T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İMMÜNONÜTRİSYONUN BESLENME DURUMUNA ETKİSİ

BEDRİYE URAL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ELVAN YILMAZ AKYÜZ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
ŞUBAT/2022

İTHAF

“Eğitim öğretim hayatım boyunca beni daima destekleyen aileme ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başlamam ve tamamlamamda bana destek olan, tez çalışmam sürecinde bilgisiyle ve tecrübesiyle bana yol gösteren, akademik anlamda her zaman yanımda olan ve bana fırsatlar tanıyan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ'e,

Tez çalışmamı Haydarpaşa Numune EAH'de yapmama olanak sağlayan, hasta takibindeki büyük yardımları ve yol göstericiliği için Doç. Dr. Cebrail AKYÜZ hocama,

Birlikte çalışma imkanı bulduğum, akademik ve sosyal hayatta bana destek olan, tez izleme komitemde yer alarak sağladıkları değerli katkıları için kıymetli hocalarım Prof. Dr. Emel ALPHAN ve Doç. Dr. Aysun YÜKSEL'e,

Tez yazım sürecinde yardımlarını benden esirgemedikleri ve manevi destekleri için Haluk URAL, Aynur URAL, İrem URAL ve eşim Can URAL'a,

Hayatım boyunca yanımda olan, sonsuz güven ve sevgilerini her zaman hissettiğim annem Sevinç GÜLER, babam Fahri GÜLER, kardeşim Beril Su GÜLER ve teyzem Selver MÜMÜN'e,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET xii
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KANSER 3
2.1.1. Kanserin Etiyolojisi 3
2.1.2. Kanserin Epidemiyolojisi 4
2.2. KOLOREKTAL KANSER 5
2.2.1. Kolorektal Kanserin Etiyolojisi 5
2.2.2. Kolorektal Kanserin Epidemiyolojisi 6
2.3. KANSER VE BESLENME 6
2.4. KANSER VE İMMÜNONÜTRİSYON 10
2.4.1. Arjinin 12
2.4.2. Glutamin 12
2.4.3. Omega-3 Yağ Asitleri 13
2.4.4. Nükleotidler 13
2.5. CERRAHİ KANSERLİ HASTALARDA İMMÜNONÜTRİSYON 14
2.6. KANSERLİ HASTALARDA BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ 15
2.6.1. Antropometrik Yöntemler 15
2.6.2. Biyokimyasal Yöntemler 16
2.6.3. Tarama Araçları 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE TASARIMI 19
3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ 19
3.3. ARAŞTIRMANIN DİZAYNI 20

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ 22
3.4.1. Kişisel Bilgiler 22
3.4.2. Antropometrik Ölçümler 23
3.4.3. Biyokimyasal Parametreler 23
3.4.4. İmmünonütrisyon Ürün Kullanımı 24
3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 41
5.1. KOLOREKTAL KANSERİN DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK VE NÜTRİSYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ 41
5.2. İMMÜNONÜTRİSYONUN KOLOREKTAL KANSER CERRAHİSİ SONUÇLARINA ETKİSİ 44
5.3. İMMÜNONÜTRİSYONUN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ 46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 56
EKLER 61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: BKİ sınıflandırması 16
Tablo 3.1: ASA sınıflaması 22
Tablo 3.2: Kullanılan immünonütrisyon ürünü içerik bilgisi 24
Tablo 4.1: Bireylerin başlangıç antropometrik ölçümleri 26
Tablo 4.2: Bireylerin gruplara göre genel özellikleri 28
Tablo 4.3: Bireylerin gruplarına göre komorbidetelerin karşılaştırılması 29
Tablo 4.4: Bireylerin kanser evreleri ile BKİ grupları arasındaki ilişki 30
Tablo 4.5: Bireylerin çalışma sonu antropometrik ölçümleri 30
Tablo 4.6: Bireylerin gruplarına göre cerrahi sonrası bazı parametrelerin karşılaştırılması 31
Tablo 4.7: BKİ sınıflaması ile NRS 2002 skoru ilişkisi 32
Tablo 4.8: Bireylerin gruplarına göre ağırlık, BKİ ve ÜOKÇ ölçümlerinin karşılaştırılması 33
Tablo 4.9: Bireylerin gruplarına göre CRP değerlerinin karşılaştırılması 34
Tablo 4.10: Bireylerin gruplarına göre prealbumin değerlerinin karşılaştırılması 34
Tablo 4.11: Bireylerin gruplarına göre albumin değerlerinin karşılaştırılması 35
Tablo 4.12: Bireylerin gruplarına göre ALT değerlerinin karşılaştırılması 35
Tablo 4.13: Bireylerin gruplarına göre AST değerlerinin karşılaştırılması 36
Tablo 4.14: Bireylerin gruplarına göre AKŞ değerlerinin karşılaştırılması 36
Tablo 4.15: Bireylerin gruplarına göre kreatinin değerlerinin karşılaştırılması 37
Tablo 4.16: Bireylerin gruplarına göre lökosit değerlerinin karşılaştırılması 37
Tablo 4.17: Bireylerin gruplarına göre lenfosit değerlerinin karşılaştırılması 38
Tablo 4.18: Bireylerin gruplarına göre nötrofil değerlerinin karşılaştırılması 38
Tablo 4.19: BKİ ve NRS 2002 skorları ile bazı parametreler arasındaki ilişki 39
Tablo 4.20: Bireylerin yaşları ile bazı değişkenler arasındaki ilişki 40
Tablo 4.21: Bireylerin gruplarına göre yaş ile bazı parametreler arasındaki ilişki 40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Çalışma dizaynı 21
Şekil 3.2: Bireylerin antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal bulgularının elde edilme planı 24

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

ALT :Alanin Aminotransferaz

AÖ : Ara Ölçüm

AST : Aspartat Aminotransferaz

BKİ : Beden Kütle İndeksi

CRP : C-Reaktif Protein

DHA : Dokosaheksaenoik Asit

DM : Diabetes Mellitus

DNA : Dinükleik Asit

EPA : Eikosapentaenoik Asit

ERAS : Ameliyat Sonrası Geliştirilmiş İyileşme

ESPEN : Avrupa Klinik Parenteral ve Enteral Derneği

HT : Hipertansiyon

IL-6 : Interlökin-6

IL-8 : Interlökin-8

IMN : İmmünonütrisyon

İÖ : İlk Ölçüm

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MNA : Mini Nutrisyonel Değerlendirme

MUST : Malnutrisyon Evrensel Tarama Aracı

NRS : Nutrisyonel Risk Taraması

RNA : Ribonükleik Asit

SGD : Subjektif Global Değerlendirme

SÖ : Son Ölçüm

ÜOKÇ : Üst Orta Kol Çevresi

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İMMUNONÜTRİSYONUN BESLENME DURUMUNA ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserli hastalarda, immünonütrisyonun (IMN) preoperatif veya perioperatif uygulanmasının antropometrik, nütrisyonel, biyokimyasal parametreler ile hastanede yatış süresi, postoperatif enfeksiyon ve komplikasyon riski üzerine etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kolorektal kanser tanısı almış 50 hasta dahil edilmiştir. Randomize kontrollü olarak iki gruba ayrılan hastalardan Grup 1 (n=25) sadece operasyon öncesi, Grup 2 (n=25) operasyon öncesi ve sonrası olmak üzere 5 gün standart beslenmelerine ek olarak IMN ürünü tüketmişlerdir. Hastaların nütrisyonel durumları NRS 2002 tarama aracı ile saptanmıştır. Bireylerin operasyon öncesi, operasyon günü ve sonrası yedinci günde biyokimyasal parametreleri alınmıştır. Ek olarak çalışma başında ve sonunda bireylerin vücut ağırlığı, BKİ, ÜOKÇ gibi antropometrik ölçümleri, operasyon sonrası gelişen komplikasyonları ve hastanede yatış süreleri kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler içn SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada Grup 1'in zamana bağlı vücut ağırlığı, BKİ ve ÜOKÇ ölçümleri Grup 2'ye göre daha fazla azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Biyokimyasal parametreler incelendiğinde Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de CRP, AST ve AKŞ değerleri başlangıca göre yüksek, albumin değeri ise düşük bulunmuştur ($p<0,05$). NRS 2002 skoru ile prealbümin değerleri arasında pozitif, CRP değerleri arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur ($p=0,007$, $r=0,384$; $p=0,012$, $r=0,352$). Hastanede yatış süreleri ve postoperatif komplikasyonlarda gruplar arası fark bulunmamıştır ($p> 0,05$).

Sonuç: İmmünonütrisyonun operasyon öncesine ek olarak operasyon sonrası da uygulanmasının bazı antropometrik ve biyokimyasal parametreler üzerine pozitif etkili bir yaklaşım olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme Durumu, İmmünonütrisyon, Kolorektal Kanser

THE EFFECT OF IMMUNONUTRITION ON NUTRITIONAL STATUS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to reveal the effects of preoperative or perioperative administration of immunonutrition (IMN) on anthropometric, nutritional, biochemical parameters, length of hospital stay, postoperative infection and complication risks in colorectal cancer patients.

Materials and Methods: Fifty individuals diagnosed with colorectal cancer were included in the study. Randomized controlled crossover model study, individuals were divided into two groups. Group 1 (n=25) only before the operation, and Group 2 (n=25) consumed IMN products in addition to their standard diet for 5 days before and after the operation. The nutritional status of the patients was determined with the NRS 2002 screening tool. The biochemical parameters of all individuals were taken before the operation, at the operation day and seventh day after the operation. At the beginning and end of the study anthropometric measurements such as body weight, BMI, MUAC were measured. In addition, postoperative complications and hospital stay were recorded. Statistical analysis of all data was made in SPSS 25.0 package program.

Results: At the end of the study, it was observed that the time-dependent body weight, BMI, and MUAC measurements of Group 1 decreased more than Group 2. ($p<0.05$). When the biochemical parameters were examined, CRP, AST and FPG values were higher in group 1 compared to group 2, and albumin value was lower than the baseline ($p<0.05$). A positive correlation was found between NRS 2002 score and prealbumin value, and a negative correlation was found between CRP values ($p=0.007$, $r=0.384$; $p=0.012$, $r=0.352$). There was no difference between the groups in terms of hospital stay and postoperative complications ($p> 0.05$).

Conclusion: It has been determined that the application of immunonutrition after the operation in addition to the pre-operative period may be a positive effective approach on some anthropometric and biochemical parameters.

Key words: Colorectal Cancer, Immunonutrition, Nutritional Status

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre, anormal hücrelerin hızlı şekilde çoğalarak sınırlarının ötesinde büyüyen ve diğer organlara da yayılabilen bir tabloyu ifade etmektedir. Kolorektal kanser de dünyada en fazla ölümle sonuçlanan kanser türlerinin ilk üç sırasında yer almaktadır (1). 2020 yılı verilerine göre kolon ve rektum kanserlerine bağlı 1,93 milyon vaka görülmüş ve bu nedene bağlı yaklaşık 935 bin ölüm gerçekleşmiştir (2).

Kanser hastalarında enerji ve protein malnütrisyonuna bağlı beslenme yetersizliği hatta kanser kaşeksisi görülebilmektedir. Beslenme durumunun bozulması hastalığın prognozunu olumsuz olarak etkilemekte, enfeksiyon risklerini arttırmakta, bağışıklık sistemini düşürmekte ve hastanede yatış süresini uzatarak hastane maliyetlerini arttırabilmektedir. Gerçekleştirilen büyük operasyonlar vücut homeostazında işlev bozukluğuna, savunma mekanizmalarının ve enflamatuar yanıtın bozulmasına yol açıp postoperatif komplikasyon riskini arttırma ve hastanede kalış süresini uzatmaya yol açabilir (3).

Beslenme durumu klinik sonuçları etkileyen önemli bir faktör olduğundan, kolorektal cerrahi hastalarında beslenme desteği yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar arjinin, glutamin, omega-3 gibi özel bileşiklerle zenginleştirilen immünonütrisyon ürünlerinin hastaların günlük enerji alımlarına katkı sağlamanın yanında, immün sistemi desteklemede, enfeksiyon komplikasyonlarının azaltılmasında, yara iyileşmesini arttırmada ve hastanede kalış süresini kısaltmakta daha etkili olduğunu göstermektedir (4-7).

İmmün beslenme formüllerinde en çok çalışılan besin ögeleri arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidlerdir. Arjinin, lenfosit fonksiyonunu uyarabilir ve yara iyileşmesini geliştirmede etkilidir. Aynı zamanda yarı esansiyel bir amino asit olan glutamin, vücuttaki hücrelerin, özellikle de enterositler ve kolonositlerin hızla bölünmesi için bir yakıt kaynağıdır. Enteral beslenme ürünlerine omega-3 yağ asitlerinin eklenmesi, stres varlığında proinflamatuar aracıları azaltır ve enfeksiyonları azaltabilir. Ayrıca eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), lenfosit fonksiyonunu geliştirerek immün cevabını arttırır (8). Ribonükleik asit (RNA); vücutta meydana gelen biyokimyasal işlemlerde yer alır, T hücreleri gibi hızlı çoğalan hücrelerde olgunlaşma,

proliferasyon ve fonksiyonları için gereklidirler (6). Her bir immün beslenme formülünün içeriği ürünler arasında farklılık gösterebilir, ancak benzer sonuçları hedeflemektedir. Oral olarak uygulanan immünonütrisyonun çeşitli klinik avantajları vardır. Bunlara örnek olarak noninvaziv, kendi kendine uygulanabilir, güvenli ve ameliyat sonrası geliştirilmiş iyileşme protokollerine (Enhanced Recovery After Surgery,ERAS) uyması gösterilebilir. Tüm bunların yanında oral immünonütrisyonun onkolojik cerrahi sonrası genel enfeksiyona bağlı komplikasyonları azaltmada kullanılabileceği bildirilmektedir (9).

