεχνητό σάλιο.

Τα ευρήματα της μελέτης των Bjornstrom et al. (1990), κατέδειξαν ότι το μηλικό οξύ είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε πάσχοντες με ξηροστομία. Συγκεκριμένα, το 51% των πασχόντων έχει αξιολογήσει το μηλικό οξύ είτε ως «καλό» είτε ως «πολύ καλό» και το 44% των πασχόντων ήθελε να συνεχίσει με αυτό και μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Επιπλέον, το μηλικό οξύ έλαβε τη δεύτερη υψηλότερη κατάταξη απ όλα τα προϊόντα που είχαν δοκιμαστεί, με ψηλότερη θέση να κατέχουν οι πάσχοντες με ξηροστομία που προκλήθηκε λόγω της ακτινοβολίας. Ομοίως, έχει αποδειχτεί ότι, οι παστίλιες που περιέχουν μηλικό οξύ σε συνδυασμό με το κιτρικό οξύ είναι αποτελεσματικές (σε μια μελέτη με πάσχοντες με ξηροστομία προκαλούμενη από ακτινοβολία) (Senahayake et al. 1998). Παρόλο που διαφαίνεται η ευεργετική διεγερτική ιδιότητα των οργανικών οξέων, εν τούτοις η χρήση τους συνδέεται άμεσα με την ανάπτυξη στοματικής δυσφορίας και για πολλούς πάσχοντες δεν είναι πολύ ανεκτικό (Stewart et al. 1998).

Αναμφίβολα, χρειάζεται να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μεγαλύτερες έρευνες συνδυάζοντας ποιοτική και ποσοτική μεθοδολογία έρευνας, που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διεγερτικών ουσιών της σιελογόνου έκκρισης σε σχέση με τη ξηροστομία προερχόμενη από την ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού ως διεγερτικό προϊόν της σιελογόνου ροής αφού η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη ερευνητική προσπάθεια. Παρόλο που υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για την πλούσια χημική σύνθεση του μελιού και την θρεπτική του αξία (Bogdanov et al. 2008), εντούτοις υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με την ποσότητα της κάθε ουσίας και κατά πόσο μπορεί να θεωρηθεί επαρκής για την ενίσχυση του μηχανισμού διέγερσης της ροής της σιέλου.



### 9.3 Η επίδραση της παρέμβασης στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας

Παράλληλα με την αξιολόγηση της ξηροστομίας, πραγματοποιήθηκε η στοματική αξιολόγηση για την παρουσία και το βαθμό της βλεννογονίτιδας. Η συγκεκριμένη αντικειμενική αξιολόγηση αποτελούσε συνέχεια της ξηροστομίας και λάμβανε χώρα τις ίδιες χρονικές περιόδους που έχουν προαναφερθεί.

Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι τα σημεία της στοματοβλεννογονίτιδας που οφείλονται στην ακτινοθεραπεία, εμφανίζονται κατά τις πρώτες εβδομάδες της ακτινοθεραπείας τα οποία επηρεάζουν αρνητικά την πορεία της νόσου, όπως είναι η ανικανότητα λήψης τροφής και υγρών, ο έντονος πόνος στη στοματική κοιλότητα και οι στοματικές λοιμώξεις (Li & Trovato 2012). Η ανεπαρκής ή ανεπιτυχής αντιμετώπιση τους, συχνά οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας του πάσχοντα ή και στο θάνατο του (Peterson et al. 2010).

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις Split Plot ANOVA με 7 παράγοντες (εβδομάδες) κατέδειξαν σημαντική διαφορά ( $F=11,064$ ,  $p<0,00001$ ) μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου όσο αφορά στη μέση βαθμολογία της στοματοβλεννογονίτιδας στις 7 εβδομαδιαίες μετρήσεις, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης βαθμολογίας της στοματοβλεννογονίτιδας στις δύο ομάδες κατά την περίοδο έναρξης της παρέμβασης [ $t(70)=0,898$ ,  $p=0,372$ ].

Μέσα από την πολυωνμική ανάλυση που αφορούσε στη στοματοβλεννογονίτιδα, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει και στις δύο ομάδες σημαντική γραμμική επίδραση. Διαπιστώθηκε ότι, η στοματοβλεννογονίτιδα αυξήθηκε γραμμικά με την πάροδο του χρόνου για την ομάδα ελέγχου και μετά την 5<sup>η</sup> εβδομάδα αξιολόγησης, παρουσιάζεται σταθεροποίηση του βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας και υποχώρηση των συμπτωμάτων στην 26<sup>η</sup> εβδομάδα.

Το αντίθετο ίσχυσε για την ομάδα παρέμβασης, όπου ο βαθμός στοματοβλεννογονίτιδας σταθεροποιήθηκε για τις πρώτες 4 εβδομάδες, και στη συνέχεια μειώθηκε με γραμμικό τρόπο. Η σταθεροποίηση και η σταδιακή υποχώρηση της στοματοβλεννογονίτιδας μετά την 5<sup>η</sup> εβδομάδα ακτινοθεραπείας ενισχύεται από την υφιστάμενη βιβλιογραφία, αφού σύμφωνα με τους Lalla et al. (2008), η στοματοβλεννογονίτιδα υποχωρεί σε 2-4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση του μελιού που αφορά στην πιο σοβαρή μορφή στοματοβλεννογονίτιδας ( 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού), αξιολογήθηκε η παρουσία της σε όλο το δείγμα καθ όλη την διάρκεια των αξιολογήσεων. Στην πρώτη εβδομάδα αξιολόγησης (η αρχή της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας ακτινοθεραπείας) ο 3<sup>ος</sup> και 4<sup>ος</sup> βαθμός στοματοβλεννογονίτιδας παρουσιάστηκε σε 8 πάσχοντες (22,22%) στην ομάδα παρέμβασης και σε 11 πάσχοντες (30,56%) στην ομάδα ελέγχου. Η συνδυασμένη παρουσία του 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε σε 1 ασθενή (2,78%) κατά την έβδομη εβδομάδα, ενώ στην ομάδα ελέγχου η συνδυασμένη παρουσία του 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού, αυξήθηκε σε 16 πάσχοντες (44,44%).

Τα αποτελέσματα των αντικειμενικών αξιολογήσεων ενισχύθηκαν με τις υποκειμενικές αξιολογήσεις μέσω του ειδικού ερωτηματολογίου της στοματοβλεννογονίτιδας OMWQ από τους Epstein et al. (2007), και του ειδικού ερωτηματολογίου H&N35 της EORTC, που αξιολογεί τις φυσικές λειτουργίες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA με 3 παράγοντες και για το οποίο έγινε αναφορά στο μέρος της συζήτησης για την ξηροστομία.

Οι τομείς της συμπτωματολογίας που διερευνήθηκαν από το ερωτηματολόγιο των Epstein et al. (2007), αφορούσαν στην κατάποση, στη λήψη τροφής και στη λήψη υγρών, καθώς επίσης και στο βαθμό του στοματικού και φαρυγγικού πόνου, με τις υψηλότερες εκτιμήσεις να υποδεικνύουν μεγαλύτερες δυσκολίες καθώς και ισχυρότερο πόνο.

Τα αποτελέσματα με σημαντική διαφορά για την ομάδα παρέμβασης αφορούσαν στις περισσότερες από τις παραμέτρους της συμπτωματολογίας του ειδικού ερωτηματολογίου. Η πολυμεταβλητή ανάλυση (split plot ANOVA), καταδεικνύει την αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο ομάδων σε τρεις παραμέτρους, στη λήψη τροφής (F=4,66 p=0,013), στο στοματικό πόνο (F=7,34 p=0,001) και στο φαρυγγικό πόνο (F=9,23 p<0,0001) με την ομάδα παρέμβασης να έχει μικρότερη συμπτωματολογία. Αν και τα αποτελέσματα στην ομάδα παρέμβασης σχετικά με την δυσλειτουργία της κατάποσης και της λήψης υγρών κατά μέσο όρο έναντι της ομάδας ελέγχου φαίνεται να ήταν καλύτερα, η διαφορά καθ' όλο το διάστημα για τις δύο ομάδες, δεν είναι στατιστικά σημαντική, που πιθανό να οφείλεται στο μικρό δείγμα της έρευνας.

Η πλειοψηφία των μελετών που υπάρχουν στην βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, εκτός από τη μελέτη των Bardy et al. (2011), καταδεικνύουν ότι το μέλι μπορεί να παρέχει ένα αξιοσημείωτο όφελος στον περιορισμό της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας (Rashad 2009, Khanal et al. 2010), σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας τρίτου και τέταρτου βαθμού και καθυστερημένη έναρξη εμφάνιση της (Biswal et al. 2003, Rashad 2009).

Οι Biswal et al (2003), διερεύνησαν σε μια μονή τυφλή έρευνα, πραγματοποιήθηκε για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού ως στοματικό διάλυμα για την διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας, σε δείγμα 40 πασχόντων που διαγνώστηκαν με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία στο στοματοφαρυγγικό βλεννογόνο. Οι πάσχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μια λάμβανε ακτινοβολία και η άλλη εκτός από την ακτινοθεραπεία λάμβανε φυσικό μέλι υπό μορφή στοματικού διαλύματος. Η διάρκεια της παρέμβασης με το μέλι επαναλήφθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοβολίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο αριθμός των ατόμων στην ομάδα ελέγχου που ανέπτυξε κάποια μορφή στοματοβλεννογονίτιδας ήταν υψηλότερος από τον αριθμό της ομάδας παρέμβασης. Οι δύο ομάδες κατέδειξαν επίσης διαφορές στο βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας. Αυτά τα συμπεράσματα ήταν στατιστικά σημαντικά ( $p < 0.00058$ ).

Τα ευρήματα της πιο πάνω έρευνας, υποστηρίζονται από τη μελέτη των Motallebnejad et al. (2008), οι οποίοι αξιολόγησαν την επίδραση του φυσικού μελιού στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας προερχόμενης από ακτινοβολία σε ένα δείγμα 40 πασχόντων που τυχαιοποιήθηκε σε δύο ομάδες. Η ομάδα ελέγχου λάμβανε μαζί με την ακτινοβολία και 20ml αλατούχο διάλυμα πριν και μετά από την ακτινοβολία και η ομάδα παρέμβασης λάμβανε τοπική εφαρμογή φυσικού μελιού χρησιμοποιώντας το ίδιο πρωτόκολλο με τους Biswal et al (2003). Οι πάσχοντες αξιολογήθηκαν εβδομαδιαία για την πρόοδο της στοματοβλεννογονίτιδας χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης της στοματικής κοιλότητας OMAS (oral mucositis assessment scale). Τα συμπεράσματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας μεταξύ των πασχόντων που λάμβαναν μέλι έναντι της ομάδας ελέγχου ( $p < 0,001$ ).

Επιπρόσθετα, στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Rashad et al. (2009), στην οποία συμμετείχαν 40 πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα παρέμβασης για να λάβουν τη συμβατική ακτινοχημειοθεραπεία και επιπρόσθετα την τοπική εφαρμογή του μελιού, είτε στην ομάδα ελέγχου για να λάβουν μόνο τη συμβατική ακτινοχημειοθεραπεία. Η αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας γινόταν εβδομαδιαία με βάση την βαθμολογική κλίμακα αξιολόγησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το μέλι μπορεί εμφανώς να μειώσει τη στοματοβλεννογονίτιδα του τρίτου και τετάρτου βαθμού. Η ίδια διαπίστωση έγινε και στην παρούσα μελέτη, αφού διαφάνηκε η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης να εμφανίζεται σε μικρότερα ποσοστά του 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας, απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου.

Παρόμοια οι Khanal et al. (2010), συνέκριναν τις θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού έναντι της λιδοκαΐνης. Οι πάσχοντες σε αυτήν την έρευνα, λάμβαναν είτε μέλι υπό μορφή στοματικού διαλύματος (ομάδα παρέμβασης) είτε λιδοκαΐνη στη στοματική κοιλότητα (ομάδα ελέγχου). Όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν 20 ml από το στοματικό τους διάλυμα τρεις φορές ημερησίως. Οι αντικειμενικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν βάση της κλίμακας RTOC. Η μελέτη κατέδειξε ότι το ποσοστό των πασχόντων με σοβαρής μορφής στοματοβλεννογονίτιδα ήταν χαμηλότερο στην ομάδα που χρησιμοποιούσε το μέλι με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0.001$ ). Επομένως, αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι το μέλι εμφανίζεται να παρέχει ένα σημαντικό όφελος στον περιορισμό της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας στους πάσχοντες κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

Η έρευνα των Bardy et al. (2011) έχει καταλήξει σε αντίθετα αποτελέσματα. Η συγκεκριμένη μελέτη, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του μελιού σχετικά με το βαθμό και τη διάρκεια της στοματοβλεννογονίτιδας, και αφορούσε σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή. Το δείγμα αποτελέσαν 131 πάσχοντες που τυχαιοποιήθηκαν είτε να λαμβάνουν 20 ml μελιού Μανούκα ( $n=67$ ) είτε 20ml ψευδοφαρμάκου ( $n=64$  χρυσό σιρόπι), 4 φορές ημερησίως. Η αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας γινόταν εβδομαδιαία κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και δύο φορές μετά την ολοκλήρωση της έως ότου υποχωρήσει η στοματοβλεννογονίτιδα με βάση τα κριτήρια RTOC. Αυτή η δοκιμή απέτυχε να δείξει ότι το μέλι βελτιώνει τη στοματοβλεννογονίτιδα προερχόμενη από ακτινοθεραπεία, δεδομένου ότι καμία στατιστική διαφορά μεταξύ του μελιού και της ομάδας ψευδοφαρμάκου δεν βρέθηκε. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν συμφωνούν με τα υπόλοιπα συμπεράσματα των δοκιμών που αναλύονται στην παρούσα έρευνα και δεν υποστηρίζουν τη θετική επίδραση του μελιού στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας. Ένας αξιοσημείωτος περιορισμός για τη συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί η διακοπή της παρέμβασης σε μεγάλα ποσοστά από τις πρώτες μέρες.