Kanser hastalarında immünonütrisyonun etkisinin araştırıldığı ilk çalışma 1992 yılında yapılmış; immünonütrisyon desteği alan grubun enfektif komplikasyonların daha az ve hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışma ile başlayan immunonütrisyon araştırmaları günümüzde halen araştırma konusudur. Yapılan çalışmalarda immünonütrisyonun (IMN) önemi vurgulanırken uygulanan IMN'nin veriliş zamanlaması üzerine de farklı fikirler ortaya çıkmıştır. IMN'nin operasyon öncesi (preop), operasyon sonrası (postop) veya hem operasyon öncesi hem operasyon sonrası (periop) verilmesi hakkında tartışmalar devam etmektedir. Kanserli bireylerde IMN uygulaması hakkında literatürde çalışmalar mevcuttur ancak kolorektal kanserli hastalarda spesifik çalışma oldukça azdır.

Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanserli hastalarda, immünonütrisyonun preop veya periop olarak uygulanmasının, antropometrik, nütrisyonel ve biyokimyasal parametrelere etkilerini belirlemektir. Ayrıca nütrisyonel olarak desteklenen hastaların operasyon sonrası enfeksiyon ve komplikasyon riskleri ile hastanede kalış süresine etkisinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KANSER

Kanser, vücudun hemen her organında ya da dokusunda başlayabilen, anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesiyle, normal sınırların dışında başka dokuları, organları da etkileyen ve yayılım gösteren bir hastalıktır. İlerleyen süreç metastaz olarak nitelendirilir ve kansere bağlı mortalitede önemli nedenlerdendir. Kanser için kullanılan diğer yaygın isimler malign tümör veya neoplazmdır (11).

Kanser, dünyanın hemen hemen tüm ülkelerinde başlıca ölüm sebebidir ve artan yaşam beklentisinin önünde önemli bir engeldir. Pek çok ülkede üçüncü veya dördüncü sırada iken, ülkemizdeki ölüm nedenlerinin ikinci sıradasındadır ve neredeyse her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir (12). Kansere kıyasla felç ve koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranlarındaki düşüşler, kanserin önde gelen bir mortalite nedeni olarak önemini arttırmaktadır (13). Güçlü sağlık sisteminin varlığı, ulaşılabilir erken teşhis olanakları, etkili tedavi ve hasta bakımı ile kanser türlerinin birçoğunda sağkalım oranları yükselmektedir.

2.1.1. Kanserin Etiyolojisi

İnsan vücudunda hücreler, yeni hücreler oluşturmak için büyüyüp çoğalırlar. Bu hücreler yaşlanıp hasar gördüklerinde ölerek yerlerini yeni hücrelere bırakırlar. Bu sürecin bozulduğu durumlarda anormal hasarlı hücreler büyümemeleri gerekirken çoğalmaya başlarlar. Kanser, genellikle bir lezyondan habis bir tümöre ilerleyen çok aşamalı bir süreçte normal hücrelerin tümör hücrelerine dönüşmesinden kaynaklanır. Bugün bilinen yüzden fazla kanser türü bulunmaktadır (14).

Karsinogenez; başlangıç, ilerleme ve gelişme evreleri ile incelenmektedir. Başlangıç evresinde; hücrenin bir kanserojene maruz kalması ile oluşmaktadır. Bu hücre maruz kaldığı ajan ile hücresel proliferasyona uğrayıp aktivasyon göstermesi ile ilerleme evresine geçiş olur. Gelişme evresinde ise oluşan bu hücreler tümör kütlesini oluşturmaktadır. Karsinogenezin tamamlanmasıyla hücre kanser ile karakterize olan bağımsız büyüme sinyali gönderme, apoptozdan kaçınma, anjiogenezin devam etmesi, doku invazyonu ve metastaz gibi özellikler sergileyebilmektedir. Besin, beslenme ve

fiziksel aktivite ile ilişkili faktörler kanser süreci içerisindeki pek çok metabolik olayı etkileyebilmektedir (15).

Kansere yol açtığı öngörülen çevresel faktörler (11):

- Fiziksel kanserojenler; ultraviyole, iyonlaştırıcı radyasyon,
- Kimyasal kanserojenler; tütün mamüllerinin bileşenleri, aflatoksin, arsenik,
- Biyolojik kanserojenler; belirli virüslerden, bakterilerden veya parazitlerden kaynaklanan enfeksiyonlar.

Bunların yanında tütün ve alkol kullanımı, beden kütle indeksinin (BKİ) yüksekliği (fazla kilo veya şişmanlık), düşük meyve sebze tüketimi ve yetersiz fiziksel aktivite kanserin risk faktörlerindendir. Yaşlanma ise kanserin gelişiminde başka temel faktörlerden biri olarak bildirilmektedir. Kanser insidansı, yaşın ilerlemesi ile artan riskler ve hücresel onarım mekanizmalarının yavaşlama eğilimiyle birlikte artmaktadır (12).

2.1.2. Kanserin Epidemiyolojisi

Kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erkeklerde hem de kadınlarda kalp hastalıklarından sonra önde gelen ikinci ölüm nedenidir (16). Küresel Kanser İstatistikleri 2020: 185 Ülkedeki 36 Kanser için Dünya Çapında GLOBOCAN İnsidans ve Mortalite Tahminleri raporunda dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç) ve yaklaşık 10,0 milyon kansere bağlı ölüm (melanom dışı cilt kanseri hariç) meydana geldiği belirtilmiştir. Kadın meme kanseri, en sık teşhis edilen kanser türü olmakla birlikte (%11,7), bunu akciğer (%11,4), kolorektal (%10,0), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri izlemektedir (13).

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 2020 yılı verilerine göre ise en yaygın kanser türlerinin başında meme kanseri, akciğer ve bronş kanseri, prostat kanseri, kolon ve rektum kanseri gelmektedir. Prostat, akciğer ve kolorektal kanserler 2020'de erkeklerde teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık %43'ünü oluşturmaktadır. Kadınlar arasında ise en yaygın üç kanser türü, meme, akciğer ve kolorektal kanserdir (17). Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre akciğer, prostat ve kolorektal kanserleri erkeklerde; meme, tiroid ve kolorektal kanserleri ise kadınlarda en fazla oranda görülmektedir (12).

2.2. KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanser kolonda veya rektumda başlar. Bu kanserler, başladıkları yere göre kolon kanseri veya rektum kanseri olarak da adlandırılabilir. Kolorektal kanser dünyada en fazla görülen ve en fazla mortalite nedeni olan kanser türlerinin başında gelmektedir (12). Buna bağlı olarak 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 880 bin ölüm gerçekleşmiştir (18).

Kolorektal kanser erken evrede tarama programları ile teşhis edilebilmektedir. Ülkemizde kolorektal kanser taramasının "Ulusal Standartları" belirlenmiş olup 50 ila 70 yaş arasındaki bireylere Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri ile Toplum Sağlığı Merkezleri gibi kuruluşlarda gaitada gizli kan kiti ile zaman kaybı olmadan, kolayca ve güvenilir şekilde tarama yapılmaktadır (19). Kolon kanseri varlığında ameliyat, radyasyon tedavisi, kemoterapinin yanında immünoterapi gibi yardımcı birçok tedavi mevcuttur (20).

Kanser beraberinde getirdiği morbidite ve mortalite riskinin yanında, hastalıkla ilgili semptomlar, teşhis prosedürleri, kanser tedavileri ve tedavinin uzun vadeli yan etkileri ile bağlantılı olarak fiziksel acı, sıkıntı ve yaşam kalitesinde azalma meydana gelmektedir (21,22).

2.2.1. Kolorektal Kanserin Etiyolojisi

Kolonda veya rektumda polip adı verilen anormal büyümeler zamanla kansere dönüşebilir. İntestinal epitel dokunun yüksek turnover hızına sahip olması dokuları malign transformasyonların oluşmasına olanak sağlamaktadır. Kolorektal kanser başlangıçta kolonun iç duvarında veya rektumda polip şeklinde başlamaktadır. Bu oluşan poliplerin boyutu arttıkça malign özellik gösterme yeteneği de artmaktadır. En yaygın görülen polip tiplerinin başında mukus üreten glandular hücrelerde oluşan adenomatöz polip gelmektedir. Adenokarsinomlar, kolorektal bölgede oluşan adenomların malign hale dönüşmesidir ve tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %96'sını oluşturur (21).

Kolorektal kanserde en çok rastlanan klinik bulgular arasında; karında ağrı, bağırsak alışkanlıklarında değişim, halsizlik, anemi ve ağırlık kaybı gelmektedir. Bu klinik bulgular kanserin yerleşim yerine göre değişkenlik gösterebilmekte olup erken dönemde karında ağrı ve şişkinlik ile asemptomatik seyredebilir. Rektal tümörlerde ek olarak rektal dolgunluk, aciliyet, kanama gözlemlenebilir. Sol kolon tümörlerinde

dışkılama alışkanlığında değişiklik, bulantı, kusma, karın ağrısı; sağ kolon yerleşimli tümörlerde ise gastrointestinal bulgulara eşlik eden fizik muayenede ele gelen kitle izelenebilir. İntestinal kronik kan kaybına bağlı anemi, halsizlik, vücut ağırlığında azalma, emilim bozuklukları gözlemlenebilir (22). Tarama yöntemleri, tedavinin en iyi sonuç verdiği erken dönemde kolorektal kanseri bulmaya yardımcı olmaktadır (23).

Hastalığın risk faktörlerine bakıldığında; inflamatuar bağırsak hastalığı, ailede kolorektal kanser veya kolorektal polip öyküsü ve bazı genetik sendromlar (Lynch sendromu, ailesel adenom polipleri) bulunmaktadır. Bunların yanında yaşam tarzı faktörleri de hastalığın gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir. Değiştirilebilir yaşam tarzı faktörlerinin başında:

- Fiziksel aktivite yetersizliği,
- Düşük sebze ve meyve tüketimi,
- Düşük posa alımı,
- Yüksek yağ (özellikle doymuş yağ) alımı,
- Yüksek işlenmiş kırmızı et tüketimi,
- Obezite,
- Sigara ve alkol kullanımı gelmektedir (19,24).

2.2.2. Kolorektal Kanserin Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser üzerine Araştırmalar Ajansı (IARC) 2020 raporunda her iki cinsiyet için yaklaşık 2 milyon kolorektal kanser insidansı bildirilmektedir (25). Kolorektal kanserin en çok görüldüğü bölgelerin başında Asya ve Avrupa gelmektedir (26). Amerikan Kanser Topluluğu'na göre 2021 yılında kadınlarda yaklaşık 150 bin yeni vaka ortaya konmuştur (27). Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Erkeklerde bu oran binde 25,3; kadınlarda ise binde 14,2 olarak bildirilmiştir (12).

2.3. KANSER VE BESLENME

Beslenme, vücuda alınan makro (karbonhidrat, protein ve yağlar) ve mikro besin ögelerinin (vitaminler ve mineraller) büyüme, gelişme, doku ve organların işleyişi, sağlığı korumak ve iyileştirmek için kullanılmasıdır. Yeterli ve dengeli beslenme sağlığın

temelini oluşturan faktörlerden biridir. Sağlıklı bir diyet modeli, vücudun ihtiyaç duyduğu önemli besin ögeleri ile suyu gerekli miktarlarda sağlamalıdır (28).

Kanserin risk faktörlerine bakıldığında değiştirilebilir yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel faktörlerin kanser oluşumunda önemli katkısı olduğu kabul edilmektedir. Değiştirilebilir yaşam tarzı faktörlerinin başında beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite gelmektedir. Kanserin riskini azaltmada etkili faktörlerin başında sağlıklı vücut ağırlığını sağlamak, fiziksel olarak aktif olmak, sağlıklı beslenmek ve alkol alımını önlemek veya sınırlamak gelmektedir. Bu risk faktörlerinin kombinasyonu, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser vakalarının en az %18,2'sinden ve kanser ölümlerinin %15,8'inden sorumlu olarak gösterilmiştir. Bu durum hem erkeklerde hem de kadınlarda herhangi bir risk faktörü (sigaradan sonra) için en yüksek ikinci yüzde olarak bildirilmiştir (16). Sağlıklı beslenme, fiziksel olarak aktif olma ve ideal vücut ağırlığına sahip olmak birçok kanser türüne yakalanma riskinin önlenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (29).

Fazla kilolu veya obez olmak, yiyeceklerden ve içeceklerden çok fazla enerji almanın ve alınan enerjinin yeterince harcanamamasının (enerji dengesindeki bozukluk) bir sonucu olarak ortaya çıksa da kişinin genetik yapısı ve yaşlanmayla birlikte metabolizmasındaki değişiklikler de etkili olan faktörlerdir. Vücutta aşırı yağlanmaya neden olarak gösterilen beslenme faktörlerinin başında şekerle tatlandırılmış içecekler, fast-food tarzı yiyecekler ve "Batı tipi" diyetleri (ilave şeker, kırmızı et ve yağ oranı yüksek diyetler) içerirken, lif içeriği yüksek besinler ve "Akdeniz" tarzı diyet modelleri ise bu riski azaltmada etkilidir. Yürüme dahil aerobik fiziksel aktivite, vücut ağırlığının artışı ile negatif ilişkilidir. Bunun yanında sedanter yaşam tarzı ve ekran karşısında geçen zamanın (telefon, bilgisayar kullanımı veya televizyon seyretmek gibi) artması daha yüksek bir risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fazla kilolu veya obez olmanın meme, kolon, rektal, böbrek, karaciğer ve pankreas gibi bazı kanser türleri risklerini arttırdığı da ifade edilmektedir (16,19).

Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü ve 2020 Amerikan Kanser Derneği Kanseri Önleme İçin Diyet ve Fiziksel Aktivite Rehberi bireylerin kanser risklerini azaltmak için yeterli ve dengeli bir beslenme modelinin önerildiği bir rapor yayınlanmıştır. Bu raporlara göre (16,30).

- Vücut ağırlığı ideal sınırlar içinde tutulmalı ve ağırlık kazanımından kaçınılmalı,
- Bitkisel temelli beslenme (meyveler, sebzeler, tam tahıllar ve kurubaklagillerden zengin) tercih edilmeli,
- Düşük miktarda kırmızı et (300 g/hafta) tüketilmeli ve işlenmiş etlerin tüketiminden kaçınılmalı,
- Yüksek kalorili ve enerji içeriği yoğun besinlerden kaçınılmalı,
- İşlenmiş ve rafine şekerlerden üretilmiş besinlerin tüketiminden kaçınılmalı,
- Tuz alımı azaltılmalı (<5 g/gün tuz),
- Şekerli içeceklerin tüketiminden kaçınılmalı,
- Alkollü içeceklerin kullanımı sınırlandırılmalı,
- Yetişkinler haftada 150-300 dakika orta yoğunlukta, 75-150 dakika şiddetli fiziksel aktivite veya eşdeğer bir kombinasyonda fiziksel aktivite yapmalıdır.

Kanserli bireylerde gerek uygulanan tedaviye bağlı (radyoterapi, kemoterapi) gerekse tat duyusunda azalma, ağrı, bulantı, kusma, disfaji gibi sebeplere bağlı gıda alımlarında azalma meydana gelebilmektedir. Bunun yanında karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında yaşanan anormal değişimler ile bazal metabolizma hızı artmakta dolayısıyla enerji ihtiyacı artmaktadır. Bireylerde artmış enerji ihtiyacının azalan besin alımı ile tolere edilememesine bağlı kaser kaşeksisi görülebilmektedir. Anoreksi, kaşeksi ve malnütrisyon, risk altındaki tüm kanserli hastalarda taranması gereken komplikasyonlardandır (31-34).

Kanser tedavisi esnasında yeterli ve dengeli tıbbi beslenme tedavisi ile enerji alımı, makro ve mikro besin ögelerinin vücuda sağlanmasının yanı sıra hastalarda enfeksiyon riskinde azalma, iyileşme sürecinde gelişme, tedaviye bağlı görülen yan etkileri tolere edebilme, hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilemeye yardımcı olmaktadır (33).

Bireylerin kanser tanısı almasıyla birlikte besin ögesi alımları ve beslenme alışkanlıkları da değişmektedir. Bunda kemoterapi, cerrahi tedavi, ilaç tedavisi gibi yöntemlerin bireyde oluşturduğu rahatsızlıklar da etkili olabilmektedir. Kanser ve kanser tedavileri, tadı, kokuyu, iştahı, yemek yemeyi veya besin ögelerinin emilimini etkileyebilir. Bu süreç temel besinlerin eksikliğinden kaynaklanan bir durum olan yetersiz ve dengesiz beslenmeye neden olabilir. Yetersiz beslenme, hastanın zayıf ve yorgun

hissetmesine, enfeksiyonla mücadele etmesinde zorluklara veya kanser tedavisini bitirememesine neden olabilir. Kanser büyür veya yayılırsa malnütrisyon daha da kötüleşebilir (32,35). Kanser süreci boyunca karbonhidrat, protein, yağ gibi besin ögeleri ile vitamin ve minerallerin ihtiyaçlar doğrultusunda alınması hastalığın ilerleyişi ve tedavisi üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir (29,33,36). Amerikan Kanser Derneği, ile Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN)'in kanser hastaları için beslenme rehberi önerileri doğrultusunda kanser hastalarında beslenme ilkeleri aşağıda verilmiştir (16,37).

Enerji: Kanser hastalarının toplam enerji harcaması, bireysel olarak farklılıklar olmakla birlikte genellikle 25 ile 30 kkal/kg/gün aralığında hesaplanmalıdır.

Karbonhidrat: Karbonhidrat alımı %45-60 aralığında olmalı ve tam tahıllar, kurubaklagiller, sebzeler gibi kompleks kaynaklar tercih edilmelidir. İnsülin direnci olan hastalarda glisemik yükü azaltmak amaçlanmalıdır.

Yağ: Yağ alımı %25-30 aralığında olmalıdır. Diyette yüksek oranda omega-6 çoklu doymamış yağ asit içeriği proininflamatuar eikosanoidlerin üretimindeki artışla ilişkilendirildiğinden miktarının azaltılarak beslenmede oleik asit (örneğin zeytin yağı) ve omega-3 (örneğin balık yağı) kaynakları arttırılmalıdır. Kemoterapi gören, vücut ağırlığı kaybı riski olan veya yetersiz beslenen ileri derece kanser hastalarında iştahı, besin alımını, yağsız vücut kütlesi ile vücut ağırlığını dengelemek veya iyileştirmek için omega-3 yağ asitleri veya balık yağı takviyesi önerilmektedir.

Protein: Protein alımı 1 g/kg/gün'ün üzerinde ve 1,5 g/kg/gün'e kadar arttırılabilir. Diyette biyolojik değeri yüksek protein kaynaklarına yer verilmelidir.

Vitamin ve Mineraller: Vitaminler ve mineraller, önerilen diyet miktarlarında (Recommended Dietary Allowances,RDA) miktarlarında sağlanmalı ve spesifik eksikliklerin olmadığı durumlarda yüksek doz mikrobesinlerin kullanımı önerilmemelidir.

Kanser hastalarında beslenme oral olarak yeterince sağlanamıyorsa ek yöntemler düşünülmelidir. Beslenme yönteminin seçimi bireyin onkolojik tanısına, uygulanan tedavinin şekli ve dozuna, prognozuna ve besin alımına bağlı değişmektedir. Besin alımı yetersizse oral olarak enteral beslenme takviyesi düşünülebilir. Enteral beslenme desteği, öngörülen ek takviye süresine ve hastanın durumuna göre uygun görülen ürün ve veriliş

yöntemi ile başlatılır. Enteral beslenmenin verilmesi yeterli veya mümkün değilse, parenteral beslenme önerilmektedir (38,39).

Kolorektal kanser tüm dünyada en fazla ölümle sonuçlanan kanser türlerinin ilk üç sırasında yer almaktadır (3). Kolorektal kanser cerrahisi sonrası hastaların; bağırsak boşaltımına ilişkin rahatsızlık, konstipasyon, diyare, iştah azalması, ağrı kontrolünde güçlük gibi problemler yaşadıkları bildirilmektedir (40). Hastalarda kanser kaşeksisi görülebilmekte ve bu durum hastalığın prognozunu olumsuz etkilemektedir. Gerçekleştirilen büyük operasyonlar vücut homeostazında işlev bozukluğuna, savunma mekanizmalarının ve enflamatuar yanıtın bozulmasına yol açıp postoperatif komplikasyon riskini arttırma ve hastanede kalış süresini uzatmaya yol açabilmektedir (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar arjinin, glutamin, omega-3, RNA gibi biyolojik olarak aktif bileşiklerle zenginleştirilmiş immünolojik beslenme formüllerinin, enfeksiyon komplikasyonlarının azaltılmasında, yara iyileşmesini arttırmada ve hastanede kalış süresini kısaltmakta daha etkili olduğunu göstermektedir (5,6,41). Hastaların beslenme durumunun erken dönemde değerlendirilip müdahale edilmesi morbidite ve mortalitenin risklerinin azaltılması açısından önemlidir. Kanser sürecinde meydana gelen metabolik değişiklikler bireylerde malnütrisyon riskini arttırmaktadır. Beslenme desteği uygulamaları hastalığa bağlı yan etkiler, hastalık ve ölüm risklerinin azaltılması ile yaşam kalitesinin artırılması amacıyla kanser tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olarak değerlendirilmektedir (32).

2.4. KANSER VE İMMÜNONÜTRİSYON

İmmun sistem konakçının yabancı maddelere karşı direncini sağlayan hücrelerin, dokuların ve moleküllerin oluşturduğu bütüne denilmektedir. Bu yapıların oluşturduğu koordineli reaksiyonlar ise “immun yanıt” olarak adlandırılır. Bağışıklık sistemi; timüs, dalak, lenf düğümleri ve bazı spesifik bağışıklık hücrelerinden oluşan kompleks bir sistemdir. İnsan vücudu patojen özellik gösteren bakteri, virüs, mantar ve tümör gibi diğer yabancı maddelere karşı savunma mekanizmaları geliştirmiştir. T ve B lenfositleri, plazma hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve bazofiller, immun yanıtta rol oynayan hücrelerdir (42). İmmünite hastalık yapıcı mikroorganizmalara ve kanser hücrelerine karşı primer savunma mekanizmasıdır. Vücutta proinflamatuar sitokinler ile reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artışı inflamatuar yanıt içerisinde yer almaktadır. Makro ve

mikro besin ögeleri ile enerjinin vücuda yeterli dengeli alımı, immün sisteminin geliştirilmesi ve korunmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle beslenmede meydana gelen dengesizlik immün sistemin yeterliliğini ve bütünlüğünü etkilemektedir. İmmün sistemin uygun beslenme yaklaşımları ile desteklenerek regüle edilmesi onkolojik hastalarda önem teşkil eden bir ek tedavi olarak kabul görmeye başlanmıştır (43).

Kanser hastalarında enerji ve protein malnütrisyonuna bağlı beslenme yetersizliği hatta kanser kaşeksisi görülebilir. Beslenme durumunun bozulması hastalığın prognozunu olumsuz olarak etkilemekte, enfeksiyon risklerini arttırmakta, bağışıklık sistemini düşürmekte ve hastanede yatış süresini uzatarak hastane maliyetlerini arttırabilmektedir (4,5). Bunun yanında yağsız vücut kütlesindeki değişim, besin alımı, inflamatuar ve metabolik profil üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı hastanın onkolojik cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite riskini artırabilmektedir. Beslenme durumu klinik sonuçları etkileyen önemli bir faktör olduğundan, kanser hastalarında beslenme desteği kullanılmaktadır (43).

İmmünonütrisyon, konakçının bağışıklık durumunu iyileştirmeye yönelik arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotid gibi spesifik besin ögeleri ile takviye edilmiş beslenme modeli olarak tanımlanlanmaktadır (4). Glutamin; stres altındayken esansiyel bir aminoasit haline gelmektedir. Bağırsak mukozal hücreleri, lenfositler gibi hücrelerin enerji substratı, glutatyon sentezi için bir materyal ve güçlü bir antioksidan olup ısı şoku protein ekspresyonunu da arttırmaktadır (44). Stres altında ise arjinin, T hücrelerinin birincil yakıt kaynağı ve nitrik oksit sentezinde gereklidir; bu nedenle bağışıklık fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur (45). Omega-3; inflamasyonun tedavisinde rol oynar ve yara iyileşmesini destekler. Ayrıca, EPA ve DHA, lenfosit fonksiyonunu geliştirerek bağışıklık tepkisini arttırır (46). RNA; neredeyse tüm biyokimyasal işlemlerde, T hücreleri gibi hızlı çoğalan hücrelerde olgunlaşma, proliferasyon ve fonksiyonları için gereklidirler (47). İmmünonütrisyon ürünleri kişiye iyi bir protein ve enerji kaynağı olmasının yanında cerrahi operasyon sonrası baskılanan bağışıklık yanıtını düzenlemek amacıyla da kullanılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada IMN'nin erken postoperatif beslenme durumunu iyileştirebileceği ve postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları azaltabileceği sonucuna varılmıştır (48). Barajas-Galindo ve arkadaşlarının (49) yaptıkları çalışmada ise IMN'nin hastanede kalış süresini kısaltığı gösterilmiştir. Bunun yanında bazı deneysel ve klinik

çalışmalarda, immünnütrisyonun konağın immün yanıtını, bağırsak oksijenlenmesi ve bariyer fonksiyonunu arttırdığı, bunun yanında inflamatuar yanıtı desteklediği, akut faz proteinlerin oluşumunu modüle ettiği, septik morbidite ve mortalite riskini ise azalttığı gösterilmiştir (4,43,50).

2.4.1. Arjinin

Arjinin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemlerinin normal işlevi de dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreçte rol alan bir amino asittir. Arjininin, vazodilatasyonda nitrik oksit prekürsörü olduğu, hepatik protein sentezini regüle ettiği, inflamatuar mediatörlerin salınımında azalma sağlayarak antienflamatuar etkiye sahip olduğu, lenfosit fonksiyonlarını uyardığı, kollojen sentezini arttırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir (51). T hücrelerinin mitojenik stimulasyonlara olan cevabını arttırır. Hipersensitivite cevabını geciktirir. Yara iyileşmesine ve kollojen sentezine yardımcıdır. Prolaktin, insülin ve glukagon salınımını stimule eder (52).

Büyüme, hastalık ve yaralanma durumlarında endojen üretimi yetersiz kaldığından dolayı koşullu esansiyel amino asit olarak adlandırılır. Aynı zamanda habis hücreleri de hedefleyen ve yok eden bağışıklığın devamı için son derece önemlidir (53). Hücresel büyüme, çoğalma ve bağışıklık tepkilerindeki hayati rolü göz önüne alındığında, arjinin, kanser karşıtı tedaviler için potansiyel bir hedef olarak incelenmektedir (45,53).

Arjinin 0,09-0,2 gr/kg/gün olarak alındığında iyi tolere edildiği, gerekli durumlarda 30 gr/gün dozlarında kullanılabileceği bildirilmektedir. Yüksek dozlarda ise bulantı, karında ağrı, gaz şikayetleri ve diyareye neden olabilir (54).

2.4.2. Glutamin

Glutamin koşullu esansiyel bir amino asittir. Beta hücre farklılaşması, nötrofil süperoksit üretimi, sitokin üretimi, T-hücresi proliferasyonu ve fagositoz gibi yolaklarda yer alır. Glutamin, enterosit ve kolonositlerin proliferasyonu ve farklılaşması için önemli bir enerji kaynağıdır. Nitrojen taşınmasında ve antioksidan olan glutatyonun öncül maddesi olarak oksidatif stresi azaltmada önemli rol oynamaktadır. Ayrıca interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi mediatörlerin salınımını inhibe ederek bağırsakta inflamatuar yanıtı düzenlemeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca pürin ve pirimidin sentezinde görev alır ve kaslarda yaklaşık %60 oranında bulunmaktadır (44,46).

Stres ve yaralanmalarda enerji sağlamak üzere kaslardan fazlaca glutamin salınımı gerçekleşir. Eğer gerekli glutamin desteği yapılmazsa kas dokusunda yıkım gözlemlenebilir. Stres altında ve inflamatuar durumlarda glutamin konsantrasyonları ciddi şekilde azalmakta, bu durum da bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olabilmektedir. Stres varlığında ek olarak 0,37-0,5 g/kg/gün doza kadar glutamin gereksinimi olabilmektedir (51).

2.4.3. Omega-3 Yağ Asitleri

Yağ asitleri hücre membranının önemli bir komponenti olup hücrenin yapı ve fonksiyonları ile reseptörlerin korunması asıl görevleridir. Metabolitleri (lökotrien ve prostaglandinler) birçok metabolik olayda ve hücre içi messenger sisteminde düzenleyici rolü olan moleküllerdir. Omega-3 yağ asitleri (alfa linolenik asit), bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir etkiye sahip olan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleridir. EPA ve DHA ise iki önemli türüdür. Omega-3 yağ asitleri araşidonik asit düzeylerini düşürmeye yardımcı olarak inflamatuar prostaglandin üretimini ve inflamasyonlu hücrelerde sitotoksisiteyi azaltmaktadır. EPA'nın inflamatuar reaksiyonları, immün sistemi, kardiyovasküler hastalıkları, trombotik süreçleri ve neoplastik hastalıkları etkilediği bildirilmektedir (55).

Bu yağ asitleri antiinflamatuar etkinlik göstererek inflamasyon sürecini düzenlemede etkildir. Aynı zamanda antikanser etkileri ile kanser hücresi ölümünü teşvik edebileceği düşünülmektedir (43,46).

2.4.4. Nükleotidler

Nükleotidler hücresel seviyede kataliz, enerji transferi, hormonal sinyallerin iletimi ve koordinasyonu gibi metabolizmalarda ihtiyaç duyulan DNA ve RNA'nın yapıtaşlarıdır. Bunun yanında glikojen ve fosfolipidlerin sentezi, bağırsak mukoza bütünlüğünün korunması, doku onarımı ve hücre proliferasyonu gibi hemen hemen bütün reaksiyonlarda görev almaktadır (47). Nükleotidler immünite ve T lenfosit işlevleri için gereklidir. Stres durumlarında (enfeksiyon, travma, cerrahi operasyon vb) nükleotidler esansiyel hale gelir. Nükleotitlerin lenfosit, makrofaj, enterosit gibi hızlı yenilenen hücrelerde görülen yetersizliği/eksikliği immün sistemde bozulmalara yol açmaktadır (43).

2.5. CERRAHİ KANSERLİ HASTALARDA İMMÜNONÜTRİSYON

Arjinin, glutamin, omega-3 ve RNA gibi nütrientler ile zenginleştirilen beslenme uygulamalarının çoğu cerrahi operasyon geçirecek kanser hastalarının dahil edildiği çalışmalarda gerçekleştirilmiştir. Cerrahi sonrası hastada sistemik inflamatuar yanıta karşılık antiinflamatuar yanıt meydana gelmekte ve pnömoni, yara enfeksiyonu, anastamoz kaçağı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (43). Optimize edilmiş beslenme desteğinin bağışıklık fonksiyonundaki birçok değişikliği tersine çevirdiğine, büyük cerrahi ve travma sonrası olumsuz sonuçların sayısını azalttığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır (56). Cerrahi müdahalede bulunulacak hastalarda immünnütrisyon uygulamasının zamanlaması da araştırılan konuların başında gelmektedir. İmmünonütrisyonun operasyon öncesi (preop), operasyon sonrası (postop) veya periop (operasyon öncesi ve sonrası) verilmesi konusu halen tartışmalıdır (57).

İmmünonütrisyon uygulaması Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği tarafından kanser hastaları için beslenme rehberinde yer almıştır. ESPEN, tüm kanser hastalarının ister tedavi ister palyatif operasyon sürecinde olsun ameliyat sonrası geliştirilmiş iyileşme bakım programını önermektedir. Mevcut cerrahi ortamda, ameliyat geçiren kanser hastaları, cerrahi stresini düşürmek, beslenme durumunu korumak, komplikasyon riskini azaltmak ve iyileşmeyi geliştirmeyi amaçlayan geliştirilmiş bir ameliyat sonrası iyileşme programı dahilinde yönetilmelidir. Bu program içerisinde hastalar malnütrisyon açısından taranmalı ve ihtiyaç halinde beslenmesi ilave olarak desteklenmelidir. ERAS protokolü içerisinde özellikle onkoloji hastalarında arjinin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotid gibi besin bileşenleri içeren immünonütrisyonun önemi vurgulanmaktadır. ESPEN tarafından onkoloji hastalarında ERAS protokolü önerme düzeyi güçlü (strong) ve kanıt düzeyi yüksek (high) olarak bildirilmiştir. ERAS protokolüne göre ameliyat geçiren hastalar post operatif dönemde beslenme riski açısından uygun beslenme ürünleri ile desteklenmesi yüksek öneri düzeyi olarak verilmiştir. Perioperatif bakımda verilen oral/enteral immünonütrisyonun ise postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (37).

Yapılan bir meta analiz çalışmasının sonuçları operasyon geçiren kolorektal kanser hastaları için immünonütrisyonun faydalı olduğu yönündedir. Çalışmada IMN'nin postoperatif komplikasyon oranını azaltabileceği, hastanede yatış süresini kısaltabileceği ve bağışıklık fonksiyonunu iyileştirebileceği bildirilmiştir (3). Bu nedenle klinik

nütrisyon tedavisinde immün beslenme teşvik edilebilir. Pratikte immünonütrisyonun daha iyi anlaşılması için spesifik zamanlamaları preoperatif, perioperatif veya postoperatif olarak değerlendirilebilir.

2.6. KANSERLİ HASTALARDA BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanserli hastalarda beslenme durumunun saptanması ve hastanın ihtiyaçlarına göre beslenme müdahalesine erken dönemde başlamak hastalığın ilerleyişi açısından önem arz etmektedir. Malnütrisyon ve kas kütlesinde yaşanan kayıplar onkoloji hastalarında sıklıkla görülmekte ve klinik bulgular üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Hastaların beslenme durumunun saptanması amacıyla; anamnez (hasta öyküsü), besin alımları, fizik muayene, antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, yağsız vücut kütlesi, BKİ, üst orta kol çevresi), biyokimyasal parametreler (serum albümin, prealbümin, hemoglobin, transferrin, CRP vb.) ve klinik bulguların değerlendirilmesi kullanılmaktadır. Bunların yanında hastalarda Malnutrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST), Subjektif Global Değerlendirme (SGD), Nutrisyonel Risk Taraması (NRS 2002) gibi farklı tarama araçları ile malnutrisyon varlığı veya riski saptanmaktadır (58,59).

2.6.1. Antropometrik Yöntemler

Antropometrik ölçümler, geniş kitlelerde kullanılabilen basit ve pratik beslenme durumunu saptama yöntemleridir. Vücut ağırlığı, yağ, protein, su ve kemik kütlesinin toplamı ile vücuttaki protein kütlesini ve enerji depolarını göstermektedir. Bunun yanında vücut ağırlığı; travma, yanık, enfeksiyon, sepsis, ciddi ödem veya tümör varlığında hastalarda kullanımı tek başına uygun bir yöntem değildir (59). Antropometrik yöntemlerden olan beden kütle indeksi hastalarda en sık kullanılan ve pratik bir şekilde beslenme durumu hakkında genel bilgi veren bir ölçümdür. BKİ hesaplanırken boy uzunluğunun metre cinsinden karesi vücut ağırlığına bölünür (kg/m^2). Elde edilen değer zayıf, normal, fazla kilolu ve şişman olarak sınıflandırılır. Bireylerde BKİ değeri yaş faktörü de göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (60-62). Tablo 2.1'de yetişkinler için BKİ sınıflaması verilmiştir (61). BKİ değerinin yüksek olması ağız, meme, prostat gibi bazı kanser türleri için negatif etkiye sahip gösterilirken baş ve boyun, multiple miyeloma gibi kanser türleri içinse daha iyi prognoz ile ilişkilendilmiştir (63).

Tablo 2.1: BKİ sınıflandırması (61)

BKİ (kg/m^2)	**Sınıflandırma**
< 18,5	Zayıf
18,5 – 24,9	Normal
25 – 29,9	Fazla Kilolu
>30	Obez

BKİ:Beden kütle indeksi

Kas proteinlerinde azalma, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen ve fiziksel işlevi ve tedavi toleransını olumsuz etkileyen kanser kaşeksisinin bir özelliğidir. Üst orta kol çevresinin (ÜOKÇ) ölçümü malnütrisyon için bir tarama yöntemi olarak veya periferik yağ dokusu ve protein depolarının kaybını belirlemek için BKİ'ye ek bir kriter olarak kullanılabilir. Erkeklerde ÜOKÇ ölçümü 20 cm'in, kadınlarda ise 19 cm'in altı patolojik kabul edilir ve malnütrisyon tanısı konulur (64). Üst orta kol kas alanı da takibi önerilen ölçümlerdendir. ESPEN tarafından, erkeklerde <32 cm^2, kadınlarda <18 cm^2 altındaki değerlerde kas kütlesi, kanser hastalarında morbidite, kanser cerrahisinin komplikasyonları ve sistemik kanser karşıtı tedavi sırasında doz sınırlayıcı toksisite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (37).

2.6.2. Biyokimyasal Yöntemler

Beslenme durumunun saptanmasında, serum albumin, prealbümin, transferrin gibi visseral protein depolarını göstermede yardımcı olan bazı biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Albumin serumdaki 3,5-5 g/dl aralığında bulunur ve yarılanma ömrü ise 14-20 gün civarındadır. Albumin değeri hastalarda kronik malnütrisyonun belirlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Serumda 3,5 g/dl'nin altındaki değerler protein yetersizliğini, 2,1-3,5 g/dl orta/hafif , <2,1 g/dl ağır malnütrisyona işaret etmektedir. Prealbuminin ise yarı ömrü 2,1 gündür. Besin alımına bağlı olarak konsantrasyonlarında hızlı değişiklikler görülür. C reaktif protein (CRP) yüksek değerleri ise hastalarda enfeksiyon varlığına işaret etmektedir. Prealbümin düzeylerinin CRP düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi klinik bulguların yorumlanması açısından daha yol göstericidir (58,60,65).

2.6.3. Tarama Araçları

Hastanede yatan hastalarda malnütrisyon karşılaşılan beslenme sorunlarının başında gelmektedir. Hastanede yatış süresi uzadıkça beslenme durumu bozulabilmekte, besin alımında değişiklikler gözlemlenmektedir. Malnütrisyon, hayat kalitesini ciddi oranda düşüren, hastalığa bağlı komplikasyon riskini artıran ve hatta mortaliteye neden olarak gösterilmektedir. Fiziki stres ve travma geçirmiş hastalarda protein-enerji malnütrisyonu sıklıkla görülmektedir. Beslenme durumunun belli aralıklarla değerlendirilmesi malnütrisyonun varlığını, riskini ve derecesinin saptanmasına olanak sağlar. Postoperatif morbidite ve mortaliteyi önceden ve doğru olarak saptayabilmek ve önlem alabilmek adına çeşitli kuruluşlarca farklı tarama araçları geliştirilmiştir. Tüm hastalara tedavi amaçlı hastaneye yatışlarında malnütrisyon varlığını veya riskini belirlemek için ilk olarak tarama yapılması gerekmektedir (66-68). ESPEN özellikle bazı grupların beslenme durumu taramasının mutlaka yapılmasını önermektedir (67). Bu gruplar:

- Düşkün durumdaki hasta bireyler
- Çoklu kronik hastalığı olan kişiler
- Bakıma muhtaç olan yaşlı bireyler
- Hastanede yatan veya bakım evlerindeki yaşlılar
- 65 yaş ve üzerindeki tüm kişiler

Hastalarda malnütrisyon varlığını veya malnütrisyon riskini erken teşhis edebilmek adına doktorlar, diyetisyenler, hemşireler gibi sağlık çalışanları tarafından kullanılabilecek hızlı ve basit tarama testleri bulunmaktadır. Bu tarama araçlarına örnek olarak MUST, SGD, NRS 2002, Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) tarama aracı verilebilir (63,66,67).