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν οι Parsons et al (2012), οι οποίοι σε πειραματική έρευνα διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού Manuka για τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας στον ίδιο πληθυσμό κακοήθειας. Οι 28 ασθενείς που συμμετείχαν, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα παρέμβασης όπου λάμβανε βάση πρωτοκόλλου μέλι (n=18), και σε ομάδα ελέγχου (n=10) που λάμβανε τη συμβατική θεραπεία. Παρά το γεγονός ότι τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας, εντούτοις διαφάνηκε ότι αυξήθηκαν τόσο το σωματικό τους βάρος όσο και η ποιότητα ζωής τους. Αναμφίβολα, τα ευρήματα αυτά δεν μπορούν να γενικευτούν λόγω του πολύ μικρού δείγματος της μελέτης αφού οι 10 από τους 28 συμμετέχοντες δεν ολοκλήρωσαν την παρέμβαση.

Τα αποτελέσματα της πιο πάνω μελέτης συνάδουν με τα ευρήματα μιας πολύ πρόσφατης μελέτης η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του μελιού σχετικά με το βαθμό και τη διάρκεια της στοματοβλεννογονίτιδας και ήταν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ελέγχου ( Hawley et al. 2014). Στην έρευνα συμμετείχαν 81 πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου οι οποίοι λάμβαναν ακτινοθεραπεία ή και χημειοθεραπεία με τη μια ομάδα να λαμβάνει μέλι και την άλλη ομάδα να λαμβάνει γέλη υπό μορφή ψευδοφαρμάκου. Σ' αυτή την έρευνα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης. Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό συμμετεχόντων που κυμάνθηκε στο 50% σε κάθε ομάδα, εγκατέλειψε την παρέμβαση λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσίαζε. Αυτό, επηρεάζει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της πιο πάνω μελέτης.

Κάποιες πρόσφατες μελέτες πραγματοποιήθηκαν για να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της χρήση του μελιού σε άτομα με κακοήθειες γενικά που λάμβαναν χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία.

Οι Abdulrhman et al (2012), στην έρευνα τους με δείγμα 90 παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που λάμβαναν χημειοθεραπεία και τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες (α=μέλι), (β=μείγμα μελιού με πρόπολη, μελισσοκέρι και ελαιόλαδο) και (γ=βενζοκαΐνη), παρατήρησαν ότι η ομάδα που λάμβανε μόνο μέλι κατέδειξε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη στοματοβλεννογονίτιδα 2<sup>ου</sup> βαθμού. Αντιστοίχως, παρατηρήθηκε βελτίωση του 3<sup>ου</sup> βαθμού στοματοβλεννογονίτιδας στην ομάδα που λάμβανε το μέλι και στην ομάδα που λάμβανε το μείγμα με τα προϊόντα μέλισσας έναντι της ομάδας που λάμβανε βενζοκαΐνη.

Η πιο πρόσφατη διπλή τυφλή κλινική έρευνα που έχει αναπτυχθεί από τους Raeesi et al. (2014), σύγκρινε μια συμβατική θεραπεία (τοπική χρήση στεροειδούς) σε σχέση με μια εναλλακτική θεραπεία (καφέ με μέλι) ή (μέλι), για τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας προερχόμενη από χημειοθεραπεία. Στην έρευνα συμμετείχαν 75 πάσχοντες με κακοήθεια, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες (S=στεροειδή), (HC=μέλι+καφέ), (H=μέλι), και ακολουθούσαν πρωτόκολλο με συγκεκριμένη δοσολογία και συχνότητα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν βελτίωση της στοματοβλεννογονίτιδας σε όλες τις ομάδες, εντούτοις όμως, η μεγαλύτερη μείωση της σοβαρότητας του βαθμού της στοματοβλεννογονίτιδας αφορούσε στην ομάδα που λάμβανε μέλι και καφεΐνη.

#### **9.4 Η επίδραση της παρέμβασης στο σωματικό βάρος**

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου παρουσιάζουν μια ομάδα διατροφικών δυσλειτουργιών λόγω της νόσου τους και της θεραπείας που λαμβάνουν (Ottoson, 2013). Όπως υποστηρίζεται από τους Pauloski et al. (2000), η μεγαλύτερη ομάδα ατόμων που βιώνουν έντονα τα συμπτώματα δυσκαταποσίας αποτελούν οι πάσχοντες με κακοήθεια της στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα. Αυτό, επιβεβαιώνεται και από τα ευρήματα της παρούσας έρευνας αφού η μεγαλύτερη ομάδα πασχόντων (50%) αφορούσε στα άτομα με κακοήθεια στοματικής κοιλότητας, φάρυγγα και λάρυγγα.

Μέσα από τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς των συμμετεχόντων διαφάνηκε έντονα η δυσκολία στη λήψη τροφής, στη μάσηση και στην κατάποση. Παρατηρήθηκε ότι η ξηροστομία και το κολλώδες σάλιο, η δυσγευσία, η στοματοβλεννογονίτιδα και ο πόνος, καθιστούσαν αδύνατη την πρόσληψη ισοζυγισμένης τροφής από το στόμα των συμμετεχόντων. Για το λόγο αυτό, οι συμμετέχοντες φαίνεται να εμφανίζουν μια πτωτική πορεία του σωματικού τους βάρους κατά τη διάρκεια των 7 αξιολογήσεων. Σύμφωνα με τους Κατσαραγάκη και Πατηράκη (2006), η μεταβολή του σωματικού βάρους αποτελεί το συχνότερο χρησιμοποιούμενο κλινικό δείκτη αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης των πασχόντων με κακοήθεια.

Οι εβδομαδιαίες αντικειμενικές αξιολογήσεις της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας πραγματοποιούνταν παράλληλα με τη μέτρηση του σωματικού βάρους του ασθενούς. Ο κάθε πάσχοντας ζυγιζόταν ανά εβδομάδα, στα πλαίσια της ιατρικής του επίσκεψης στο ιατρικό κέντρο, καθ' όλη τη διάρκεια των εβδομάδων της ακτινοθεραπείας, αλλά και ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη χρήση της ζυγαριάς (έγινε προσπάθεια να χρησιμοποιείται μόνο ένα συγκεκριμένο είδος ζυγαριάς για την εξασφάλιση της ακριβέστερης αξιολόγησης). Για το σκοπό της έρευνας, χρησιμοποιήθηκαν πανομοιότυπες ζυγαριές (μία ανά πόλη), έτσι ώστε να πραγματοποιείται το εβδομαδιαίο ζύγισμα των συμμετεχόντων την ίδια ώρα και στο ίδιο μέρος. Επιπλέον, μια νοσηλεύτρια ακτινοθεραπείας ήταν το άτομο που αξιολογούσε και κατέγραφε το σωματικό βάρος του κάθε πάσχοντα.

Το μέσο βάρος των πασχόντων μεταξύ των εβδομαδιαίων μετρήσεων διαφέρει στις δύο ομάδες παρόλο που και στις δύο παρατηρείται απώλεια βάρους, με επιπλέον απότομη πτωτική τάση στην ομάδα ελέγχου ( $F=36,09p<0,00001$ ). Συγκεκριμένα, από την πρώτη μέτρηση μέχρι και την έβδομη μέτρηση, υπήρξε μόνο 3.2% απώλεια βάρους για την ομάδα παρέμβασης, ενώ για την ομάδα ελέγχου η συνολική απώλεια ήταν 13,5% κατά μέσο όρο, χωρίς να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μέσου βάρους της ομάδας ελέγχου και ομάδας παρέμβασης κατά την πρώτη αξιολόγηση.

Η απώλεια βάρους η οποία αναφέρθηκε από τους πάσχοντες των δύο ομάδων, συμφωνεί με τα αποτελέσματα της αντικειμενικής αξιολόγησης του βάρους τους. Οι πάσχοντες που βρίσκονταν στην ομάδα παρέμβασης, μέσα από τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, δήλωσαν ότι κατά την διάρκεια της θεραπείας τους, παρουσίασαν απώλεια βάρους (58.3%) ( $n=21$ ), και μόνο 7 (19.4%) άτομα δήλωσαν ότι παρατήρησαν αύξηση βάρους. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου, 32 πάσχοντες δήλωσαν ότι παρουσίασαν απώλεια βάρους (88.89%) και μόνο 3 (8.33%) πάσχοντες δήλωσαν ότι κέρδισαν βάρος κατά το διάστημα της ακτινοθεραπείας. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας σχετικά με την απώλεια βάρους των πασχόντων που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία συνάδουν με τη βιβλιογραφία, αφού έχει διαπιστωθεί ότι οι πάσχοντες της συγκεκριμένης ομάδας παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά απώλειας βάρους  $>5\%$  (Elting et al. 2007).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, καταδεικνύουν τη θετική επίδραση της παρέμβασης στη διατήρηση του σωματικού βάρους των πασχόντων, τα οποία ερμηνεύονται τόσο με υποκειμενικές όσο και αντικειμενικές αξιολογήσεις. Συγκεκριμένα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και το βάρος των πασχόντων. Ενδεχομένως, η έντονη συσχέτιση μπορεί να αποδοθεί στο ότι οι πάσχοντες της συγκεκριμένης ομάδας παρουσίαζαν βελτίωση του βαθμού στοματικής βλεννογονίτιδας και ξηροστομίας λόγω των στοματικών πλύσεων με μέλι και όχι λόγω της θερμιδικής αξίας του μελιού. Ως εκ τούτου, η βελτίωση της συμπτωματολογίας δηλαδή των στοματικών ελκών καθώς επίσης και της ξηροστομίας, επέτρεπε στους πάσχοντες να λαμβάνουν μεγαλύτερη ποσότητα υγρής και μαλακής τροφής από το στόμα.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο δύο μελέτες που επικεντρώθηκαν στην αποτελεσματικότητα του μελιού στη διατήρηση ή τη αύξηση του σωματικού βάρους των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία έτσι ώστε να υποστηρίξουν τα πιο πάνω αποτελέσματα (Biswal et al. 2003, Parsons et al 2012). Συγκεκριμένα, οι Biswal et al. (2003), εντόπισαν στην έρευνα τους ότι το 55% των συμμετεχόντων που λάμβαναν μέλι υπό μορφή στοματικού διαλύματος, παρουσίασε διατήρηση ή αύξηση του σωματικού τους βάρους, ενώ οι πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου, παρουσίασαν διατήρηση ή αύξηση του σωματικού τους βάρους σε ποσοστό 25%. Ομοίως, η έρευνα των Parsons et al. (2012), έχει καταδείξει αύξηση του σωματικού βάρους των πασχόντων, χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί βελτίωση του βαθμού της στοματοβλεννογονίτιδας στα άτομα που λάμβαναν μέλι υπό μορφή στοματικού διαλύματος.

Ο Cheng (2007), αναφέρει ότι οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, συχνά συνταγογραφούνται διάφορα θρεπτικά συμπληρώματα διατροφής, με σκοπό τον περιορισμό της αυξημένης απώλειας βάρους τους, παρόλο που οι ίδιοι δύσκολα συμμορφώνονται με την λήψη τους λόγω των διαταραχών γεύσης που βιώνουν. Μέσα από το ειδικό ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς EORTC H&N35, 21 (58.3%) οι πάσχοντες στην ομάδα παρέμβασης και 25 (69.44%) πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου δήλωσαν ότι λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας τους μέχρι και ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της.



Επιπρόσθετα, 7 (19.4%) πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου και 5 (13.89%) στην ομάδα παρέμβασης δήλωσαν ότι λάμβαναν θεραπευτικά υγρά μέσω σωλήνα σίτισης. Μέσα από την υφιστάμενη βιβλιογραφία παρατηρείται ότι οι απόψεις σχετικά με την εισαγωγή σωλήνα σίτισης σε άτομα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου δίστανται λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης λοιμώξεων στην περιοχή της γαστροστομίας ( Ehrson et al 2004) και την ανικανότητα κατάποσης που προκαλείται λόγω μη λήψης τροφής από το στόμα (Langmore et al 2012). Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας θεωρείται απαραίτητο να διαγιγνώσκουν την πιθανότητα αυξημένης απώλειας σωματικού βάρους μέσα από την εντόπιση και το στάδιο της νόσου καθώς επίσης και τον ιστολογικό τύπο της κακοήθειας (Nelson 2000).

### **9.5 Η επίδραση της παρέμβασης στον στοματοφαρυγγικό πόνο**

Η αναλγησία που χορηγείται για την ανακούφιση του στοματικού πόνου αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό της φροντίδας του ασθενούς. Διάφορες κατηγορίες αναλγητικών χρησιμοποιούνται ευρέως για την διαχείριση του στοματικού πόνου και σ' αυτά περιλαμβάνονται τα οπιοειδή, τα μη οπιοειδή και αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μπορεί να χορηγηθούν διαμέσου του στόματος, του βλεννογόνου, διαδερμικά, και δια της ενδοφλέβιας οδού (Radvasky 2013). Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια των φαρμακευτικών σκευασμάτων θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά και να αναπροσαρμόζονται, όπου κρίνεται απαραίτητο, έτσι ώστε να διαχειρίζονται εξατομικευμένα και αποτελεσματικά τα επίπεδα πόνου του κάθε πάσχοντα. Σε γενικές γραμμές, για τη διαχείριση του πόνου της στοματικής κοιλότητας, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ακολουθούν καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής, όπως για παράδειγμα τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO 1979).