Tarama testlerinde genellikle son zamanlardaki vücut ağırlığı değişimi, besin alım durumu, BKİ, yaş ve hastalığın türü gibi maddeler sorgulanır. Günümüzde hastanelerde en sık kullanılan tarama yöntemlerinden biri NRS 2002'dir. ESPEN nütrisyon riski altındaki hastalarda beslenme durumunu saptamak için NRS 2002 taramasını önermektedir (65,67). NRS 2002 tarama aracında hastalar beslenme yetersizliği ve hastalığın şiddeti açısından değerlendirilir. Bu tarama aracı ile hastaların beslenme yetersizliği seviyeleri, hastanede beslenme yetersizliği geliştirme riski ve malnütrisyon açısından risklerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Bu testte, varolan klinik durum, son

aylardaki vücut ağırlığı değişimi, son yedi gündeki beslenme durumu, BKİ gibi değerler taranır. Bu bilgilere göre toplam skor; yok:0, hafif:1, orta:2, şiddetli:3 şeklinde ifade edilmektedir. Yaş faktörü de eklenerek (≥70 yaş ise +1 puan) nihai skor elde edilir. Toplam skoru 3 ve üzerinde olan hastalar nütrisyon riski altında olarak değerlendirilerek bir nütrisyonel tedavi planı başlatılır (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE TASARIMI

Bu çalışma Ekim 2020- Ekim 2021 tarihleri arasında İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran yetişkin kolorektal kanserli hastalarda yürütülmüştür. Çalışma, prospektif randomize kontrollü tek kör olarak planlanmıştır. Çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurulun'dan 14/09/2020 tarihinde HNEAH-KAEK 2020/151-2879 karar no'su ile klinik araştırmalar yayın izni alınmıştır (Ek-1).

3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Çalışmanın örneklemini belirtilen tarihler aralığında hastanenin genel cerrahi kliniğine yatış yapan, çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan kolorektal kanser tanısı almış ve cerrahi operasyon uygulanan hastalar oluşturmuştur.

Dahil edilme kriterleri:

- Kolorektal kanser tanısı almış olmak,
- 18 yaş üzeri (yetişkin) olmak,
- Gönüllü olmak,
- Biyokimyasal parametlerden operasyon öncesi ve sonrası hastanede rutin olarak bakılan albümin, prealbumin, CRP, serum alanin aminotransferaz (ALT), serum aspartat aminotransferaz (AST), hemogram gibi biyokimyasal değerlerin bulunmasıdır.

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altı olmak,
- Gebe olmak,
- Diyabet, akut ve kronik böbrek yetmezliği, siroz, ileri derece KOAH, mekanik intestinal obstrüksiyon, metastaz, sepsis varlığı,
- Ejeksiyon fraksiyonu %35 altında olmasıdır.

.

Ek olarak araştırmaya kısıtlılar, emziren kadınlar, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişiler ile onam alınamayacak bireyleri içeren hassas popülasyon dahil edilmemiştir.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü Miyauchi ve arkadaşlarının (69) yaptıkları çalışmadan yararlanılarak G-Power programı ile belirlenmiştir. Çalışmanın güç değerleri tekrarlı ölçümlerde grup içi ve gruplar arası etkiden faydalanarak etki büyüklüğü 0,19 olarak hesaplanmış ve bu etki büyüklüğü için %80 istatistiksel güç seviyesi ve %5 (p=0,05) anlamlılık düzeyi ile her gurupta 24 ve toplamda 48 kişi olması gerektiği bulunmuştur. Çalışma sırasında olası kayıplar göz önünde bulundurularak 53 kişi dahil edilmiştir. IMN ürününü tolere edemediği gerekçesiyle 3 hasta çekilmiş ve çalışma 50 kişi ile tamamlanmıştır.

Çalışmada gönüllülere ait kimlik bilgileri/kişisel tanımlayıcı bilgileri, sağlık verileri, biyometrik kimlik tanımlayıcılar, ses ve görüntü kayıtları ve benzeri veriler kullanılmamış, gönüllülerden herhangi bir ücret talep edilmemiş ve gönüllülere ödeme yapılmamıştır. Araştırma kapsamında gönüllülere araştırmacılar tarafından oluşturulmuş olan demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, sigara/alkol kullanımı gibi), antropometrik ölçümler (boy, vücut ağırlığı, BKİ, ÜOKÇ), enfeksiyon parametreleri ve hastanede kalış sürelerinin yer aldığı kişisel bilgi formu uygulanmıştır. Hastanın beslenme durumu hastanede rutinde uygulanan NRS 2002 formu ile değerlendirilmiştir. Hastalardan çalışma için ekstra kan alınmamış, gerekli biyokimyasal parametreler hasta izlem formlarından bakılarak kaydedilmiştir. Kullanılan kişisel bilgi formu (Ek-2) ve Nütrisyonel Risk Skoru formu (Ek-3) ekte sunulmuştur.

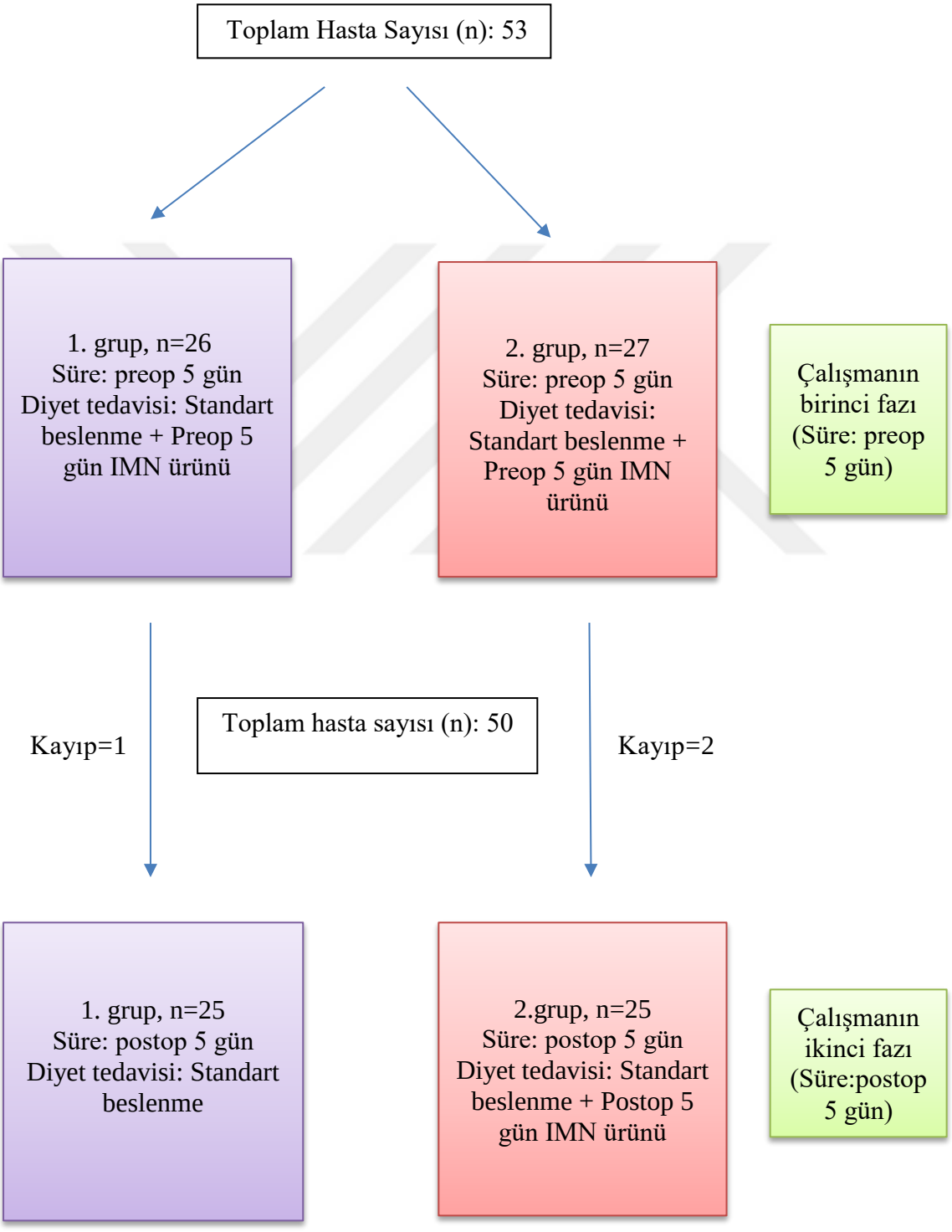
3.3. ARAŞTIRMANIN DİZAYNI

Kolorektal kanser tanısı almış ve hekim tarafından immünonütrisyon kullanması öngörülen hastalar randomize kontrollü olarak kapalı zarf usulüne göre seçilmiştir. Randomizasyonda istenen sayıda katılımcı için dahil edilecekleri grubu belirleyen kapalı zarflar (Grup 1 ve Grup 2 yazılı) hazırlanıp, bu zarflardan çekiliş yapılarak gruplama uygulanmıştır (70). Hastalar 2 gruba ayrılmıştır;

1.Grup (preop grup): Standart beslenmelerine ek olarak operasyon öncesi oral yoldan 5 gün süreyle 3 kutu/gün IMN ürünü verilmiştir.

2.Grup (periop grup): Standart beslenmelerine ek olarak operasyon öncesi ve sonrası oral yoldan 5 gün süreyle 3 kutu/gün IMN ürünü verilmiştir.

Çalışmanın dizaynı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Çalışma dizaynı

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

3.4.1. Kişisel Bilgiler

Çalışmaya katılmak gönüllük esasına dayalı olup, hastalara başlangıçta Ek-4'de sunulan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' imzalatılmıştır. Çalışmanın başında bireylerin yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, mevcut kronik hastalıklar, kanser evresi, kanser bölgesi (sağ kolon, sol kolon, rektum) gibi verileri (Ek-2) kişisel bilgi formu ile elde edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların beslenme durumları operasyon öncesi NRS 2002 formu kullanılarak saptanmış ve risk skorları kaydedilmiştir.

Hastaların Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) sınıflandırması yapılmıştır. ASA değerleri, preoperatif olarak hastanın sınıflandırıldığı ve özellikle hastanın izlem yöntemlerinin belirlenmesi için yararlı bir yöntem olarak bildirilmektedir. ASA sınıflandırması Tablo 3.1.'de verilmiştir (71).

Tablo 3.1: ASA sınıflaması (71)

ASA sınıflaması	Açıklama
1	Normal, cerrahi patoloji haricinde bir hastalık veya sistemik sorunu olmayan sağlıklı birey
2	Cerrahi müdahale veya başka bir hastalığa (hafif anemi, hipertansiyon, amfizem, obezite, diyabet gibi) bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan birey
3	Aktivitesi sınırlanan (hipovolemi, ileri kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, ileri diyabet, sınırlı akciğer fonksiyonu gibi) birey
4	Gücünü kaybetmesine ve hayati risk taşıyan hastalığı (şok, dekompanse kalp veya solunum sistemi hastalığı, böbrek, karaciğer yetmezliği gibi) olan birey
5	24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son yaklaşım olarak cerrahi müdahale yapılan ölüm halindeki birey

ASA: Amerikan Anesteziyolojistler Derneği

3.4.2. Antropometrik Ölçümler

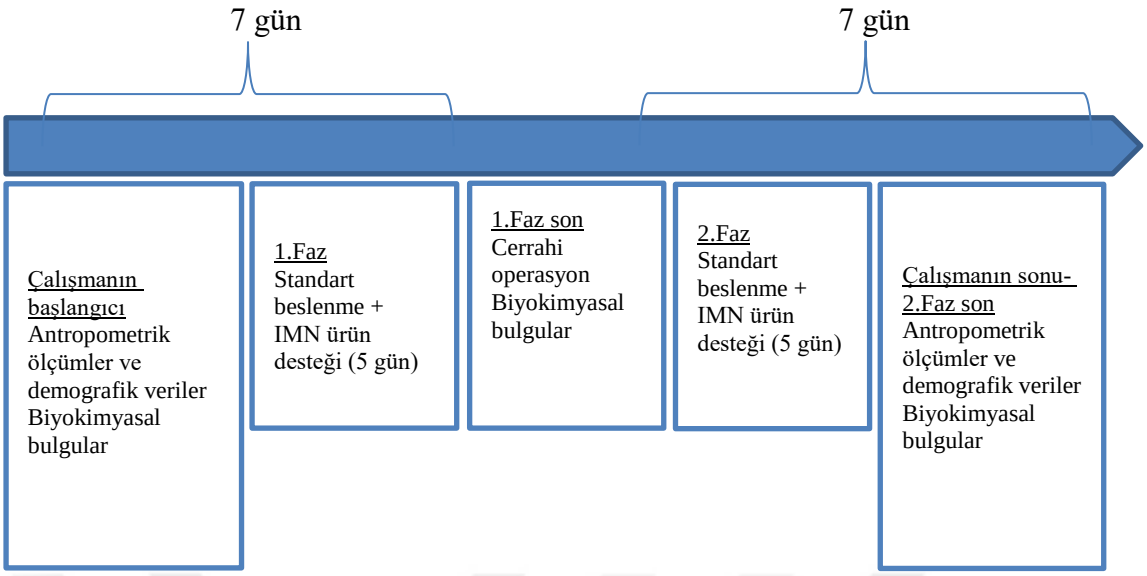
Bireylerin çalışma başlangıcı (operasyon öncesi 7. gün) ve operasyon sonrası 7. gün olacak şekilde antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Buna göre:

- Hastanın boyu boy ölçer ile santimetre (cm) cinsinden ölçülmüştür,
- Hastanın vücut ağırlığı kalibre edilmiş tartı ile kilogram (kg) cinsinden ölçülmüştür,
- Hastanın beden kütle indeksi hesap makinesi kullanılarak boyunun metre cinsinden karesinin ağırlığına bölünmesi ile elde edilmiştir (kg/m^2),
- Hastanın üst orta kol çevresi ise esnemeyen mezura ile santimetre cinsinden ölçülmüştür.

Bu değerler operasyon öncesi ve sonrası çalışmaya katılan tüm bireylerden alınmıştır.

3.4.3. Biyokimyasal Parametreler

Çalışmaya katılan bireylerin biyokimyasal parametreleri birinci fazın başında (preop 7. gün), birinci fazın sonunda (0. gün) ve ikinci fazın sonunda (postop 7. gün) olmak üzere toplam üç kez hasta izlem formlarından alınıp kaydedilmiştir. Kaydedilen parametreler hastanede rutin olarak bakılan albümin, prealbumin, C reaktif protein, açlık kan şekeri (AKŞ), ALT, AST, kreatinin, lökosit, lenfosit, nötrofildir. Hastaların operasyon sonrası enfeksiyon parametrelerinin varlığı (yara enfeksiyonu, anastomoz kaçağı, abdominal şişlik, tromboembolizm, pnemöni vb.) ve hastanede yatış süreleri kaydedilmiştir. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal bulgularının elde edilme yöntemi Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2: Bireylerin antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal bulgularının elde edilme planı

3.4.4. İmmünonütrisyon Ürün Kullanımı

İmmünonütrisyon ürünü olarak hastanede rutinde kullanılan IMN ürünü kullanılmıştır. Ürün arjinin, omega-3 yağ asitleri, RNA ve çözünür diyet lif içeren, protein ve enerji içeriği açısından yüksek, beslenme açısından tam olarak ifade edilmektedir. Ürünün kullanım alanları: majör operasyonlardan önce ve sonra, oral olarak besin ya da formül tüketebilen yoğun bakım, kanser, travma ve yanık gibi katabolik ve kritik hastalardır. Kullanılan ürünün içeriği aşağıda verilmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Kullanılan immünonütrisyon ürünü içerik bilgisi

İçerik	**Miktar (237 ml)**
Protein	18 g (süt proteini ve L-arjinin)
Karbonhidrat	44,8 g (temel olarak polisakkaritler)
Yağ	9,2 g
Arjinin	4,3 g
Omega-3 yağ asitleri	1,4 g
Ribonükleik asit (RNA)	0,43 g
Lif	3,3 g

Çalışmaya katılan hastaların operasyon öncesi ilk görüşmede antropometrik ölçümleri alınmış, NRS 2002 tarama aracı ile nütrisyonel risk skoru belirlenmiş, kanser evresi, kanser bölgesi, ASA sınıflaması yapılmıştır. Hastaların operasyon öncesi 7. günde (ilk ölçüm) biyokimyasal parametreleri kaydedilmiştir. Hastalara beslenmelerine ilave olarak kullanacakları IMN ürünü anlatılmış ve 5 gün süre ile tüketmeleri istenmiş, her gün tüketim durumları sorgulanmıştır. Ürüne karşı herhangi bir tolerasyon problemi, tadından dolayı tüketmeye devam edememeleri gibi durumlarda bırakmaları ve araştırmacıya haber vermeleri bildirilmiştir. Çalışmanın birinci faz sonu olan beş gün sonunda operasyon gününe (ara ölçüm) ait biyokimyasal bulguları kaydedilmiştir. Çalışmanın ikinci fazında ise Grup 2'de yer alan hastalara operasyondan sonra beslenmelerine ek olarak beş gün süre ile IMN ürünü verilmiştir. İkinci fazın sonunda (son ölçüm) tekrar tüm hastaların antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları alınmıştır.

3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Verilerin değerlendirilmesinde SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmada kategorik ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca değer, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim) verilmiştir. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene" testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakılmıştır. İki grup arasındaki farklılıkları değerlendirilmek için parametrik veriler için "Student's t Test"; parametrik olmayanlar için "Mann Whitney–U testi" kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik olmayanlar ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların %20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Etki büyüklüğü eta kare (η^2) olarak hesaplanmıştır. $p<0,05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan bireylerin %46'sı (n=23) kadın, %54'ü (n=27) erkektir. Çalışmanın başında iki grup arasında vücut ağırlığı, BKİ, ÜOKÇ gibi tüm antropometrik ölçümlerde anlamlı fark bulunmadığı ve grupların antropometrik ölçümlerinin homojen olduğu belirlenmiştir. Yaş ortalamaları Grup 1'de (sadece preop dönemde IMN alan) 61,40±10,18 yıl iken Grup 2'de (preop ve postop dönemde IMN alan) 59,04±8,95 yıldır (p=0,388). Bireylerin müdahale öncesi antropometrik ölçümleri ve gruplar arası farklılık durumu Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Bireylerin başlangıç antropometrik ölçümleri

	Hasta Grupları			
	1.Grup X±SS	**2.Grup X±SS**	**p**	**η^2**
Yaş (yıl)	61,40±10,18	59,04±8,95	0,388	0,246
Ağırlık (kg)	74,86±9,56	79,44±12,58	0,154	0,410
Boy(m)	1,62±0,08	1,66±0,08	0,056	0,554
BKİ (kg/m^2)	28,78±4,10	28,89±4,52	0,930	0,025
ÜOKÇ (cm)	29,90±4,14	30,38±4,46	0,695	0,111

Bağımsız Örneklem t Test (t); *p<0,05; **p<0,01; BKİ:Beden kütle indeksi; ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi

Grup 1'de müdahale öncesi ortalama ağırlık 74,86±9,56 kg; boy uzunluğu 1,62±0,08 cm; BKİ 28,78±4,10 kg/m^2 ve ÜOKÇ 29,90±4,14 cm olarak ölçülmüştür. Grup 2'de ise ortalama ağırlık 79,44±12,5kg; boy uzunluğu 1,66±0,08cm; BKİ 28,89±4,52 kg/m^2 ve ÜOKÇ 30,38±4,46 cm'dir.

Hastaların genel özellikleri incelendiğinde Grup 1'de NRS 2002 skoru 2 olanlar %36, skoru 3 olanlar %52 ve 4 olanlar %12 oranında; Grup 2'de ise skoru 2 ve 3 olanlar sırasıyla %52 ve %48'dir (p= 0,152).

Grup 1'deki hastalarda kanser bölgesi %36'sında rektum, %28'inde sağ kolon, %36'sında sol kolon; Grup 2'de %16'sında rektum, %24'ünde sağ kolon, %60'ında sol kolondaydı ve kanser bölgeleri gruplar arasında eşit dağılımlı bulunmuştur (p=0,174). Bireylerde kanser evrelerinin dağılımı incelendiğinde, Grup 1'in %16'sında evre I,

%44'ünde evre II, %40'ında evre III; Grup 2'nin %12'sinda evre I , %44'ünde evre II, %44'ünde evre III ve kanser evreleri hasta gruplarında eşit dağılımlı bulunmuştur (p=0,909).

Hastalarda yoğum bakımda yatışı Grup 1'in %92'inde yok, %4'ünde iki gün ve %4'ünde üç gün; Grup 2'nin %96'sında yok, %4'ünde ise iki gün olarak kaydedilmiştir (p=0,600).

ASA sınıflandırmasına göre; Grup 1'de %12'si ASA1, %48'i ASA2 ve %44'ü ASA3 iken Grup 2'de sırasıyla bu oranlar %36, %32, %32 olarak tespit edilmiştir.

Grup 1'de bireylerin %80'i sigara veya alkol kullanmazken; Grup 2'de %72'sinin sigara veya alkol kullanmadığı %28'inin ise kullandığı bulunmuştur (p=0,508).

Operasyon sonrası hastanede yatış süreleri Grup 1'de 8,04±3,66 gün iken Grup 2'de 7,76±2,29 gün olarak bulunmuştur (p=0,748). Tablo 4.2'de bireylerin gruplara göre genel özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.2: Bireylerin gruplara göre genel özellikleri

	Hasta Grupları			
	1.Grup n (%)	**2.Grup n (%)**	**p**	**η^2**
Cinsiyet				
Kadın	14 (56)	9 (36)	0,156	0,224
Erkek	11 (44)	16 (64)		
NRS2002				
2	9 (36)	13 (52)		
3	13 (52)	12 (48)	0,152	0,307
4	3 (12)	0 (0)		
Kanser Evre				
1	4 (16)	3 (12)		
2	11 (44)	11 (44)	0,909	0,069
3	10 (40)	11 (44)		
Kanser Bölge				
Rektum	9 (36)	4 (16)		
Sağ kolon	7 (28)	6 (24)	0,174	0,296
Sol kolon	9 (36)	15 (60)		
ASA				
1	3 (12)	9 (36)		
2	12 (48)	8 (32)	0,134	0,317
3	10 (40)	8 (32)		
Sigara Alkol Kullanımı				
Yok	20 (80)	18 (72)	0,508	0,105
Var	5 (20)	7 (28)		
Yoğun Bakımda Yatış Süresi				
0	23 (92)	24 (96)		
2	1 (4)	1 (4)	0,600	0,160
3	1 (4)	0 (0)		
Tekrar Ameliyat Durumu				
Yok	24 (96)	24 (96)	0,999	0,005
Var	1 (4)	1 (4)		

Ki-Kare Testi; *p<0,05; **p<0,01; NRS: Nütrisyonel risk skoru; ASA: Amerikan Anesteziyolojistler Derneği

Çalışmaya katılan hastaların kolorektal kanser tanılarına eşlik eden mevcut kronik hastalıkları sorgulandığında Grup 1'de en çok hipertansiyon (%44), diyabet (%32) ve KOAH (%20); Grup 2'de ise hipertansiyon (%28) ve koroner arter hastalığın (%16) eşlik ettiği bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Bireylerin gruplarına göre komorbidetelerin karşılaştırılması

	Hasta Grupları			
	1.Grup n (%)	**2.Grup n (%)**	**p**	**η^2**
DM				
Yok	17 (68)	22 (88)	0,088	0,270
Var	8 (32)	3 (12)		
HT				
Yok	14 (56)	18 (72)	0,239	0,186
Var	11 (44)	7 (28)		
KAH				
Yok	23 (92)	21 (84)	0,384	0,138
Var	2 (8)	4 (16)		
KOAH				
Yok	20 (80)	23 (92)	0,221	0,193
Var	5 (20)	2 (8)		

Ki-Kare Testi; *p<0,05; **p<0,01; DM: Diyabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; KAH: Koroner arter hastalığı; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastaların BKİ sınıflamaları ile kanser evreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Evre I kanser hastalarının %29'u normal ağırlıkta, %29'u fazla kilolu ve %43'ü obezdir. Evre II kanser hastalarının %27'si normal ağırlıkta, %23'ü fazla kilolu, %50'si obez bulunmuştur. Evre III olan hastaların yine ağırlıklı olarak fazla kilolu (%67) veya obez (%24) oldukları tespit edilmiştir. Ancak hastaların BKİ değerleri ile kanser evreleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p> 0,05).

Tablo 4.4: Bireylerin kanser evreleri ile BKİ grupları arasındaki ilişki

		Kanser Evre			p	η^2
		I n (%)	II n (%)	III n (%)		
İÖ BKİ	Normal	2 (29)	6 (27)	2 (10)	0,098	0,327
	Fazla Kilolu	2 (29)	5 (23)	14 (67)		
	Birinci derece obez	2 (29)	9 (41)	5 (24)		
	İkinci derece obez	1 (14)	2 (9)	0 (0)		

Ki-Kare Testi; *p<0,05; **p<0,01; BKİ: Beden kütle indeksi

Bireylerin ağırlık, ÜOKÇ ve BKİ değerleri çalışmanın başlangıcında ve bitişinde ölçülmüştür. Son ölçümlerde Grup 1 'de ağırlık ortalaması 73,56±8,56 kg, BKİ 28,27±3,88 kg/m^2 ve ÜOKÇ 28,80±3,69 cm bulunmuştur. Grup 2'de bireylerin ağırlık ortalaması 78,80±11,37 kg, BKİ 28,52±4,08 kg/m^2 ve ÜOKÇ 29,50±4,10 cm'dir. Tablo 4.5'te bireylerin gruplara göre son ölçülen ağırlık, BKİ ve ÜOKÇ değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Bireylerin çalışma sonu antropometrik ölçümleri

	Hasta Grupları		p	η^2
	1.Grup X±SS	2.Grup X±SS		
Ağırlık (kg)	73,56±8,56	78,80±11,37	0,071	0,521
BKİ (kg/m^2)	28,27±3,88	28,52±4,08	0,828	0,062
ÜOKÇ (cm)	28,80±3,69	29,50±4,10	0,529	0,179

Bağımsız Örneklem t Test (t); *p<0,05; **p<0,01; BKİ: Beden kütle indeksi; ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi

Hastaların cerrahi operasyon sonrası komplikasyon varlıkları değerlendirildiğinde sırasıyla Grup 1'de en çok idrar yolu enfeksiyonu (%24) ve akciğer komplikasyonu (%12) görülürken Grup 2'de en fazla yara yeri enfeksiyonu (%20) ve ileus tıkanıklığı (%12) saptanmıştır. Tablo 4.6 incelendiğinde postop akciğer komplikasyonu, postop idrar yolu enfeksiyonu, postop yara yeri enfeksiyonu, venöz tromboembolizm, ileus, anastomoz sızıntısı, yoğun bakım yatışı, yoğun bakımda yatış süresi, tekrar ameliyat olma durumu, önceki kolon veya pelvis cerrahisi hasta gruplarında istatistiki olarak fark tespit edilmemiştir (p>0,005).