Προκειμένου να αξιολογηθούν τα επίπεδα του στοματικού πόνου στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε η υποκειμενική αξιολόγηση του πάσχοντα, μέσα από τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν. Συνολικά, στην στατιστική ανάλυση επιλέγηκαν να συμπεριληφθούν 10 ερωτήσεις, που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στον στοματοφαρυγγικό πόνο. Η υποκειμενική αξιολόγηση του πόνου αφορούσε μόνο σε τρεις συγκεκριμένες περιόδους που δόθηκε το ερωτηματολόγιο στους συμμετέχοντες, ενώ το κριτήριο που αφορούσε στη χρονική περίοδο προσδιορισμού του πόνου στις περιπτώσεις του EORT C30, το EORT H&N 35 καθώς και το OMWQ ήταν «η προηγούμενη ή τελευταία εβδομάδα».

Στο ερωτηματολόγιο της ξηροστομίας (XQ), υπήρχε μία μόνο ερώτηση (τύπου Likert) που αφορούσε στον πόνο, και στην ανάλυση λήφθηκαν υπόψη οι επιλογές «πάντα ισχυρός» και «αφόρητος πόνος» οι οποίες είχαν και τη μέγιστη βαθμολογία. Παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα παρέμβασης κατά την δεύτερη αξιολόγηση η επιλογή «πάντα ισχυρός» και «αφόρητος πόνος» μειώθηκε από 63.9% που παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση σε 44.4% στην επαναξιολόγηση του 1ος μήνα. Η διαφορά αυτή θεωρείται ως οριακή, σύμφωνα με το δείγμα της μελέτης. Από την άλλη, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερο πόνο από 69.4% που παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση σε 88.9% στην επαναξιολόγηση του 1ος μήνα.

Στο ερωτηματολόγιο των Epstein et al. (2007), 2 ερωτήσεις που αφορούσαν στο βαθμό στοματικού και φαρυγγικού πόνου με τη χρήση κλιμάκων (κλίμακα Likert 1 - 10) και 1 ερώτηση με κλίμακα Likert (0 - 5) διαπιστώθηκε ότι ο στοματικός πόνος πριν από την παρέμβαση ήταν  $5,4 \pm 2,6$ , ενώ σε 1 μήνα μειώθηκε σε  $(4,8 \pm 2,5)$ , έναντι της ομάδας ελέγχου που κατά την πρώτη αξιολόγηση ήταν  $6 \pm 2,3$  με αύξηση σε 1 μήνα  $(7,4 \pm 1,6)$ . Εντούτοις, τα αποτελέσματα αυτά δεν καταδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του πόνου στα ερωτηματολόγια QLQ C30 και H&N35, κατά τις τρεις μετρήσεις των 6 ερωτήσεων που αφορούσαν στον πόνο, κατέδειξαν διαφορά στην ομάδα παρέμβασης κατά τη δεύτερη και τρίτη αξιολόγηση.

Στην παρούσα μελέτη η αξιολόγηση του πόνου φαίνεται να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως τη χρονική στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου καθώς επίσης και το είδος και η δοσολογία της φαρμακευτικής αγωγής που λάμβανε ο κάθε πάσχοντας ξεχωριστά η οποία ήταν πολυποίκιλη. Για το λόγο αυτό, μέσα από την παρούσα έρευνα, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί ότι η παρέμβαση με τη χρήση μελιού αποτελούσε αιτία της μείωσης του στοματικού πόνου των πασχόντων. Αξιοσημείωτα αποτελούν τα ελεύθερα σχόλια κάποιων συμμετεχόντων αναφορικά με την ανακούφιση του πόνου, μετά τη χρήση του μελιού στη στοματική κοιλότητα. Συγκεκριμένα, οι πάσχοντες ανέφεραν ότι μετά το πρώτο λεπτό επαφής του διαλύματος στο στοματικό βλεννογόνο, ένιωθαν έντονη ανακούφιση για αρκετή ώρα. Παρόλα αυτά, στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι η τοπική επάλειψη μελιού σε ανοικτά τραύματα καταπραΰνει και ανακουφίζει τον πόνο (Subrahmanyam 1993, Molan 2001), και δεν προκαλεί ερεθισμό (Cavanagh et al. 1970, McInerney 1990).

Μία μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση του μελιού στη βελτίωση της στοματοβλεννογονίτιδας και κατ' επέκταση του στοματικού πόνου, σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου ήταν η μελέτη των Khanal et al. (2010). Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ομάδα που λάμβανε μέλι παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα ως προς το βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας και τη στοματική άνεση, έναντι της ομάδας που λάμβανε λιδοκαΐνη.

Τα αποτελέσματα της υφιστάμενης μελέτης σχετίζονται με δύο πολύ πρόσφατες μελέτες οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση του μελιού στο στοματοφαρυγγικό πόνο (Letchumanan et al. 2012, Halim et al. 2013) ως αποτέλεσμα άλλων παθολογικών καταστάσεων. Ο σκοπός της πρώτης έρευνας (Letchumanan et al. 2012), ήταν να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του μελιού στην μείωση του πόνου και την επίσπευση της επιθηλιοποίησης σε άτομα μετά από αμυγδαλεκτομή. Δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 42 πάσχοντες οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα που λάμβανε μέλι και την ομάδα που λάμβανε ψευδοφάρμακο. Τα άτομα αξιολογήθηκαν για 5 συνεχείς μέρες μετεγχειρητικά για τον πόνο, βάση μιας οπτικής αναλογικής κλίμακας, και για τη πορεία της επιθηλιοποίησης του τραύματος, βάση μιας κλίμακας σταδιοποίησης της επιθηλιοποίησης. Σε αυτή τη μελέτη, παρόλο που δε διαφάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με την ανακούφιση του πόνου και την επιθηλιοποίηση του τραύματος, εντούτοις η καθημερινή αξιολόγηση των συμμετεχόντων, κατέδειξε ότι η ομάδα που λάμβανε το μέλι βίωσε λιγότερο πόνο και είχε ταχύτερη επιθηλιοποίηση από την ομάδα που λάμβανε το ψευδοφάρμακο.

Η δεύτερη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Harim et al. (2013), είχε σκοπό να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της επίδρασης δύο ουσιών (μελιού και γέλης σαλικιλικού οξέως), για τη διαχείριση της επαναλαμβανόμενης αφθώδους στοματίτιδας (Recurrent aphthous Stomatitis-RAS). Στη συγκεκριμένη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, συμπεριλήφθηκαν 20 εξωτερικοί ασθενείς με αφθώδη στοματίτιδα που τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες και γινόταν αξιολόγηση του μεγέθους του έλκους και του στοματικού πόνου, κατά την πρώτη και πέμπτη μέρα της επίσκεψής τους. Λόγω του μικρού δείγματος, και σ' αυτή την περίπτωση δεν διαφάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, που αφορούσε τόσο στο μέγεθος του έλκους ( $p=0,88$ ) όσο και στο στοματικό πόνο ( $p=0,51$ ). Ωστόσο, η μέση βαθμολογία του πόνου ήταν μικρότερη στην ομάδα που λάμβανε το μέλι, δίνοντας ενδείξεις ότι το μέλι ενισχύει την ανακούφιση από το στοματικό πόνο. Αυτά τα αποτελέσματα, συμφωνούν με την μελέτη των Samet et al. (2006), που διερεύνησαν το ίδιο θέμα και συμπέραναν ότι το μέλι μπορεί να μειώσει τις επαναλαμβανόμενες εμφανίσεις RAS.

## 9.6 Επίδραση της παρέμβασης στην ποιότητα ζωής

Η εκτίμηση της ποιότητας της ζωής των πασχόντων είναι ιδιαίτερα σημαντική στην κλινική πρακτική, καθώς επιτρέπει στο άτομο και στον επαγγελματία υγείας να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της διάγνωσης και της θεραπείας. Στην παρούσα μελέτη, η εκτίμηση της ποιότητας ζωής, περιελάμβανε ερωτήσεις και από τα τρία ερωτηματολόγια, συμπεριλαμβανομένων των φυσικών, των ψυχολογικών και κοινωνικοοικονομικών τομέων.

Ένας παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη και αφορά στην αντικειμενικότητα της αξιολόγησης αυτοαναφοράς της ποιότητας ζωής των πασχόντων, είναι η σχέση που διατηρούν με τους επαγγελματίες υγείας, αλλά και η υποστήριξη τους από το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα οι πάσχοντες πολλές φορές να μη δίνουν αντικειμενικές απαντήσεις σε αυτό του είδους των ερωτήσεων.

Επιπλέον, όπως έχει διαφανεί μέσα από τη βιβλιογραφία, τα στοιχεία της νόσου, αποτελούν τον βασικότερο παράγοντα που επηρεάζουν την υποκειμενική αξιολόγηση της ποιότητα ζωής των πασχόντων όπως η ηλικία, το φύλο, η θέση του όγκου, το στάδιο του όγκου, το είδος θεραπείας, την τοξικότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία (Langendijk et al. 2008), καθώς και άλλα ειδικά συμπτώματα της νόσου (Chandu et al. 2006).

Επιπρόσθετα, στοιχεία που αφορούσαν στη χρονική περίοδο της υποκειμενικής αξιολόγησης, φάνηκαν να επηρεάζονται σημαντικά στη συγκεκριμένη έρευνα, αποδεικνύοντας πως ο χρόνος αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα διακύμανσης της γενικής ποιότητας ζωής των πασχόντων. Οι Chandu et al. (2006), υποστηρίζουν ότι τη στιγμή της διάγνωσης και της έναρξης της θεραπείας, οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, και ειδικότερα τα άτομα με κακοήθεια στη στοματική κοιλότητα, βιώνουν επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους, που σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση και τη λειτουργικότητα τους. Αντίθετα, οι πάσχοντες με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας ή οι πάσχοντες μεγαλύτερης ηλικίας ή και με συνυπάρχουσα νόσο, βιώνουν λιγότερη επιδείνωση των διαφόρων διαστάσεων της ποιότητας ζωής της νόσου τους (Carranza 2008).

Η πρώτη αξιολόγηση αφορούσε στην αρχή της τέταρτης εβδομάδας της ακτινοθεραπείας, κατά την οποία οι πάσχοντες άρχισαν να βιώνουν έντονη συμπτωματολογία, όπως έχει παρατηρηθεί μέσα από την ανάλυση των ερωτηματολογίων. Επιπλέον, η δεύτερη αξιολόγηση και ιδιαίτερα καθοριστική για τη πορεία της ποιότητας ζωής των πασχόντων, πραγματοποιήθηκε ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους, εκεί που κορυφώνονται αρκετές από τις επιπτώσεις τους και σχετίζονται με τη γενική ποιότητα ζωής τους λόγω της θεραπείας που λαμβάνουν. Η μετέπειτα παρακολούθηση της ποιότητα ζωής τους που αξιολογεί την μακροπρόθεσμη επίδραση της παρέμβασης (follow-up), φαίνεται σε έξι μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας, εκεί που εν μέρει τα πλείστα συμπτώματα αρχίζουν να υποχωρούν.

Το εργαλείο EORTC-QLQ C30, επικεντρώνεται σε 7 τομείς που αφορούν στην ποιότητα ζωής και περιλαμβάνουν τη φυσική λειτουργία, την αισθηματική λειτουργία, τη διανοητική λειτουργία, την κοινωνική λειτουργία, την οικονομική λειτουργία, τη λειτουργία ρόλου καθώς και τη γενική ποιότητα ζωής. Οι Torres Carranza et al (2008), αναφέρουν ότι το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο, αποτελεί το πιο αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια γενικά.

Σύμφωνα με τον Cognetti (2008), οι φυσικές επιπτώσεις της θεραπείας της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου που έχουν αντίκτυπο στη γενική ποιότητα ζωής, αφορούν στις λειτουργικές δυσκολίες που περιλαμβάνουν ένα εύρος συμπτωματολογίας όπως την κούραση, τη ναυτία-εμετό, τον πόνο, τη δύσπνοια και τη στέρηση ύπνου. Στη μελέτη αυτή, διαφαίνεται ότι στην πρώτη υποκειμενική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων εκτός από το ρόλο τους στην οικογένεια και την κοινωνία, καθώς και τη συναισθηματική τους κατάσταση. Αυτό, συνάδει με τα αποτελέσματα μελετών που υποστηρίζουν την ύπαρξη των αλλαγών στη συναισθηματική κατάσταση των πασχόντων της συγκεκριμένης ομάδας, καθώς των αλλαγών στη διάσταση του ρόλου των ατόμων, οι οποίες τεκμηριώνουν τις σοβαρότατες επιπτώσεις που επιφέρει η λέξη «κακοήθεια» στους πάσχοντες γενικότερα και κατ' επέκταση στην ποιότητα ζωής τους (Torres Carranza et al. 2008, Hinz et al. 2010, Linden et al. 2012, Charalambous 2014 ).

Αντίθετα, το μέγεθος της επίδρασης στην ομάδα παρέμβασης είναι μεγάλο κατά τις επόμενες αξιολογήσεις, γεγονός που καταδεικνύει ότι η παρέμβαση ωφέλησε τους συμμετέχοντες της συγκεκριμένης ομάδας, ένα μήνα μετά την παρέμβαση και κατά την επαναξιολόγηση των έξι μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Συγκεκριμένα, η μέση ποιότητα ζωής στις περισσότερες υποκλίμακες του EORTC- C30 των ατόμων της ομάδα παρέμβασης κατά τη δεύτερη αξιολόγηση είναι σχεδόν η διπλάσια ή και μεγαλύτερη από την ομάδα ελέγχου. Αυτό διαπιστώνεται και από την επαναξιολόγηση τους (follow-up) όπου υπάρχει μεγαλύτερη βελτίωση της γενικής ποιότητας ζωής των ατόμων στην ομάδα παρέμβασης, χωρίς όμως να φαίνεται ότι οι πάσχοντες έχουν πλήρως αποκτήσει τις λειτουργίες που περιλαμβάνουν τη γενική ποιότητα της ζωής τους.