Tablo 4.6: Bireylerin gruplarına göre cerrahi sonrası bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta Grupları		p	η^2
	1.Grup n (%)	**2.Grup n (%)**		
Postop Akciğer Komplikasyonu				
Yok	22 (88)	23 (92)	0,637	0,074
Var	3 (12)	2 (8)		
Postop İdrar Yolu Enfeksiyonu				
Yok	19 (76)	24 (96)	0,054	0,301
Var	6 (24)	1 (4)		
Postop Yara Yeri Enfeksiyonu				
Yok	23 (92)	20 (80)	0,221	0,193
Var	2 (8)	5 (20)		
Venöz Tromboembolizm				
Yok	25 (100)	24 (96)	0,312	0,160
Var	0 (0)	1 (4)		
İleus tıkanıklığı				
Yok	23 (92)	22 (88)	0,637	0,074
Var	2 (8)	3 (12)		
Anastomoz Sızıntısı				
Yok	25 (100)	24 (96)	0,312	0,160
Var	0 (0)	1 (4)		
Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	23 (92)	24 (96)	0,552	0,094
Var	2 (8)	1 (4)		
Yogun Bakımda Yatış Süresi				
0	23 (92)	24 (96)		
2	1 (4)	1 (4)	0,600	0,160
3	1 (4)	0 (0)		
Tekrar Ameliyat				
Yok	24 (96)	24 (96)	0,999	0,005
Var	1 (4)	1 (4)		

Ki-Kare Testi; *p<0,05; **p<0,01; Postop: Postoperatif

Bireylerin çalışmanın başlangıcındaki BKİ sınıflandırmaları ile NRS 2002 skorlarının eşit dağılımlı olduğu belirlenmiştir (p>0,05). Çalışmaya katılan hastalarda NRS 2002 skoru 2 olanlar %44, 3 olanlar %50 ve 4 olanlar %6 olarak belirlenmiştir. Başlangıçta NRS 2002 skoru 2 ve 3 olan bireyler çoğunlukla fazla kilolu ve obez bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: BKİ sınıflaması ile NRS 2002 skoru ilişkisi

		NRS 2002 skoru				
		2 n (%)	**3 n (%)**	**4 n (%)**	**p**	**η^2**
BKİ (kg/m^2)	**Normal**	4 (18)	6 (24)	0 (0)	0,195	0,246
	Fazla Kilolu	9 (41)	12 (48)	0 (0)		
	Obez	9 (41)	7 (28)	3 (100)		

Ki-Kare Testi; *p<0,05; **p<0,01; BKİ: Beden kütle indeksi; NRS:Nütrisyonel risk skoru

Tablo 4.8 incelendiğinde hastaların ağırlıkları Grup 1 ve 2'de farklılık göstermezken, Grup 1'de ilk ölçülen ağırlık değerleri son ölçülen ağırlık değerlerine göre daha yüksektir. Grup 2'de ise ilk ölçülen ağırlık değerleri son ölçülen ağırlık değerlerine göre farklılık göstermemektedir. Buna göre, Grup 1'de ağırlık kaybı daha fazla olmuştur (p= 0,005; η^2=.0,282).

İlk ölçüm (İÖ) ve son ölçüm (SÖ) BKİ değerleri hasta gruplarında farklılık göstermezken, 1. Grupta ilk alınan BKİ değerleri son ölçülen BKİ değerlerine göre daha yüksektir. Grup 2'de ilk alınan BKİ değerleri son alınan BKİ değerlerine göre farklılık göstermemektedir. Buna göre Grup 1'de beden kütle indeksinde azalma daha fazla görülmüştür (p= 0,005; η^2= 0,279).

Grup 1'de ilk alınan üst orta kol çevresi değerleri son alınan kol çevresi değerlerine göre daha yüksektir (p= 0,001). Grup 2'de ilk alınan kol çevresi değerleri son alınan kol çevresi değerlerine göre daha yüksektir (p= 0,001). Ancak etki büyüklüğü incelendiğinde Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha fazladır (p= 0,001; η^2= 0,608).

Tablo 4.8: Bireylerin gruplarına göre ağırlık, BKİ ve ÜOKÇ ölçümlerinin karşılaştırılması

			Hasta Grupları			
			1.Grup X±SS	**2.Grup X±SS**	**p**	**η^2**
Ağırlık (kg)	**İÖ**		74,86±9,56	79,44±12,58	0,154	0,410
	SÖ		73,56±8,56	78,80±11,37	0,071	0,521
		p	**0,005**	0,208		
		η^2	0,282	0,065		
BKİ (kg/m^2)	**İÖ**		28,78±4,10	28,89±4,52	0,930	0,025
	SÖ		28,27±3,88	28,52±4,08	0,828	0,062
		p	**0,005**	0,489		
		η^2	0,279	0,020		
ÜOKÇ (cm)	**İÖ**		29,90±4,14	30,38±4,46	0,695	0,111
	SÖ		28,80±3,69	29,50±4,10	0,529	0,179
		p	**0,001**	**0,001**		
		η^2	0,608	0,569		

Bağımsız Örneklem t Test; *p<0,05; **p<0,01; İÖ: İlk Ölçüm; SÖ: Son Ölçüm; BKİ: Beden kütle indeksi; ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi

Hastaların CRP değerleri İÖ zamanında hasta gruplarında farklılık göstermezken ara ölçüm (AÖ) ve SÖ zamanında alınan değerler Grup 1'de Grup 2'den daha yüksek saptanmıştır. Grup 1'de başlangıçtaki CRP değeri son ölçümden daha düşük bulunmuştur (p=0,001). Grup 2'de ise CRP değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,107). Gruplar arasında ara ölçüm ve son ölçümlerde anlamlı bir farklılık bulunmuş Grup 1'de CRP değerleri daha yüksek saptanmıştır (p=0,022, η^2= 0,104; p=0,001; η^2= 0,441). Hasta gruplarına göre CRP değerleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Bireylerin gruplarına göre CRP değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları		p	η^2
		1.Grup X±SS (Min;Max)	2.Grup X±SS (Min;Max)		
CRP (mg/L)	**İÖ**	1,80±2,15 (0;9) ^{A}	1,08±1,84 (0;9) ^{ABC}	0,208	0,033
	AÖ	2,25±2,57 (0;11) ^{A}	0,96±0,92 (0;4) ^{BC}	**0,022**	0,104
	SÖ	7,68±4,07 (2;16) ^{B}	2,37±1,40 (0;6) ^{C}	**0,001**	0,441
	p	**0,001**	0,107		
	η^2	0,589	0,091		

ANOVA; CRP: C reaktif protein; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Tablo 4.10'de prealbumin değerlerinin hasta gruplarına ve zamana göre değişimleri gösterilmiştir. Grup 1 ve 2'de İÖ'de alınan prealbumin değerleri AÖ ve SÖ zamanda alınan prealbumin değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır (p= 0,001).

Tablo 4.10: Bireylerin gruplarına göre prealbumin değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları		p	η^2
		1.Grup X±SS (Min;Max)	2.Grup X±SS (Min;Max)		
Prealbumin (mg/dl)	**İÖ**	23,40±4,14 (15;34) ^{A}	21,08±5,60 (9;30) ^{A}	0,096	0,058
	AÖ	24,93±4,30 (17;34) ^{B}	23,29±5,54 (11;31) ^{B}	0,199	0,035
	SÖ	17,13±7,04 (10;35) ^{C}	14,93±4,75 (8;29) ^{C}	0,206	0,034
	p	**0,001**	**0,001**		
	η^2	0,452	0,514		

ANOVA; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Bireylerin albumin değerleri incelendiğinde Grup 1'de SÖ'de alınan değerlerin (3,52±0,65 g/L) İÖ'de alınandan (5,78±7,55 g/L) göre daha düşüktür (p= 0,048; η^2= 0,121). Grup 2'de albumin değerlerinin değişimi zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,660; η^2=0,018). Tablo 4.11'de hasta gruplarına ve zamana göre albumin değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Bireylerin gruplarına göre albumin değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	**2.Grup X±SS (Min;Max)**	**p**	**η^2**
Albumin (g/dl)	**İÖ**	5,78±7,55 (4;42) **A**	3,99±0,38 (3;5)	0,243	0,028
	AÖ	5,86±8,20 (4;45) **A**	4,08±0,45 (3;5)	0,284	0,024
	SÖ	3,52±0,65 (2;5) **B**	3,56±0,72 (2;5)	0,814	0,001
	p	**0,048**	0,660		
	η^2	0,121	0,018		

ANOVA; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm.

Tablo 4.12'de hastaların ALT değerlerinin zamana veya gruplara göre değişimi verilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin ALT değerlerinde istatistiksel fark belirlenmemiştir (p> 0,05).

Tablo 4.12: Bireylerin gruplarına göre ALT değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	**2.Grup X±SS (Min;Max)**	**p**	**η^2**
ALT (IU/L)	**İÖ**	29,04±10,35 (9;54)	31,84±14,91 (8;85)	0,445	0,012
	AÖ	28,12±10,52 (8;54)	29,08±8,34 (16;56)	0,722	0,003
	SÖ	27,72±8,87 (10;62)	27,12±5,68 (15;42)	0,777	0,002
	p	0,842	0,164		
	η^2	0,007	0,074		

ANOVA; ALT: Alanin aminotranferaz; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Grup 1'de başlangıçta AST değerleri ortalaması 22,60±5,15 IU/L iken çalışmanın sonunda 30,40±12,65 IU/L'ye çıkmıştır (p= 0,006; r= 0,197). Grup 2'de İÖ'de alınan AST değerine (23,40±5,54 IU/L) göre SÖ'de alınan AST değerleri (29,84±13,47 IU/L) düşmüştür (p= 0,043; η^2= 0,125). Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkili bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Bireylerin gruplarına göre AST değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	2.Grup X±SS (Min;Max)	p	η^2
AST (IU/L)	İÖ	22,60±5,15 (10;31) [A]	23,40±5,54 (12;33) [A]	0,600	0,006
	AÖ	25,64±8,67 (9;49) [A]	27,00±13,05 (17;75) [AB]	0,666	0,004
	SÖ	30,40±12,65 (12;74) [B]	29,84±13,47 (20;80) [B]	0,880	0,001
	p	**0,006**	**0,043**		
	η^2	0,197	0,125		

ANOVA; AST; Aspartat aminotransferaz; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Tablo 4.14'de hasta gruplarına göre açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri gösterilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'de AKŞ zamana göre artış göstermiştir (p= 0,001; p= 0,031). Son alınan değerler gruplarda sırasıyla 105,04±28,76; 104,68±18,85 mg/dl olup ilk alınan ölçümlerden (100,48±13,01; 91,96±20,89 mg/dl) yüksektir. Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkilidir (p= 0,001).

Tablo 4.14: Bireylerin gruplarına göre AKŞ değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	2.Grup X±SS (Min;Max)	p	η^2
AKŞ (mg/dl)	İÖ	100,48±13,01 (82;131) [A]	91,96±20,89 (74;184) [A]	0,090	0,059
	AÖ	126,52±46,88 (98;338) [B]	109,08±12,30 (88;130) [AB]	0,078	0,063
	SÖ	105,04±28,76 (11;197) [AC]	104,68±18,85 (84;182) [BC]	0,958	0,000
	p	**0,001**	**0,031**		
	η^2	0,267	0,138		

ANOVA; AKŞ: Açlık kan şekeri; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Hastalarda başlangıçta kreatinin değerleri Grup 1'de ortalama 0,83±0,16 mg/dl iken çalışmanın sonunda 0,82±0,13 mg/dl bulunmuştur. Grup 2'de ise bu değer başlangıçta 0,86±0,20 mg/dl iken son ölçümde 0,88±0,11 mg/dl olarak kaydedilmiştir. Kreatinin değerleri zamana veya gruplara göre fark göstermemiştir (p> 0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Bireylerin gruplarına göre kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	**2.Grup X±SS (Min;Max)**	**p**	**η^2**
Kreatinin (mg/dl)	**İÖ**	0,83±0,16 (0,54;1,13)	0,86±0,20 (0,45;1,15)	0,558	0,007
	AÖ	0,87±0,15 (0,56;1,15)	0,89±0,13 (0,65;1,16)	0,515	0,009
	SÖ	0,82±0,13 (0,47;1,02)	0,88±0,11 (0,47;1,02)	0,103	0,055
	p	0,096	0,722		
	η^2	0,095	0,014		

ANOVA; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Her iki gruptaki bireylerin ilk fazın sonundaki ara ölçümde alınan lökosit değerleri çalışmanın başlangıcında alınan değerlere göre artmış ancak sonrasında ise tekrar azalma göstermiştir (p= 0,002; p=0,001). Etki değeri incelendiğinde bu değişim Grup 2'de Grup 1'den daha fazladır (p= 0,001; η^2=0,363) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Bireylerin gruplarına göre lökosit değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	**2.Grup X±SS (Min;Max)**	**p**	**η^2**
Lökosit (bin/µl)	**İÖ**	7842,96±1704,01 (3370;10230) ^{A}	8289,60±2044,95 (5280;12870) ^{A}	0,406	0,014
	AÖ	9361,20±2228,02 (4680;14290) ^{B}	10319,04±2474,97 (5650;16540) ^{B}	0,157	0,041
	SÖ	8254,76±2438,07 (1359;12800) ^{AB}	8556,80±1150,83 (6120;10120) ^{A}	0,578	0,006
	p	**0,002**	**0,001**		
	η^2	0,241	0,363		

ANOVA; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Tablo 4.17'de hasta gruplarına göre lenfosit değerleri gösterilmiştir. Grup 1 ve 2'de İÖ'de alınan lenfosit değerine göre ilk fazın sonunda alınan lenfosit değerleri anlamlı olarak azalmıştır (p=0,001; p=0,001). İkinci fazın sonunda bu değerler tekrar artmıştır. Grup 2'deki farklılık Grup 1'e göre daha etkilidir (p=0,001; η^2=0,619).