Στην ομάδα ελέγχου παρουσιάστηκε σημαντική επιδείνωση της γενικής ποιότητας ζωής των ατόμων κατά τη δεύτερη αξιολόγηση, ενώ στην επαναξιολόγηση (follow-up), η μέση γενική ποιότητα ζωής των ατόμων βελτιώθηκε σε ποσοστά πολύ χαμηλότερα από αυτά της ομάδας παρέμβασης. Και για τις δύο ομάδες, ενισχύεται η άποψη ότι με την πάροδο του χρόνου οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου βελτιώνονται ως προς την γενική ποιότητα ζωής τους, ωστόσο απαιτείται να περάσει αρκετός χρόνος μέχρι να επανέλθουν στις κανονικές τους λειτουργίες. Αυτή η παρατήρηση έχει διαπιστωθεί και από άλλες έρευνες (Abendstein et al 2005, Dirix et al 2006, Morgan et al, 2011). Πέραν της διαπίστωσης αυτής, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας ενισχύουν την άποψη ότι η χρήση του μελιού και κατ' επέκταση η βελτίωση της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας, έχουν θετική επίδραση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου.

Οι κύριες διαταραχές που αφορούν στις φυσικές λειτουργίες σε σχέση με την ποιότητα ζωής που περιγράφονται στο ερωτηματολόγιο H&N35 και στα ειδικά ερωτηματολόγια XQ και OMWQ, σχετίζονται με την ποιότητα ζωής της στοματική υγιεινή (oral health related QoL). Και για τις δύο ομάδες οι υψηλότεροι μέσοι όροι στις παραμέτρους των φυσικών λειτουργιών των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου ήταν ο πόνος, η κατάποση, η λήψη τροφής, το άνοιγμα στόματος, το ξηρό στόμα, το κολλώδες σάλιο και το αίσθημα αρρώστιας (Παράρτημα 5.7).

Γενικά, τα αποτελέσματα άλλων ερευνών συμφωνούν ότι η πιο πάνω συμπτωματολογία επηρεάζει αρνητικά τη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου ( McMillan et al 2003, Oates et al 2007, Shiboski et al 2007, Hahn & Kruskemper 2007). Αυτό, ενισχύθηκε και με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου EORTC-C30. Αξιοσημείωτη αποτελεί η δεύτερη αξιολόγηση του ερωτηματολογίου H&N35 των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, όπου παρατηρήθηκε ότι οι μέσοι όροι των ποσοστών των προαναφερθέντων συμπτωμάτων στην ομάδα παρέμβασης, είχαν βελτιωθεί κατά το διπλάσιο από την ομάδα ελέγχου. Αυτό, συνδέεται άμεσα με την αποτελεσματικότητα που είχε η παρέμβαση στην πειραματική ομάδα.

Όσον αφορά στην τρίτη αξιολόγηση, επίσης διαπιστώνεται ο αντίκτυπος της θετικής επίδρασης στην ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων της ομάδας παρέμβασης. Παρόλο που 6 μήνες μετά, οι πάσχοντες δεν επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα όλων των διαστάσεων που χαρακτηρίζουν την ποιότητα ζωής τους, εντούτοις τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θεωρούνται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Αντίθετα, στην τελευταία αξιολόγηση, η παρούσα μελέτη διαπίστωσε ότι οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου αντιμετωπίζουν σε υψηλά ποσοστά συμπτωματολογία που αφορά στον πόνο, στη ξηροστομία και στο κολλώδες σάλιο, στην κατάποση και στο άνοιγμα στόματος. Αυτή η διαπίστωση τεκμηριώνεται από την υφιστάμενη βιβλιογραφία η οποία υποστηρίζει ότι οι επιπτώσεις από την ακτινοθεραπεία μπορεί να παραμείνουν για μήνες ή και χρόνια μετά, ειδικά σε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ξηροστομία, η δυσγευσία και η δυσκαταποσία (Abendstein et al 2005, Dirix et al 2006, Smith et al 2010, Morgan et al, 2011).

Γενικά, μέσα από τα εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, έχει διαφανεί η σημαντικότητα της έγκαιρης διάγνωσης και αναγνώρισης των πολυδιάστατων επιπτώσεων που επιφέρει η διάγνωση και η θεραπεία της κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου. Η γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων είναι αλληλένδετη με πολλές παραμέτρους οι οποίοι θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να λαμβάνονται υπόψη από όλη τη διεπιστημονική ομάδα που προσφέρει φροντίδα με κάθε τρόπο σε ένα πάσχοντα. Η ορθή προετοιμασία του πάσχοντα, η συνεχής στήριξη από τους επαγγελματίες υγείας αλλά και η διάγνωση όλων των αναγκών του, θα συμβάλουν στη βελτίωση της γενικής ποιότητας ζωής του. Τα ερωτηματολόγια τόσο της γενικής ποιότητας ζωής (EORT QLQ30) όσο και τα ειδικά ερωτηματολόγια H&N35, XQ, OMWQ, αναμφίβολα μπορεί να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας στην έγκαιρη αναγνώριση αυτών των αναγκών.

## 9.7 Περιορισμοί της έρευνας-δυσκολίες κατά τη διαδικασία της έρευνας

Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας, διαφάνηκε ότι ορισμένες από τις διαδικασίες παρουσίασαν κάποιους περιορισμούς οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη παράλληλα με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, παρουσιάστηκαν κάποιες αναμενόμενες δυσκολίες οι οποίες αναφέρονται πιο κάτω.

Η χρήση του μελιού στην ομάδα παρέμβασης κατέστησε αδύνατη την εφαρμογή της διπλής τυφλότητας κατά τη διάρκεια της συλλογής των δεδομένων, επειδή το μέλι έχει μια ευρέως γνωστή, χαρακτηριστική γεύση και χρώμα που δε θα μπορούσε να μην αναγνωριστεί από τους συμμετέχοντες. Παράλληλα, κάποιοι συμμετέχοντες από την ομάδα ελέγχου πιθανότατα να χρησιμοποίησαν στοματικές γαργάρες με μέλι μετά από τη συζήτηση με άλλους συμμετέχοντες της αντίθετης ομάδας, γνωρίζοντας γενικά τις ευεργετικές ιδιότητες του μελιού. Φυσικά, για να περιοριστεί το φαινόμενο αυτό, τα άτομα της ομάδας ελέγχου λάμβαναν φυσιολογικό ορρό για στοματικές πλύσεις, το οποίο οι πάσχοντες το θεωρούσαν ένα ισοδύναμο διάλυμα που λάμβαναν για τον ίδιο λόγο.

Επιπλέον, παρόλο που δίνονταν γραπτές οδηγίες σχετικά με τη δόση και τη συχνότητα του μελιού ή του φυσιολογικού ορρού που θα χρησιμοποιούσαν οι συμμετέχοντες ως στοματικά διαλύματα καθώς και υπενθύμιση από τις κατ' οίκον νοσηλεύτριες, εν τούτοις δεν μπορούσε να ελεγχτεί κατά πόσο υπήρξαν συνεπείς στη διαδικασία αυτή.

Κάποιο άλλο σημείο που δε θα μπορούσε να παραβλεφθεί αποτελούσε η εβδομαδιαία στοματική αξιολόγηση των συμμετεχόντων. Κατά την διάρκεια της θεραπείας τους οι πάσχοντες αξιολογούνταν από την κλινική παθολόγο/Ογκολόγο του Ογκολογικού Κέντρου και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους και από τις κατ' οίκον νοσηλεύτριες οι οποίες λειτουργούσαν ανά επαρχία. Παρότι είχαν εκπαιδευτεί για την κάθε κλίμακα αξιολόγησης, εντούτοις πιθανό να μην επιτεύχθηκε η πλήρης αντικειμενικότητα των στοματικών αξιολογήσεων.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ

Αναμφισβήτητα, η ανεπάρκεια της διαχείρισης των επιπτώσεων της συμβατικής θεραπείας που περιλαμβάνει το συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και ακτινοχημειοθεραπείας, για τους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, οδηγεί στην πρόωρη διακοπή της θεραπείας αλλά και στην αυξημένη θνησιμότητα. Όπως διαφαίνεται από την υφιστάμενη βιβλιογραφία, η ξηροστομία και η στοματοβλεννογονίτιδα αποτελούν δύο από τις πιο απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες των πασχόντων, οι οποίες οδηγούν σε μια αλληλένδετη σειρά σοβαρής συμπτωματολογίας.

Ως εκ τούτου, διαφαίνεται ότι παρόλο που έχουν εξευρεθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη διαχείριση τους, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποια πλήρως αποτελεσματική θεραπεία που να παρέχει άμεσα αποτελέσματα στους πάσχοντες με κακοήθειες.

Μέσα από την παρούσα μελέτη έχει διαφανεί ότι η συνδυαστική χρήση της συμβατικής με τη συμπληρωματική θεραπεία, θα μπορούσε να ενισχύσει την ταχύτερη υποχώρηση της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας. Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού υπό μορφή στοματικών γαργάρων για τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας, έχει διερευνηθεί και σε προηγούμενες έρευνες οι οποίες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του. Παράλληλα, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες που καταδεικνύουν τις ποικίλες θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού και κατ' επέκταση τις αντιφλεγμονώδεις και επουλωτικές ιδιότητες που σχετίζονται με τη διαχείριση της στοματοβλεννογονίτιδας.

Επιπλέον, η ύπαρξη της πιθανότητας της αποτελεσματικότητας του μελιού στη διαχείριση της ξηροστομίας αναδύεται μέσα από την παρούσα έρευνα αφού αποτελεί την πρώτη ερευνητική προσπάθεια διερεύνησης αυτής της πιθανότητας. Στα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, διαφαίνεται ότι, οι πάσχοντες που λάμβαναν μέλι υπό μορφή στοματικών γαργάρων είχαν χαμηλότερο βαθμό ξηροστομίας κατά την περίοδο της θεραπείας αλλά και κατά το διάστημα της επαναξιολόγησης. Έτσι, παλαιότερες έρευνες έρχονται στην επιφάνεια οι οποίες αναφέρονται σε ουσίες όπως το μηλικό οξύ κ.α που υπάρχουν στα χημικά χαρακτηριστικά του μελιού, να δρουν ως διεγέρτες σιέλου.

Οι επαγγελματίες υγείας θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν του πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, να χρησιμοποιούν το μέλι για τη διαχείριση/βελτίωση της ξηροστομίας, της στοματοβλεννογονίτιδας και του στοματικού πόνου αλλά και τη σταθεροποίηση του

σωματικού τους βάρους. Η συνδιαστική χρήση του με τη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχτεί ότι επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα στη αντιμετώπιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων.

Ταυτόχρονα με τη βελτίωση της ξηροστομίας και της στοματοβλεννογονίτιδας φάνηκε να βελτιώνεται τόσο το σωματικό βάρος όσο και ο στοματικός πόνος των πασχόντων, με την υποχώρηση της συμπτωματολογίας που επηρέαζε αρνητικά τη λήψη τροφής και υγρών από το στόμα.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα που προκύπτει μέσα από την παρούσα έρευνα αποτελεί ο αντίκτυπος των φυσικών επιπτώσεων στη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Συγκεκριμένα, όλες οι πτυχές των διαστάσεων της ποιότητας ζωής των πασχόντων επηρεάζονται αρνητικά, και ως εκ τούτου κρίνεται αναγκαία η στήριξη τους από τους επαγγελματίες υγείας και το οικογενειακό τους περιβάλλον.

Ωστόσο, θα πρέπει να αναπτυχθούν μεγαλύτερες και μεθοδολογικά ποιοτικές μελέτες για να γενικευτούν τα πιο πάνω αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα της έρευνας αποτελούν χρήσιμο υλικό για όλους τους εμπλεκόμενους φορείς, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και την αποτελεσματικότερη διαχείριση της συμπτωματολογίας που αντιμετωπίζουν οι πάσχοντες.

Επίσης, η ένταξη των δύο αναγκαίων κλιμάκων της στοματικής αξιολόγησης της ξηροστομίας και στοματοβλεννογονίτιδας αποτελεί αναμφισβήτητο μέτρο έγκαιρης διάγνωσης και διαχείρισης των δύο κύριων ανεπιθύμητων ενεργειών, αφού μέχρι σήμερα δεν έχει ενταχθεί επίσημα στα νοσηλευτήρια. Με τη συχνή αντικειμενική αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας, οι επαγγελματίες υγείας θα μπορούν να ανιχνεύουν έγκαιρα τα σημεία και συμπτώματα που εμφανίζονται και συνδέονται άμεσα με τις δύο αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι φορείς που θα μπορέσουν να χρησιμοποιήσουν τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν το Υπουργείο Υγείας (Ιατρικές και Νοσηλευτικές Υπηρεσίες) και οι διευθύνσεις των ιδιωτικών και δημόσιων Νοσηλευτηρίων και Ογκολογικών κέντρων. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας ενθαρρύνουν την συνδυαστική χρήση της συμβατικής θεραπείας με τις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες και την ένταξη τους στην κλινική πρακτική.

Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της έρευνας μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση του συγκεκριμένου θέματος από άλλους ερευνητές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΑΓΓΛΙΚΗ

- Abdulrhman, M., Samir Elbarbary, N., Ahmed Amin, D., & Saeid Ebrahim, R. (2012). Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric Hematology-Oncology*, 29(3), 285-292.
- Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, et al. (2005) Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. *Laryngoscope* 115: 2183–92.
- Adamietz, I.A., Rahn, R., Bottcher, H.D et al. (1998) Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Supp Care Cancer*; 6, 373-7
- Adelstein, D. J., Ridge, J. A., Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., D'Souza, G., Gravitt, P. E., Westra, W., Psyrri, A., Martin Kast, W., Koutsky, L. A., Giuliano, A., Krosnick, S., Trotti, A., Schuller, D. E., Forastiere, A. and Dansky Ullmann, C. (2009) Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: Summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck*, 31: 1393–1422.
- Alden, M.E., O'Reily, R.C., Topham, A. et al (1996). Elapsed radiation therapy treatment time as a predictor of survival in patients with advanced head and neck cancer who receive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*, 201, 675-680.
- Ali. A., (2003) Prevention of ammonia-induced gastric lesions in rats by natural honey. *Journal. Nutrition. Environ. Med.* 13, 239–246.
- Al-Waili NS (2003) Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complementary Therapies in Medicine* 11, 226–234.
- Ambrosch, P. (2007). The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 15(2), 82-88.
- American Cancer society. (2010) Cancer facts & figures Atlanta: American Cancer Society; Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/Cancer-Facts-and-Figures-2010.pdf>. (Accessed April 12, 2011).
- American Society for Radiation Oncology (2012). Fast facts about radiation therapy. [www.astro.org/News-and-Media/](http://www.astro.org/News-and-Media/) Media Resources/FAQs/Fast-Facts- About-Radiation-Therapy/Index.aspx (accessed 2012 Apr 30).
- Anderson, I. (2006) Honey dressings in wound care. *Nursing Times* 102, 40–42.

- Andrieu-Abadie, N., & Levade, T. (2002). Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1585(2), 126-134.
- Annertz, K., Anderson, H., Björklund, A., Möller, T., Kantola, S., Mork, J., ... & Wennerberg, J. (2002). Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *International journal of cancer*, 101(1), 95-99.
- Antonadou, D., Pepelassi, M., Synodinou, M., et al. (2002) Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 52:739.
- Aquino V.M, A.R. Harvey, J.H. Garvin, et al (2005). A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study *Bone Marrow Transpl.* 36 (7), 611–616
- Argiris, A., Karamouzis, M. V., Raben, D., & Ferris, R. L. (2008). Head and neck cancer. *The Lancet*, 371(9625), 1695-1709.
- Aristotle (1910). *Historia Animalium*. Oxford, U.K., Oxford University
- Armstrong D. (2009) Manuka honey improved wound healing in patients with sloughy venous leg ulcers. *Evid Based Med*, 14 (5), 148
- Bachaud, J.M., Cohen-Jonathan, E., Alzieu, C. et al. (1996) Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.*36, 999-1004.
- Balducci L, Extermann M. (2000) Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*, 20, p.224-37
- Barasch A. & Joel B. Epstein (2011) Management of cancer therapy-induced oral mucositis *Dermatologic Therapy*, Vol. 24, 424–431
- Bardy J, Slevin JN, Mais, LK and Molassiotis A (2008) A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *Journal of Clinical Nursing* 17: 2604-2623.
- Bardy, J., Molassiotis, A., Ryder, W. D., Mais, K., Sykes, A., Yap, B., ... & Slevin, N. (2012). A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(3), 221-226.
- Batty J (2000) *Nutrition. In: Feber T (ed) Head and neck oncology nursing*. Whurr, London, 171–188

- Baum BJ, Zheng C, Alevizos I, Cotrim AP, Liu S, McCullagh L, et al. (2010) Development of a gene transfer-based treatment for radiation-induced salivary hypofunction. *Oral Oncology*, 46(1), 4-8
- Baum, B.J., Zheng, C., Alevizos, I., Cotrim, A.P., Liu, S., McCullagh, L., Goldsmith, C.M., McDermott, N., Chiorini, J.A., Nikolov, N.P., Illei, G.G. (2010) Development of a gene transfer-based treatment for radiation-induced salivary hypofunction. *Oral Oncol.* Jan, 46(1), 4-8.
- Beaver ME , Matheny KE, Roberts DB , Myers JN . (2001) Predictors of weight loss during radiation therapy . *J Otolaryngol Head Neck Surg* ; 125 : 645 – 8 .
- Bell, J. (2010). *Doing your research project*. McGraw-Hill International.
- Ben-Arye E, Traube Z, Schachter L., Haimi M, Levy M, Schiff E, Lev E. (2011) Integrative pediatric care: patients attitudes toward communication of physicians and CAM practitioners. *Pediatrics*, 127(1), 84 -95 .
- Bensadoun RJ, Schubert MM, Lalla RV, Keefe D. (2006) Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. *Support Care Cancer* Jun; 14(6), 566–572.
- Bensinger, W., Schubert, M., Ang, K. K., Brizel, D., Brown, E., Eilers, J. G., ... & Trotti 3rd, A. M. (2008). NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 6, S1-21.
- Berto Rezende T.M; Freire MS, and Franco OL (2010). Head and Neck Cancer Proteomic Advances and Biomarker Achievements. *Cancer*, 116( 21), 4914–4925
- Besadoun RJ, Benezery K., Dassonville O et al. (2006) French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 64, 983-994
- Bhide, S. A., Miah, A. B., Harrington, K. J., Newbold, K. L., & Nutting, C. M. (2009). Radiation-induced xerostomia: Pathophysiology, prevention and treatment. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 21(10), 737-744.
- Bhide, S.A. , Gulliford, S. , Kazi, R. et al., (2009) Correlation between dose to the pharyngeal constrictors and patient quality of life and late dysphagia following chemo-IMRT for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 93(3), 539–544
- Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. (2003) Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer*; 11, 242–8.
- Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, et al. (2001). A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 111, 1440–1452,.
- Bjordal, K., Hammerlid, E., Ahlner-Elmqvist, M., de Graeff, A., Boysen, M., Evensen, J. F., ... & Kaasa, S. (1999). Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *Journal of Clinical Oncology*, 17(3), 1008-1019.

- Bjordal, K., Kaasa, S., Mastekaasa, A. (1994) A quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow up study 7-11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28(4), 847-856
- Bjornstrom M, Axell T, Birkhed D (1990) Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes from patients using symptoms related to dry mouth. A multi- centre study. *Swed Dent J*. 14, 153-161
- Blanco and Chao (2006) Radiation-induced head and neck injury. In: Small W, Woloschak GE, eds. Radiation toxicity: a practical guide. *New York:Springer*; 23-42
- Blom, M., Lundeberg, T. (2000) Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia and the influence of additional treatment. *Oral Dis*; 6:15.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*; 48: 3282–87.
- Bogdanov S., Jurendic T., Sieber R. and Gallmann P. (2008 ) Honey for nutrition and health: A review, *Journal of the American College of Nutrition.*, 27, 677-689.
- Bondy ML, Spitz MR, Halabi S, et al. (1993) Association between family history of cancer and mutagen sensitivity in upper aerodigestive tract cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2:103-106.
- Boring C, Brynes R, Chan W (1985) Increase in high grade lymphomas in young men. *Lancet*; 1: 857-859.
- Bourhis J, Amand C, Pignon J-P. (2004) Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy ASCO Annual Meeting Proceedings (Post- Meeting Edition). *Journal of Clinical Oncology* , 22, 14.
- Bowling, A. (2009). *Research methods in health: investigating health and health services*. McGraw-Hill International.
- Bradley RM. (1995) *Essentials of Oral Physiology*. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book, Inc.
- Braga FP, Sugaya NN, Hirota SK, Weinfeld I, Magalhães MH, Migliari DA. (2008) The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with radiation-induced xerostomia. *Minerva Stomatol*; 57:343–8.
- Branstetter, B., Blodgett T, Zimmer L., Snyderman C., Johnson J., S R, Raman S, Meltzer C. (2005). Head and Neck Malignancy: Is PET/CT More Accurate than PET or CT Alone? *Radiology*; 235:580–586
- Breitbart W (1995) Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer. *Support Care Cancer*, 3:45–60.

- Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR (2009) Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, 50:383–391.
- Brix C, Schleussner C, Fuller J, Roehrig B, Wendt TG, Strauss B: (2008) The need for psychosocial support and its determinants in a sample of patients undergoing radiooncological treatment of cancer. *J Psychosom Res*, 65:541–548.
- Brizel, D.M, Murphy, B.A, Rosenthal, D.I, et al. (2008) Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*; 26:2489.
- Brizel, D.M, Wasserman, T. (2004) The influence of intravenous amifostine on xerostomia and survival during radiotherapy for head and neck cancer: Two year follow-up of a prospective randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*; 23:495a.
- Brosky, M.E. (2007) The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol*. May;5(5):215-25. Comment in: *J Support Oncol*. 2007 May;5(5):228-9.
- Browne, R.H. (1995) On the use of a pilot sample for sample size determination. *Statistics in Medicine* 14, 1993-1940.
- Budach ,W, Hehr T, Budach ,V, Belka C, Dietz K (2006). A meta analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*, 6:28.
- Buntzel, J., Kuttner, K., Frohlich, D., Glatzel, M. (1998) Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol*; 9, 505.
- Camp-Sorrell D. (2000) Chemotherapy: toxicity management. In: Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M, et al. (eds). *Cancer nursing principles and practice*. 5th ed. Boston: *Jones & Bartlett*. 444-86.
- Camp-Sorrell, D. (2005). Xerostomia. In C.H. Yarbro, M.H. Frogge & M. Goodman (Ed.), *Cancer Nursing: Principles and Practice* Sixth Edition Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 215-227.
- Capizzi, R.L., Oster, W. (2000) Chemoprotective and radioprotective effects of amifostine : an update of clinical trials. *Int J Hematol*; 72, 425-35.
- Capuano G, Grosso A, Gentile PC et al (2008) Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 30, 503– 508.
- Carl, W., & Havens, J. (2000). The cancer patient with severe mucositis. *Current review of pain*, 4(3), 197-202.

- Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, et al (2004) High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*, 90, 2297–2304.
- Carpenter K, Fowler JM, Maxwell GL, et al (2010). Direct and buffering effects of social support among gynecologic cancer survivors. *Ann Behav Med*, **39**, 79-90.
- Carranza, E. T., Cossío, P. I., Guisado, J. M. H., Aumente, E. H., & Perez, J. L. G. (2008). Assessment of quality of life in oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(11), E735-741.
- Carranza, E. T., Cossío, P. I., Guisado, J. M. H., Aumente, E. H., & Perez, J. L. G. (2008). Assessment of quality of life in oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(11), E735-741.
- Carter PA (2002) Caregivers' descriptions of sleep changes and depressive symptoms. *Oncol Nurs Forum* 29 (9): 1277-83.
- Carter, D.L., Hebert, M.E., Smink, K., et al.(1999) Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck*; 21:760.
- Casswell S, Pledger M, Hooper R (2003) Socioeconomic status and drinking patterns in young adults. *Addiction*, 98 (5): 601-10.
- Cavanagh, D., Beazley, J. & Ostapowicz, F. ( 1970) Radical operation for carcinoma of the vulva. A new approach to wound healing. *The journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 77,1037-1040.
- Cerchiatti C.A, Navigante A H, Lutteral MA. (2006). Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous l-alanyl-l-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(5), 1330–1337
- Cerchiatti LC, Navigante AH, Peluffo GD et al (2006). Effects of celecoxib, medroxyprogesteron and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *Journal of Pain Symptoms Management* 27(1), 85-95.
- Chambers, M.S., Posner, M.D., Jones, C.U., Biel, M.A., Moore, K.M., Vitti, R., Armstrong, I., Yen, C., & Weber, R., S. (2007). Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.*, 68(4), 1102–1109.
- Chandu A, Smith AC, and Rogers SN (2006). Health-related quality of life in oral cancer: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 64, 495–502.
- Chang, D.T., Sandow, P.R., Morris, C.G., et al. (2007) Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible?. *Head Neck*; 29:528.



- Charalambous, A. (2014). Hermeneutic phenomenological interpretations of patients with head and neck neoplasm experiences living with radiation-induced xerostomia: The price to pay?. *European Journal of Oncology Nursing*.
- Charalambous, A., & Beadsmoore, A. (2008). Listening to the voices of patients with cancer, their advocates and their nurses: A hermeneutic-phenomenological study of quality nursing care. *European Journal of Oncology Nursing*, 12(5), 436-442.
- Chasen MR , Bhargava R. (2009) A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patients with head and neck cancer . *Support Care Cancer* ; 17 : 1345 – 51 .
- Cheng, K. K. F. (2007). Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *Journal of clinical nursing*, 16(11), 2114-2121.
- Chiba M, Idobata K, Kobayashi N, Sato Y & Muramatsu Y (1985) Use of honey to ease the pain of stomatitis during radiotherapy. *Kangogaku Zasshi* 49, 171–176.
- Cho, J. H., Chung, W. K., Kang, W., Choi, S. M., Cho, C. K., & Son, C. G. (2008). Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(5), 523-526.
- Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. (2007) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2
- Cleeland, C.S. (1998) Undertreatment of cancer pain in elderly patients. *JAMA*, 279, 1914-1915.
- Cleeland, C.S. (2007) Symptom burden: Multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 37, 16-21
- Cognetti DM., Weber RS., Lai SY, (2008). Head and Neck Cancer:An Evolving Treatment Paradigm *CANCER Supplement*, 113 (7), 1911-1932
- Cohen, E. E., Lingen, M. W., & Vokes, E. E. (2004). The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *Journal of clinical oncology*, 22(9), 1743-1752.
- Cohen, G., Elad, S., Or, R., Galili, D., & Garfunkel, A. A. (1997). The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients: a preliminary study. *Oral diseases*, 3(4), 243-246.
- Colevas AD (2006). Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology*; 24, 2644–52.
- Colgrove LA, Kim Y, Thompson N (2007) The effect of spirituality and gender on the quality of life of spousal caregivers of cancer survivors. *Ann Behav Med*, 33 (1), 90-8.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v30 (CTCAE). Internet document. [Accessed 10 May, 2007]. Available at: [http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc\\_v30.html](http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_v30.html)

- Cutting, K.F., (2007) Honey and contemporary wound care: an overview. *Ostomy Wound Manage.* 53, 49–54.
- Crane E. (1979) The flowers honey comes from, in: Crane E. (Ed.). *Honey. A comprehensive survey*, Heinemann, 3-76.
- Crane, E. (1990) The traditional hive products: honey and beeswax, 388-451. In: *Bees and Beekeeping* (Ed. By E Crane)
- Crane, Eva (1983) *The Archaeology of Beekeeping*, Cornell University Press
- Criswell, M.A., Sinha, C.K. (2001) Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia. *Laryngoscope* 111:992-996.
- Culy, C.R., Spencer, C.M. (2001) Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs*; 61, 641-84.
- Davies AN (2010) Salivary gland dysfunction. In: Davies AN, Epstein JB, eds. *Oral Complications of Cancer and its Management. Oxford University Press*, 203–23
- Day GL, Blot WJ, Shore RE, et al. (1994) Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst.* 86:131-137.
- De Vita V Jr, Lawrence T, Rosenberg S (2008) *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Deasy, J. O., Moiseenko, V., Marks, L., Chao, K. S., Nam, J., & Eisbruch, A. (2010). Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3), 58-63.
- Debra J Harris (2006) Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management *Therapeutics and Clinical Risk Management* ?????????? 2(3) 251–258
- Deng G, Cassileth BR (2008). Supportive care and quality of life. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*; :2011-20.
- Denis F, Garaud P, Bardet E et al. et al. (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced stage oropharynx carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 22:69-76.
- Denis F, Garaud P, Bardet E et al. (2003) Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomised trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOC/EORT, and NCI-CTC scoring system. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 55:93-98

- Deno M, Tashiro M, Miyashita M, et al (2012). The mediating effects of social support and self-efficacy on the relationship between social distress and emotional distress in head and neck cancer outpatients with facial disfigurement. *Psychooncology*, **21**, 144-52.
- Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. (2006) Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* **107**: 2525–34.
- Dirix, P., Nuyts, S., Vander Poorten, V., Delaere, P., & Van den Bogaert, W. (2008). The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life. *Supportive care in cancer*, *16*(2), 171-179.
- Dirix, P., Nuyts, S., Poorten, V.V., Deaere, P., Van den Bogaert, W. (2007) The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life. *Support Care Cancer*, *16*: 171-179).
- Dische S, Saunders M., Barrett A et al (1997) Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation. (CF) Improve loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: results of the EORTC 22851 trial. *Radiother Oncol* *44*:123-136
- Do K.A, Johnson MM, Doherty DA, et al.( 2003) Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control*, *14*: 131–38.
- Donadieu, Y. (1983). *Honey in natural therapeutics*. Paris Maloine Editeur, S.A.28 (2<sup>nd</sup> edn)
- Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, et al. (2003). Antimicrobial therapy to prevent or treat mucositis. *Lancet Infect Dis*, *3*:405-12
- Edgar, W. M., O'Mullane, D. M., & Dawes, C. (Eds.). (1996). *Saliva and oral health*. London: British Dental Association.
- Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Bark T, Laurell G (2004) Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)—a long-term follow-up study in head and neck cancer patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci* *29*:740–746
- Ehrsson, Y. T., Langius-Eklöf, A., & Laurell, G. (2012). Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *20*(4), 757-765.
- Eisbruch, A., Kim, H.M, Terrell, J.E, Marsh, L.H, Dawson, L.A, Ship J.A. (2001) Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* *50*, 695-704.
- Elting, L. S., Cooksley, C. D., Chambers, M. S., & Garden, A. S. (2007). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *68*(4), 1110-1120.

English HK, Pack AR & Molan PC (2004) The effects of manuka honey on plaque and gingivitis: a pilot study. *Journal of the International Academy of Periodontology* 6, 63–67.

Epstein JB, Schubert MM. (2004) Managing pain in mucositis. *Semin OncolNurs*, 20:30-7.

Epstein, J.B, Silverman, S. Jr, Paggiarino, D.A, et al. (2001). Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*; 92:875.

Epstein, J.B., Tsang, A.H, Warkentin, D., Ship, J.A. (2002) The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 94(1), 39-44.

Epstein,J.B.,Beaumont,J.L.,Gwede,C.K.,Murphy,B.,Garden,A.S,Meredith,R.,Le,Q.T.,Brize l,D.,Issit,J.,Cella,D. (2007) Longitudinal Evaluation of the Oral Mucositis weekly questionnaire –head and neck cancer, a patient-reported Outcomes Questionnaire. *Cancer*, 109:1914-1922

Ernst, E., Resch, K. L., Mills, S., Hill, R., Mitchell, A., Willoughby, M., & White, A. (1995). Complementary medicine—a definition. *The British Journal of General Practice*, 45(398), 506.

Fan, G., Filipczak, L., Chow, E. (2007) Symptom clusters in cancer patients: A review of the literature. *Curr Oncol*, 14:173-179.

Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al (2004). Protective effect of alphotocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* , 26, 313–21.

Ferrell BR, Dow KH, Grant M (1995) Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Qual Life Res* 4 (6): 523-31.

Ferretti, G.A, Raybould, T.P,Brown, AT et al. (1990) Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized doubled blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69:331-8.

Fox C (2002) Honey as a dressing for chronic wounds in adults. *British Journal of Community Nursing* 7, 530–534.

Fox PC. (1998) Acquired salivary dysfunction: drugs and radiation. *Ann N Y Acad Sci*, 842:132–137.

Galvin JM, De Neve W. (2007) Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 924–930

Garavello W, Randi G, Bosetti C. (2006) Body size and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol*; 17: 1459–63.

Garavello W., Ciardo A., Spreafico R., Gaini R. (2006) Risk Factors for Distant Metastases in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*;132:762-766

Garcia-Peris P, Paron L, Velasco C, de La CC, Cambolor M, (2007). Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: Impact on quality of life. *Clin Nutr* 26, 710–717.

Gaspar, L. E., & Ding, M. (2008). A review of intensity-modulated radiation therapy. *Current oncology reports*, 10(4), 294-299.

Genot MT, Klastersky J. (2005) Low level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy. *Curr Opin Oncol*, 17, 236-40.

Gethin, G. T., Cowman, S. and Conroy, R. M. (2008), The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*, 5: 185–194

Ghods AJ, Nasrollahzadeh D. (2003) Noncompliance with immunosuppressive medications after renal transplantation. *Exp Clin Transplant*. 1, 39–47.

Gillison M, D'souza G, Westra W et al. (2008) Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* ,100, 407–420

Glajchen M (2009) Role of family caregivers in cancer pain management. In: *Bruera ED, Portenoy RK*, eds.: (2009) *Cancer Pain: Assessment and Management*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press, pp 597-607.

Goerling U, Odebrecht S, Schiller G, Schlag PM (2006) Need for psychosocial care in in-patients with tumour disease. Investigations conducted in a clinic specializing in tumour surgery. *Chirurg*, 77, 41–46.

Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN (2003). Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer*; 98: 508–15

Hadjieva T., Cavallin-Ståhl E. Linden M., Tiberg F. (2014) Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer* 22:1557–1562

Hahn TR, Kruskemper G. (2001) The impact of radiotherapy on quality of life -a survey of 1411 patient with oral cancer. *Mund Kiefer Gesichtschir. U*: 99-106.

Hair, J. F., Tatham, R. L., Anderson, R. E., & Black, W. (2006). *Multivariate data analysis* (Vol. 6). Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall.

- Halim, D. S., Mahanani, E. S., Saini, R., Omar, M., & Alam, M. K. (2013). A Comparison Study on the Effectiveness of Local Honey and Salicylate Gel for Treatment of Minor Recurrent Aphthous Stomatitis. *International Medical Journal*, 20(6).
- Harris CC (1991). Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res*, 51:5023s-5044s.
- Harris, D.J, Eilers, J., Harriman, A., Cashavelly, B.J, Maxwell, C. (2008) Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 12(1), 141-52.
- Harris, D.J. (2006) Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2(3), 251-8.
- Harrison A., Sullivan S., Tchanturia K. and Treasure J. (2010) Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychological Medicine* 40, 1887–1897
- Hawley, P., Hovan, A., McGahan, C. E., & Saunders, D. (2014). A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 22(3), 751-761.
- Hensley, M., Hagerty, K., Kewalramani, T., Green, D., Meropol, N., Wasserman, T., et al. (2009) American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update: The use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. *Journal of Clinical Oncology*, 27(1), p. 127-145
- Herrstedt, J. (2000) Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents*, 16: 161-3.
- Hinton, P. R., Brownlow, C., & McMurray, I. (2004). *SPSS Explained*. Routledge.
- Hinz A, Krauss O, Hauss JP, Hockel M, Kortmann RD, Stolzenburg JU, Schwarz R (2010) Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 19, 522–529.
- Hodges LJ, Humphris GM, Macfarlane G (2005) A meta-analytic investigation of the relationship between the psychological distress of cancer patients and their carers. *Soc Sci Med* 60 (1): 1-12.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, et al.: (2012) How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 11 (3): 187-203.
- Huang G.X, C. Zhao, F. Han, B. Zhang, H.J. Qiu, B.P. Xu (2002). Clinical study in prophylactic use of Chinese medicine to prevent chemo/radiotherapy induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma. *Chin Nurs Res*, 16 (10), 578–579
- Hyslop PA, Hinshaw DB, Scraufstatter IU, Cochrane CG, Kunz S & Vosbeck K (1995) Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defense. *Free Radical Biology & Medicine* 19, 31-37.
- Hyslop, P.A, Hinshaw, D.B, Scraufstatter, I.U., Cochrane, C.G., Kunz, S. & Vosbeck, K. (1995) Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defense. *Free Radical Biology & Medicine* 19, 31–37.

- Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials-is blinding necessary? *Control clinical trials* 17, 1-12.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. (2010) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 60:277-300.
- Jemal,A.,Siegel,R.,Ward,E., et al. (2006) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 56:106-130.
- Jham, B. C., Reis, P. M., Miranda, E. L., Lopes, R. C., Carvalho, A. L., Scheper, M. A., & Freire, A. R. (2008). Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clinical oral investigations*, 12(1), 19-24.
- Jin Y, Cai XY, Shi YX, Xia XY, Cai YC, Cao Y, et al. (2012) Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* , 138 (10), 1717-25.
- Johnstone, P.A, Niemtow, R.C., Riffenburgh, R.H. (2002) Acupuncture for xerostomia. Clinical update. *Cancer*; 94, 1151.
- Johnstone, P.A, Peng, YP, May, BC, et al. (2001) Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 50:353.
- Kagan, V., Serbinova, E., Packer, L. (1990) Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopheron recycling. *Biochem Biophys Res Commun*; 169, 851-7
- Kajiwara, S., Gandhi, H., & Ustunol, Z. (2002). Effect of honey on the growth of and acid production by human intestinal Bifidobacterium spp.: An in vitro comparison with commercial oligosaccharides and inulin. *Journal of Food Protection*, 65, 214–218
- Kannarkat,G.,Lasher, E.E., Schiff, D. (2007) Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol*, 20:719-725
- Kaona FA, Tuba M, Siziya S, et al. (2004) An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment. *BMC Public Health*. ;29:68.
- Karthaus, M.,Rosenthal, C., Huebner G et al. (1998) Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo controlled trial. *Bone marrow Trans*; 22:781-5.
- Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P (2009) Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library*, 15;( 2)
- Kawajiri K, Fujii-Kuriyama Y. (1991) P450 and human cancer. *Jpn J Cancer Res*. 82:1325-1335.

- Kazi, R., Sayet, S., & Dvivedi, R.C. ( 2010 ). Clinical importance of quality of life measures in head and neck cancer. *Indian Journal of cancer* ;47(3), 237-238.
- Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., Migliorati, C. A., McGuire, D. B., Hutchins, R. D. and Peterson, D. E. (2007) Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 109: 820–831.
- Keller U, Krampert M, Kümin A, et al. (2004) Keratinocyte growth factor: effects on keratinocytes and mechanisms of action. *European journal of cell biology*, 83(11), 607-612
- Kelley, Ken; Preacher, Kristopher J. (2012). "On Effect Size". *Psychological Methods* 17 (2): 137–152.
- Khanal B, Baliga M, Uppal N ( 2010) Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Intl J Oral Maxillofac Surg*; 39, 1181–5.
- Kim Y, Wellisch DK, Spillers RL, et al. (2007) Psychological distress of female cancer caregivers: effects of type of cancer and caregivers' spirituality. *Support Care Cancer* 15 (12), 1367-74.
- Koj, A. (1996) Initiation of acute phase response and synthesis of kytokines. *Biochem Biophys Acta*, 1317, 84-94.
- Kondrup J , Allison S P , Elia M , Vellas B , Plauth M . (2003) ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 . *Clin Nutr* 22 : 415 – 21
- Konings AW, Coppes RP, Vissink A (2005). On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62, 1187–94.
- Koukourakis, M.I., Dalienidis,V. (2005) Preventing radiation induced xerostomia. *Cancer treat rev* (31), 546-554.
- Kuonen BC, Levi M, Meijers JC, et al. (2003). Potential role of platelets in endothelial damage during treatment with gemcitabine and the angiogenesis inhibitor SU5416. *Journal of Clinical Oncology*, 21:2192-8
- Kulesza-Bronczyk, B., Dobrzycka, B., Piekut, K., Terlikowski, R., Mackowiak-Matejczyk, B., Wojno, A., & Terlikowski, S. J. (2014). Quality of life during the first year after breast cancer resection. *Progress in Health Sciences*, 4(1).
- Kumar B., Cordell K., Lee J., Prince M., Tran H., Wolf G., Urba S., Worden F., Chepeha D., Teknos T., Eisbruch A, Tsien C., Taylor J., D'Silva N., Yang K, Kurnit D, Bradford C., Carey T., (2007) Response to Therapy and Outcomes in Oropharyngeal Cancer Are Associated With Biomarkers Including Human Papillomavirus, Epidermal Growth Factor Receptor, Gender, and Smoking, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 69(2), 109-111
- Lag, R., Melbert, D., Krapcho, M., Mariotto, A., Miller, B. A., Feuer, E. J., ... & Horner, M. J. (2007). SEER cancer statistics review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD: Available at: [seer.cancer.gov/csr/1975-2001](http://seer.cancer.gov/csr/1975-2001).



Lalla R V. , S T. Sonis, D E. Peterson (2008) Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer . *Dental Clinics Of North America*, 52 (1)

Lalla RV. (2005) Velafermin (CuraGen). *Curr Opin Investig Drugs*, 6(11):1179–1185

Langendijk J A. , Doornaert P, Irma M. , Leemans C R. et al. (2008). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (22)

Langmore S , Krisciunas GP , Miloro KV , Evans SR , Cheng DM. (2012) Does PEG use cause dysphagia in head and neck cancer patients? *Dysphagia* ; 27 : 251 – 9 .

Lawrence, T.S, Ten Haken, R.K, Giaccia, A. (2008) Principles of Radiation Oncology. In: DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Lee H, Havrila C, Bravo V et al (2008) Effect of oral nutritional supplementation on weight loss and percutaneous endoscopic gastrostomy tube rates in patients treated with radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Support Care Cancer* 16, 285–289.

Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. (2007) Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck*. 29, 387-400.

Lefebvre JL (2006). Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol*, 7: 747–55.

Leslie DE, Dische S (1991) Parotid gland function following accelerated and conventionally fractionated radiotherapy. *Radiother Oncology*, 22: 133–39

Letchumanan, P., Rajagopalan, R., & Kamaruddin, M. Y. (2013). Posttonsillectomy pain relief and epithelialization with honey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43(5), 851-857.

Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK (2007). The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 67 ( 3, 1). 660–669

Li Y., Denny P., Ho C., Montemagno C., Shi W., Qi F., Wu B., Wolinsky L., Wong D. (2005) The Oral Fluid MEMS/NEMS Chip (OFMNC): Diagnostic & Translational Applications *Adv Dent Res* 18: 3-5

Li, E., & Trovato, J. A. (2012). New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(12), 1031-1037.

Lieber CS. (1997) Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev*. 77, 517-544

Lindegaard, J.C, Grau, C. (2000) Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? *Rad Oncol*; 57: 113-18.

Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D (2012) Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord*, 141:343–351.

Lippman SM, Sudbo J, Hong WK. (2005) Oral cancer prevention and the evolution of molecular-targeted drug development. *J Clin Oncol*. 23:346-356.

List, M.A., Haraf, D., Stenson, K., et al. (2003) Improved 12 month oral function post concurrent chemoradiotherapy (CRT) for head and neck cancer (HNC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Onc*; 22:498a.

Lloyd-Williams M, Shiels C, Taylor F, Dennis M (2009) Depression—an independent predictor of early death in patients with advanced cancer. *J Affect Disord* 2009, 113:127–132.

Lohr, L. (2008) Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J*, 14:85-93

Lopez, I., Goudou, C., Ribrag, V. et al. (1994) Traitement des mucites par le vitamine E lors de l' administration d' antineoplastiques neutropeniants. *Ann Med Interne Paris*; 145:405-8.

Loprinzi, C.L, Ghosh, C., Camoriano, J., et al. (1997) Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluoracil-based chemotherapy. *J Clinical Oncol*; 15: 1235-8.

Losada, A., Marquez-Gonzalez, M.; Penacoba, C.; Romero-Monero, R. (2010) Development and Validation of the Caregiver Guilt Questionnaire. *International Psychogeriatrics*, 1 – 11.

Lusby PE, Coombes A & Wilkinson JM (2002) Honey: a potent agent for wound healing? *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing* 29, 295-300.

Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. (2009) Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* [manuka] and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: a randomized, placebo controlled feasibility study. *Eur J Oncol Nurs*;13:87–93.

Maeda Y, Loughrey A, Earle JA, Millar BC, Rao JR, Kearns A et al. (2008) Antibacterial activity of honey against community-associated methi-cillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Complement Ther Clinl Pract.*;14(2):77-82.

Mainio A, Hakko H, Timonen M, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P (2005) Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. *Neurosurgery*, 56:1234–1241.

MAPI Research Institute (2012) *Linguistic validation: methodology*. Available at: <http://www.mapi-institute.com/linguistic-validation/methodology> [5 February, 2012]

- Marupudi, N.I, Han, J.E, Li K.W., Renard, V.M., Tyler, B.M., Brem, H. (2007) Paclitaxel: A review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin Drug Saf*, 6:609-621
- Matsuoka H., Y. Mizushima, M. Kawano, N. Tachibana, Y. Sawada, S. Kato, *et al.* (2004). Clinical availability of the herbal medicine, Syousaikotou, as a gargling agent for prevention and treatment of chemotherapy-induced stomatitis. *Kagaya Ryoho*, 31 (12), 2017–2020
- Mauchly, J. W. (1940). "Significance Test for Sphericity of a Normal n-Variate Distribution". *The Annals of Mathematical Statistics* 11 (2): 204–209.
- McIntosh, C.D. & Thomson, C.E. (2006) Honey dressing versus paraffin tulle gras following toenail surgery. *Journal of Wound Care* 15, 133–136.
- McMillan AS, Pow EH, Leung WK, Kwong DL, Wong MC. ( 2003) Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Extent and nature of the problem. *Oral Dis*. 9, 196-202.
- McMillan SC, Small BJ, Weitzner M, *et al.* (2006) Impact of coping skills intervention with family caregivers of hospice patients with cancer: a randomized clinical trial. *Cancer* 106 (1): 214-22.
- McNees, P. & Dow Meneses, K. (2007) Pressure ulcers and other chronic wounds in patients with and patients without cancer: a retrospective, comparative analysis of healing patterns. *Ostomy/Wound Management* 53, 70–78.
- Meredith, R, Salter, M, Kim, R, *et al.* (1997). Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 37:275.
- Moharamzadeh, K., Brook, I. M., Van Noort, R., Scutt, A. M., & Thornhill, M. H. (2007). Tissue-engineered oral mucosa: a review of the scientific literature. *Journal of dental research*, 86(2), 115-124.
- Molan PC (2001) Honey as a topical antibacterial agent for the treatment of effected wounds. Worldwide wounds Available at: <http://www.worldwidewounds.com/2001/november/molan/honey-as-topical-agent.html> (accessed 11/2001)
- Molan PC (2001) The potential of honey to promote oral wellness. *General Dentistry* 49, 584–589.



- Molan, P.C (2001) Honey as a topical antibacterial agent for the treatment of infected wounds. *World Wide Wounds* Available at : <http://www.worldwidewounds.com/2001/november/molan/honey-as-topicalagent.html>
- Molan, PC. (2006) The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 5, 40-54.
- Molassiotis A., Ozden G., Platin N., Scott J.A., Pud D., Fernandez-Ortega P., Milovics L., Panteli V., Gudmundsdottir G., Browall M., Madsen E., Patiraki E. & Kearney N. (2006) Complementary and alternative medicine use in patients with head and neck cancers in Europe. *European Journal of Cancer Care*, 15, 19–24 e
- Molassiotis, A., Fernandez-Ortega, P., Pud, D., Ozden, G., Scott, J. A., Panteli, V., & Patiraki, E. (2005). Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of oncology*, 16(4), 655-663.
- Moore, O.A., Smith, L.A., Campbell, F., Seers, K., McQuay, H.J., Moore, R.A. (2001) Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement. Altern. Med.* 1, 2.
- Morgan MA, Ten Haken RK, Lawrence TS. (2011) *Radiation oncology*. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *De- Vita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 289-311.
- Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. (2008) The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract*; 9: 40–7.
- Nagler RM. (2002) The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. *Oral Dis*;8:141–146.
- Namias N. (2003) Honey in the management of infections. *Surgical Infections* 4, 219-226.
- Nancy E.A, Crawford S, and Manuel, J (2005) Quality of life among younger women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23 ( 15 ) p. 3322-3333
- National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. (2010). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.03 <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> (accessed 2012 May 8).
- National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.03 (June 14, 2010). <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCA>
- National Center for Complementary and Alternative Medicine. Available on-line at: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscom/> (17 June 2004, date last accessed).
- National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers 2011: Clinical practice Guidelines in Oncology. Volume 9 (6) Available at :[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

NCCN (2008) Task Force Report: Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw.*; 6 (suppl1):S1-21.

Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. (2000) Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 86:122-127

Nelson KA. (2000) The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 27:64-68.

Nicolatou-Galitis, O., Dardoufas, K., Markoulatos, P. et al. (2001) Oral pseudo-membranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Med*; 30, 471-80.

Niewald, M., Barbie, O., Schnabel, K., et al. (1996) Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol*; 69:847.

Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H., Kristjanson, L.J. (2005) Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *J Clin Nurs. Jul*;14(6), 750-3.

Nishimura Y., Nakamatsu K., Shibata T., et al. (2005) Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancer treated with IMRT. *Jpn Journal of Clinical Oncology*35:375-379.

Noda, S. E., Lautenschlaeger, T., Siedow, M. R., Patel, D. R., El-Jawahri, A., Suzuki, Y., ... & Chakravarti, A. (2009). Technological advances in radiation oncology for central nervous system tumors. *Seminars in radiation oncology.* 19(3), 179-186.

Noe J.E. (2009) L-Glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia:a naturopathic perspective. *Integr Cancer Ther*; 8, 409-415

Oates *IE*, Clark JR, Read J, Reeves N, Gao K, Jackson M, et al. (2007) Prospective evaluation of quality of life and nutrition before and after treatment for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol head Neck Surg.* 133, 533 – 540

Oberbaum, M., Yaniv, I., Ben-Gal, Y., Stein, J., Ben-Zvi, N., Freedman, L.S., Branski, D. (2001) A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer.* 92(3), 684-90.

Oelmann E, Haghu S, Kulimova E, et al. (2004) Influence of keratinocyte growth factor on clonal growth of epithelial cells, lymphoma and leukaemia cells and on sensitivity of tumor cells towards 5-fluorouracil in vitro. *Int J Oncol*, 25, 1001-12.

Ottosson, S., Zackrisson, B., Kjellén, E., Nilsson, P., & Laurell, G. (2013). Weight loss in patients with head and neck cancer during and after conventional and accelerated radiotherapy. *Acta Oncologica*, 52(4), 711-718.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, 55, 74-108.

Parsons, E., Begley, A., & Herst, P. (2012). Manuka honey mouthwash does not affect oral mucositis in head and neck cancer patients in New Zealand. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 11(4), 249-256.

Pastuszak, A.L., Schuler, L., Speck-Martins, C.E. et al. (1998) Use of misoprostol during pregnancy and Mobius syndrome in infants. *N Engl J Med*; 338, 1881-5.

Pauloski BR , Rademaker A W , Logemann JA , Stein D , Beery Q , Nweman L et al . (2000) Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer . *Head Neck* 22 :474 – 82

Pauloski BR , Rademaker A W , Logemann JA , Stein D , Beery Q , Nweman L et al. (2000) Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer . *Head Neck* ; 22 : 474 – 82

Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. (2006) Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*; 83: p.1126–34.

Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N (2002) Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol*, 57:41–49.

Peterson DE, Besadoun RJ, Roila F. (2010). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*.21(5), 261-5.

Peterson DE, Jones JB, Petit RG (2007) 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* , 109(2) p.322–331

Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, (2010). Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (15), 2565–70

Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. (2006). Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *Journal of Clinical Oncology*, 24 , 1072-1078.

Pfister, D. G., Cassileth, B. R., Deng, G. E., Yeung, K. S., Lee, J. S., Garrity, D., ... & Vickers, A. J. (2010). Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15), 2565-2570.

Pinar G, Okdem S, Buyukgonenc L, et al (2012). Ayhan A. The relationship between social support and the level of anxiety, depression, and quality of life of Turkish women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs*, 35, 229-35.

- Plevova, P. (1999) Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol*; 35:453-70.
- Porozov S., L. Cahalon, M. Weiser, D. Branski, O. Lider, M. (2004) Oberbaum Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel. *Clin Dev Immunol*, 11 (2), p. 143–149
- Pourdanghan, M. D., Mahdiah Nakhaei, D. M. D., & Maryam Bahador, M. D. (2012). Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Archives of Iranian medicine*, 15(4), 214.
- Pugliese P, Perrone M, Nisi E, Garufi C, Giannarelli D, Bottomley A, Terzoli E: (2006) An integrated psychological strategy for advanced colorectal cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*, 4:9.
- Radvansky LJ., Makala B. Pace and Asif Siddiqui (2013) Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia *Am J Health Syst Pharm*, 70, p.1025-1032;
- Radvansky, L. J., Pace, M. B., & Siddiqui, A. (2013). Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 70(12), 1025-1032.
- Raessi, M. A., Raessi, N., Panahi, Y., Gharai, H., Davoudi, S. M., Saadat, A., ... & Jalalian, H. (2014). “Coffee plus Honey” versus “topical steroid” in the treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis: a randomised controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 1-7.
- Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. (2009) Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*;123:223–8
- Ravasco P , Monteiro-Grillo I , Vidal PM , Camilo ME . (2003) Nutritional deterioration in cancer: The role of disease and diet . *Clin Oncol (R Coll Radiol)* ; 15 : 443 – 50 .
- Rezende, T. M. B., Freire, M. D. S., & Franco, O. L. (2010). Head and neck cancer-Proteomic Advances and Biomarker Achievements. *Cancer*, 116(21), 4914-4925.
- Robbins, K. T., Shaha, A. R., Medina, J. E., Califano, J. A., Wolf, G. T., Ferlito, A., ... & Day, T. A. (2008). Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 134(5), 536-538.
- Robson, C. (2002). *Real word research*. Oxford: Blackwell.
- Rose-Ped A M., Bellm L.A., Epstein J.B, Trotti A. et al. (2002). Complications of Radiation Therapy for Head and Neck Cancers: *The Patient’s Perspective Cancer Nursing*, Vol. 25, No. 6, 461-467
- Rothman K.J (2002) *Epidemiology. An introduction*. Oxford University Press, New York
- Rothwell, B.R., Spector, W.S. ( 1990) Palliation of radiation related mucositis. *Spec Care Dent*, 10: 21-5.
- Rothwell, B.R. (1987) Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *J Am Dent Assoc*; 114:316.

- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 100, 2026-46.
- Rubira CM, Devides NJ, Ubeda LT, Bortolucci AG Jr, Lauris JR, Rubira-Bullen IR, et al. (2007) Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res.* 21(3), 272-7.
- Rutkauskas, J.S., Davis, J.W. (1993) Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 76, 441-8.
- Saadeh CE. (2005) Chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis: review of perspective strategies and treatment. *Pharmacotherapy*, 25, 540-54.
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, et al. (2005). Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*; 365: 1927–33.
- Sayed SI, Elmiyech B, Rhys-Evans P. et al K, Khode S, et al. (2009). Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future direction. *Cancer Treat Rev* 35(5), 397-402
- Schiff E, Mogilner JG, Sella E, Doweck I, Hershko O, Ben-Arye E, et al (2009). Hypnosis for postradiation xerostomia in head and neck cancer patients: a pilot study. *J Pain Symptom Manage*, 37, 1086–92.
- Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, et al.(1999) Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol.* 150, 1129-1137.
- Schlecht, NF RD Burk, L Adrien, A Dunne, N Kawachi, C Sarta, Q Chen, M Brandwein-Gensler, MB Prystowsky, G Childs, RV Smith<sup>7</sup> and TJ Belbin (2007) Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *The Journal of Pathology*, 213 ( 3), 283–293
- Schuller, D.E., Stevens, P., Clausen, K.P., Olsen, J., Gahbauer R., Martin, M.(1989) Treatment of radiation side effects with oral pilocarpine. *J Surg Oncol*: 42, 272-276.
- Schumacher, H.H. ( 2004). Use of medical honey in patients with chronic venous leg ulcers after split-skin grafting. *Journal of wound Care* 13,451-452
- Scully C, Field JK, Tanzawa H. (2000) Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1.Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol.* 36, 256-263.
- Scully, C. & Epstein, JB (1996) Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncol European Journal of Cancer B Oral Oncology* 32B, 281-292.





- Sela, M., Maroz D & Gedalia L (2000) Streptococcus mutans in saliva of normal subjects and head and neck irradiated cancer subjects after conception of honey. *Journal of Oral Rehabilitation* 27, 269-270.
- Senahayake, F., Piggott, K., & Hamilton-Miller, J. M. T. (1998). A pilot study of Salix SST (saliva-stimulating lozenges) in post-irradiation xerostomia. *Current medical research and opinion*, 14(3), 155-159
- Shaha, A.R., Cordeiro, P.G., Hidalgo, D.A., et al. (1997) Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck*; 19:406.
- Shaha, A.R., Patel, S., Shasha, D., Harrison, L.B. (2001) Head and neck cancer. In Lenhard RE Jr, Osteen RT, Gansler, T., editors. *Clinical Oncology*. Atlanta, Ga: American cancer society; 111, 297-330.
- Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabia'nova E, Fletcher T, t'Mannetje A, Boffetta P, and Zaridze D (2006) Occupational Exposure and Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Risk in Central and Eastern Europe *Am J Epidemiol*, 164, 367-375
- Sheppard, L.J., Watkinson, J.C., Glaholm, J. (1998) Editorial, Conversation surgery in head and neck cancer. *Clin. Otolaryngol.* 23, 385-387
- Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. (2007) Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*, 103: 1 - 19.
- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. (2005) Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*; 103: 1843-49.
- Shu-Ching C., Bing-Shen H., Chien-Yu L. (2008) Depression and Predictors in Taiwanese Survivors with Oral Cancer *Asian Pac J Cancer Prev*, 14 (8), 4571-4576
- Shueng, P.W., Wu, L.J., Chen, S.Y., Hsiao, C.H., Tien, H.J., Cheng, P.W., Kuo, Y.S., Chen, Y.J., Chen, C.A., Hsieh, P.Y., Hsieh, C.H. (2009) Concurrent Chemoradiotherapy with Helical Tomotherapy for Oropharyngeal Cancer: A Preliminary Result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 28.
- Simcock, R., Fallowfield, L., Jenkins, V. (2009) Group acupuncture to relieve radiation induced xerostomia: a feasibility study. *Acupunct Med*. 27(3), 109-13.
- Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U & Fleischhack G (2006) Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Supportive Care in Cancer* 14, 91-97.

- Simon, A.R., Roberts, M.W. (1991) Management of oral complications associated with cancer therapy in paediatric patients. *ASDC J Dent Child*; 58, 384-9.
- Smirnova II, Filatova EI, Suvorov AN & Bylinskaia EN (2000) The use of therapeutic/prophylactic dragee 'honey laminolact' in radiotherapy of uterine tumors. *Voprosy Onkologii* 46, 748–750.
- Smith BD, Haffty BG, Wilson LD et al. (2010) The future of radiation oncology in the United States from 2010 to 2020: will supply keep pace with demand? *J Clin Oncol.* 28, 5160-5.
- Somal N, Coley KE, Molan PC, Hancock BM. (1994) Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of manuka honey. *J R Soc Med.*;87(1):9-12.
- Sonis ST. (2002). The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13:380-9.
- Sonis ST. (2004) A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*, 2:21- 36.
- Sonis, S. T. (2009). Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral oncology*, 45(12), 1015-1020.
- Sonis, S.T., Eilers ,J.P., Epstein, J.B., Le Vaque, F.G., Liggett, W.H., Mulagha, M.T., Peterson, D.E., Rose, A.H., Schubert, M.M., Spijkervet, F.K., Wittes, J.P. (1999) Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer.*; 85:2103-211.
- Sousa, V. D., & Rojjanasrirat, W. (2010). Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 17(2).
- Spencer A, Horvath N, Gibson J, et al. (2005) Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 35:971-7.
- Spielman A, Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R, Deutsch E (1981) Xerostomia - diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 51(2): 144–7
- Sprinzi, G.M., Galvan, O., de Vries, A., Ulmer, H. (2001) Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer*; 37, 2003.
- Steinberg, D., Kaine, G., Gedalia, I., (1996). Antibacterial effect of propolis and honey on oral bacteria. *Am. J. Dent.* 9, 236–239.
- Stephen-Haynes J (2004). Evaluation of a honey –impregnated tulle dressing in primary care. *British Journal of Community Nursing Supplement*, 9,S21-S27.

- Stewart CM, Jones AC, Bates RE, Sandow P, Pink F, Stillwell J (1998) Comparison between saliva stimulants and a saliva substitute in patients with xerostomia and hyposalivation. *Spec Care Dentist* 18(4): 142–8
- Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF, et al. (2004) Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med.* ;27:117–24.
- Strugis EM, Cinciripini PM, (2007) Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence An emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* 110 (7), 1429–1435
- Suarez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Cabanillas R, Shaha AR, Rinaldo A. (2006). Tumours of familial origin in the head and neck. *Oral Oncol*; 42: 965–78.
- Subrahmanyam, M. (1998) A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns* 24 (2): 157-161.
- Sun C.C., Bodurka, D.C., Weaver C.B., et al. (2005) Ranking and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support care cancer.* 13: 219-227.
- Tahmaz L, Erdemir F, Kibar Y, Cosar A & Yalcyn O (2006) Fournier’s gangrene: report of thirty-three cases and a review of the literature. *International Journal of Urology* 13, 960–967.
- Tannock, G.W. (1999). “Probiotics A Critical Review.” *Horizon Scientific Press*, Norfolk, England
- Taylor EJ: (2003) Nurses caring for the spirit: patients with cancer and family caregiver expectations. *Oncol Nurs Forum* 30 (4): 585-90,
- Trask P C., (2004) Assessment of Depression in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* No. 32, 80-92
- Travis LA, Lyness JM, Shields CG, et al. (2004) Social support, depression, and functional disability in older adult primary-care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 12 (3), 265-71.
- Van den Wyngaert, T. (2012). Topical honey application to reduce radiation-induced oral mucositis: a therapy too sweet to ignore?. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(4), 203-205.
- Vaughan, E.D., Bainton, R., Martin, I.C. (1992) Improvements in morbidity of mouth cancer using microvascular free flap reconstruction. *J. Cranio. Maxill fac. Surg.* 20:132-134.
- Veldeman, L., Madani, I., Hulstaert, F. et al. (2008) Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: A systematic review of comparative clinical studies. *lancet Oncology*; 9(4):367–375. Erratum in: *lancet Oncology* 9(6):513

- Vera-Llonch, M., Oster, G., Ford, C. M., Lu, J., & Sonis, S. (2007). Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Supportive care in cancer*, 15(5), 491-496.
- Vera-Llonch, M., Oster, G., Hagiwara, M., & Sonis, S. (2006). Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*, 106(2), 329-336.
- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. (2004) Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*; 96: p. 99–106.
- Vineis P., M. Alavanja, P. Buffler, E. Fontham, S. Franceschi, Y. T. Gao, P. C. Gupta, A. Hackshaw, E. Matos, J. Samet, F. Sitas, J. Smith, L. Stayner, K. Straif, M. J. Thun, H. E. Wichmann, A. H. Wu, D. Zaridze, R. Peto, R. Doll (2004) .Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence *Journal of the National Cancer Institute*, 96(2), p. 99-106
- Vissink A , Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR , Coppes RP . (2003) Oral sequelae of head and neck radiotherapy . *Crit Rev Oral Biol Med* ; 14 : 199 – 212 .
- Vissink,A., Burlage,F.R., Spijervet, F.K.L, Jansma,J., Coppes,R.P (2003) Prevention & treatment of the consequences of head and neck radiotherapy.*Crit Rev Oral Biol Med*, 14(3):213-225
- Von der ohe ,w, Oddo IP, Piana MI, Morlot M, Martin P. (2004) Harmonized methods of melissopalynology *Apidologie* 35. s18–s25
- Wai CT, Wong ML, Ng S, et al. (2005) Utility of the Health Belief Model in predicting compliance of screening in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 21:1255–62
- Walji R. & Boon H. (2006) Redefining the randomized control trial in the context of acupuncture research. *Complementary Therapies in clinical practice* 12, 91-96.
- Wasserman, T.H., Brizel, D.M. (2001) The role of amofostine as a radioprotector. *Oncol*; 15: 1349-60.
- Wendt, T.G., Grabenbauer, G.G., Rodel, C.M. et al (1998) Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J. Clin.Oncol.* 16:1338-1324.
- Wickham, R. (2007) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review and implications for oncology nursing practice. *Clin j Oncol Nurs*, 11: 361-376
- Witsell, D. L., Stinnett, S., & Chambers, M. S. (2012). Effectiveness of cevimeline to improve oral health in patients with postradiation xerostomia. *Head & neck*, 34(8), 1136-1142.
- Wong RK, Sagar SM, Chen BJ, Yi GY, Cook R. (2010) Phase II randomized trial of acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation to prevent radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Soc Integr Oncol* 8 (2), 35–42.

- Wong SF, Wilder-Smith P.(2002). Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J*, 8:247- 54.
- World Health Organization (2011). Global status report on alcohol and health. World Health Organization
- World Health Organization. (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment Geneva: WHO offset publication no. 48:16-7.
- Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB (2007). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*;4
- Wright J, Feld R, Knox J. (2005) Chemotherapy-induced oral mucositis: new approaches to prevention and management. *Exp Opin Drug Saf*, 4:193- 200.
- Yabroff KR, Davis WW, Lamont EB, et al. (2007) Patient time costs associated with cancer care. *J Natl Cancer Inst* 99 (1): 14-23.
- Yavuz A, Tuncer M, Erdogan O, et al.(2004) Is there any effect of compliance on clinical parameters of renal transplant recipients? *Transplant Proc.* 36:120–1
- Ylva Tiblom Ehrsson & Ann Langius-Eklöf & Göran Laurell (2012) Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 20:757–765
- Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA (2008). ["Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study"](#). *BMJ* 336 (7644): 601–5

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ

- Αδαμόπουλος Γ (2006), *Ωτορρινολαρυγγολογία και Χειρουργική Κεφαλής και τραχήλου*. 2η έκδοση Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, Αθήνα
- Αλυσσανδράκης, Ε. (2007) Διαφοροποίηση αμιγών ελληνικών μελιών πορτοκαλιάς, θυμαριού και βαμβακιού με βάση τα πτητικά συστατικά τους. Διδακτορική Διατριβή, Γεωπονικό πανεπιστήμιο Αθηνών
- Γκίμπα - Τζιαμπίρη, Ο. (2001) *Η φυσιολογία του ανθρώπου Οι ενδοκρινείς αδένες, το πεπτικό σύστημα* (Τόμος 3) Ζυγός
- Θρασυβούλου, Α. (2006). Έκθεση για την ταυτότητα του Κυπριακού Μελιού. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης-Σχολή Γεωπονίας- Εργαστήριο Μελισσοκομείας σελ.1-29.

- Θρασυβούλου, Α., Γαλάνης, Κ., Τανανάκη, Χ., Καραζαφείρης, Ε., Δήμου, Μ. και Παναγιώτου, Π. (2004). Η ποιότητα του ελληνικού μελιού. Πρακτικά του 2ο



Επιστημονικού Συνεδρίου Μελισσοκομίας-Σηροτροφίας, Αθήνα 21-23 Μαΐου 2004, σελ. 60

Κατσαραγάκης Σ., & Πατηράκη Ε. (2006) Διατροφική υποστήριξη ασθενών με καρκίνο και κακή θρέψη. *Νοσηλευτική*. 45 (3):326-335

Ραφτόπουλος Β (2009). Τα ΘΕΛΩ και τα ΜΠΟΡΩ της ποιότητας στις υπηρεσίες φροντίδας υγείας. *Λευκωσία* 148-149.

Ραφτόπουλος Β. (2011). *Συντελεστής εσωτερικής συνοχής Cronbach's alpha: χρήσιμος ή καταχρηστικός δείκτης;* Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Μεσογειακό Ερευνητικό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας και Ποιότητας Φροντίδας, Λευκωσία

Χαριζάνης, Π. Χ. (1996) Μέλισσα και μελισσοκομική τεχνική. Β' έκδοση, Θεσσαλονίκη

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