Tablo 4.17: Bireylerin gruplarına göre lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	**2.Grup X±SS (Min;Max)**	**p**	**η^2**
Lenfosit (bin/µl)	**İÖ**	1543,56±461,70 (660;2910) ^{A}	1730,64±1185,66 (1010;7230) ^{A}	0,466	0,011
	AÖ	1264,12±449,48 (400;2700) ^{B}	1346,80±1088,22 (910;6530) ^{B}	0,727	0,003
	SÖ	1496,40±369,69 (840;2420) ^{AB}	1579,84±302,92 (1120;2100) ^{AB}	0,387	0,016
	p	**0,001**	**0,001**		
	η^2	0,466	0,619		

ANOVA; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Grup 1 ve 2'de başlangıçta alınan nötrofil değerine (4172,80±1594,85; 4468±1574,70 bin/µl) göre çalışmanın sonunda alınan değerler (6216,00±3013,47; 5712,40±1520,48 bin/µl) artış göstermiştir. Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkilidir (p=0,001; η^2=0,304) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Bireylerin gruplarına göre nötrofil değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta Grupları			
		1.Grup X±SS (Min;Max)	**2.Grup X±SS (Min;Max)**	**p**	**η^2**
Nötrofil (bin/µl)	**İÖ**	4172,80±1594,85 (1650;8200) ^{A}	4468,00±1574,70 (1650;7950) ^{A}	0,513	0,009
	AÖ	4859,80±1524,45 (1800;8300) ^{AC}	5341,64±1262,78 (3026;7820) ^{BC}	0,230	0,030
	SÖ	6216,00±3013,47 (3480;15570) ^{B}	5712,40±1520,48 (3480;10430) ^{B}	0,459	0,011
	p	**0,001**	**0,005**		
	η^2	0,304	0,205		

ANOVA; İÖ: İlk ölçüm; AÖ: Ara ölçüm; SÖ: Son ölçüm

Tablo 4.19'da hastaların bazı parametrelerinin BKİ ve NRS 2002 skorları ile ilişkisi verilmiştir. NRS2002 skorları ile prealbümin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif yönlü düşük düzey bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,007). NRS 2002 ile CRP değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı negatif yönlü düşük düzey bir ilişki bulunmuştur (p=0,012). ÜOKÇ ile ilk ölçülen BKİ arasında orta düzey (p=0,001), son ölçülen BKİ değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü bir ilişki vardır (p=0,006). Albumin ve hastanede yatış süresinde BKİ ve NRS 2002 ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p> 0,05).

Tablo 4.19: BKİ ve NRS 2002 skorları ile bazı parametreler arasındaki ilişki

	BKİ		**NRS2002**
	İÖ **r (p)**	**SÖ** **r (p)**	**r (p)**
Albumin	-0,146 (0,311)	-0,051 (0,724)	0,155 (0,282)
Prealbumin	0,104 (0,476)	0,198 (0,173)	0,384 (0,007) **
CRP	0,153 (0,288)	0,097 (0,501)	-0,352 (0,012) *
Hastanede Yatış Süresi	0,160 (0,266)	0,162 (0,260)	0,038 (0,794)
ÜOKÇ	0,514 (0,001) **	0,386 (0,006) **	0,025 (0,862)

Pearson Korelasyonu; *p<0,05; **p<0,01; İÖ: İlk Ölçüm; SÖ: Son Ölçüm; BKİ: Beden kütle indeksi; NRS: Nütriyonel risk skoru; CRP: C reaktif protein; ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi

Yaş ile albumin, prealbumin, CRP, hastanede yatış süresi, ÜOKÇ, NRS2002 ve BKİ parametreleri arasında istatistiki ilişki bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Bireylerin yaşları ile bazı değişkenler arasındaki ilişki

	Yaş	
Değişkenler	**r**	**p**
Albumin	0,068	0,639
Prealbumin	-0,080	0,583
CRP	-0,143	0,321
Hastanede Yatış Süresi	-0,019	0,897
Kol Çevresi	-0,116	0,423
NRS 2002	0,148	0,307
İÖ BKİ	0,005	0,971
SÖ BKİ	0,141	0,327

Pearson Korelasyonu; *p<0,05; **p<0,01; CRP: C reaktif protein; BKİ:Beden kütle indeksi; NRS: Nütriyonel risk skoru; İÖ: Ilk ölçüm; SÖ: Son ölçüm.

Tablo 4.21'de bireylerin gruplarına göre yaş ile nütrisyonel durum ile ilişkili albumin, prealbumin, CRP, nötrofil, lenfosit, hastanede yatış süresi, ÜOKÇ, NRS 2002 ve BKİ parametrelerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir. Bakılan parametreler arasında istatistiki bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.21: Bireylerin gruplarına göre yaş ile bazı parametreler arasındaki ilişki

	Yaş Hasta Grupları	
	1.Grup	**2.Grup**
Bazı parametreler	**r (p)**	**r (p)**
Albumin	-0,130 (0,535)	0,217 (0,298)
Prealbumin	0,041 (0,848)	-0,205 (0,326)
CRP	-0,049 (0,815)	-0,144 (0,491)
Nötrofil	-0,006 (0,977)	-0,284 (0,169)
Lenfosit	-0,001 (0,996)	-0,180 (0,389)
Hastanede Yatış Süresi	0,027 (0,900)	-0,066 (0,754)
ÜOKÇ	-0,113 (0,591)	-0,134 (0,523)
NRS 2002	0,149 (0,478)	0,156 (0,456)
İÖ BKİ	0,271 (0,190)	-0,327 (0,111)
SÖ BKİ	0,332 (0,105)	-0,054 (0,799)

Pearson Korelasyonu; *p<0,05; **p<0,01; İÖ: İlk Ölçüm; SÖ: Son Ölçüm; CRP: C reaktif protein; ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi; BKİ:Beden kütle indeksi; NRS:Nütrisyonel risk skoru.

5. TARTIŞMA

İmmünonütrisyonun operasyon sonrası enfeksiyon ve komplikasyonları azaltmak, konağın bağışıklığını artırmak ve gastrointestinal onkolojik hastaların prognozunu iyileştirmek ve geliştirmek adına önemli bir tedavi yaklaşımı olduğu düşünülmektedir, ancak verilen beslenme desteğinin zamanlaması halen tartışmalı bir konudur. Bu çalışmada kolorektal kanser tanısı almış ve cerrahi operasyon geçirecek hastalarda immünonütrientlerle zenginleştirilmiş beslenme desteğinin antropometrik bulgulara, biyokimyasal parametrelere, enfeksiyöz komplikasyonlara ve hastanede yatış süresine etkisininin belirlenmesi amaçlanmıştır. İkincil olarak immünonütrisyon tedavisinin hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası olacak şekilde uygulanmasının sadece operasyon öncesi verilmesine kıyasla pozitif etkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza %54'ü erkek %46'sı kadın olmak üzere 50 hasta katılmıştır. Başlangıçta hastalar arasında yaş, cinsiyet, BKİ, ÜOKÇ, kanser evresi, kanser bölgesi ve NRS 2002 skoru açısından fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonunda Grup 1'de vücut ağırlığı, BKİ ve ÜOKÇ değişimleri Grup 2'ye göre daha fazla görülmüştür. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde Grup 2'ye göre Grup 1'de CRP, AST ve AKŞ değerleri başlangıca göre yüksek, albumin değeri ise düşük bulunmuştur. NRS 2002 skoru ile prealbümin değeri arasında pozitif, CRP değerleri arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur. Hastanede yatış süresi açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Postoperatif enfeksiyonlar grup 1'de en yüksek %24 oranında, grup 2'de ise en yüksek %20 oranında görülmüştür, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5.1. KOLOREKTAL KANSERİN DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK VE NÜTRİSYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Türkiye'de yayınlanan kanser istatistiği sonuçlarına göre, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türü arasında kolorektal kanser üçüncü sırada gelmektedir. Yaş, cinsiyet, ağırlık, BKİ, fiziksel aktivite, alkol kullanımı, kırmızı et tüketimi, kalsiyum, D vitamini yetersizliği, inflamatuar bağırsak hastalığı ve aile öyküsü kolorektal kanser için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (12,72). Açıkgöz ve arkadaşlarının (72) yaptıkları çalışmada, kolorektal kanser olan bireylerin kontrol grubuna kıyasla çevresel risk etmenleri olan yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, aile öyküsü,

BKİ gibi etmenler bakımından benzerlik gösterdiği farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Kanserli hastalarda kaşeksi kadar, fazla kiloluluk ve obezite de sıklıkla görülen bir beslenme sorunudur. Tanıda vücut ağırlığının yüksek olması, kolorektal kanserler de dahil olmak üzere pek çok kanser türünde yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir (73).

Bu çalışmada hastaların ileri yaşta, erkek cinsiyet ağırlıklı ve yüksek BKİ'ye sahip oldukları bulunmuştur. BKİ değeri normal, fazla kilolu ve obez olanların oranı sırasıyla %20, %42 ve %38'dir. Sigara ve alkol tüketenlerin oranı ise gruplarda sırasıyla %20 ve %28 olarak tespit edilmiştir. ASA skorları birinci grupta ikinci gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, BKİ, ASA skoru, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, randomize kontrollü yapılan bir çalışmada da preop ve periop IMN alan gruplar karşılaştırılmış cinsiyet, yaş, BKİ, ağırlık kaybı, sigara içme durumu ve ASA skorları arasında bir farklılık bulunmamıştır (69).

Kolorektal kanser görülme sıklığının yaşla doğru orantılı olarak arttığı ve gelişmiş ülkelerde 45 yaş altındaki prevalans genellikle %2-6 olarak bildirilmektedir (74). Kore ve Japonya'dan gelen istatistikler, kolorektal kanserin 65 yaş üstü kadınlarda kanser morbiditesinin en önemli nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 65 yaş üstü popülasyonlarda kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir, bu da kolorektal kanserin yaşlı kadınlar arasında önemli bir sağlık tehdidi olduğuna dikkat çekmektedir. Sağ ve sol taraflı kolon kanserlerinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin (beslenme vb.) cinsiyet farklılıklarında rol oynadığına inanılmaktadır (75). Bu nedenle, erkekler ve kadınlar arasındaki kolorektal kanser gelişimindeki biyolojik ve patofizyolojik farklılıkların net bir şekilde ele alınması gerekmektedir.

Alt gastrointestinal şikayetleri ile endoskopi olan 1800 olgunun retrospektif analizi yapılmış ve kolorektal kanser sıklığı belirlenmiştir. Buna göre teşhis edilen kolorektal kanserli olgu sayısı 110 olup %48,2'si erkek, %51,8'i kadın, olguların hepsinin 50 yaşın üzerinde oldukları gösterilmiştir. Kanser bölgeleri en fazla sırasıyla sigmoid kolon, rektum ve sağ kolonda bulunmuştur (76). Kolorektal kanser tanılı 123 hastanın genel özelliklerini değerlendirildiği başka bir çalışmada, hastaların %62,6'sı erkek, %37,4'ü kadın ve 65 yaş üzeri oldukları bulunmuştur. Hastaların %49,6'sında rektumda, %19,5'inde sağ kolonda, %14,6'sında sigmoid kolonda, %14,6'sında sol kolonda tümör

varlığı tespit edilmiştir (77). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaş ortalaması yüksek (50 yaş üzerinde) bulunmuştur. Ancak erkek hastaların oranı (%54) kadın hastalardan yüksek (%48) saptanmış ancak fark anlamlı bulunmamıştır. Kanser bölgelerinde ise en fazla sol kolon (%48), sonrasında sağ kolon (%26) ve rektum (%26) gelmektedir.

Kolorektal kanserli 200 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; kolon kanserli hastaların %35'i kadın, %65'i erkek iken rektum kanserli hastaların %40'ı kadın, %60'ı erkek olarak belirlenmiştir. Hastalardaki komorbiditeler sorgulandığında en fazla hipertansiyon, kardiyak iskemi, diyabet, serebrovasküler sorunlar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olarak bildirilmiştir (78). Bu çalışmada ise bireylerdeki kolorektal kanser tanılarına eşlik eden mevcut kronik hastalıkları sorgulandığında en çok hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı bildirilmiştir.

Ağırlık kaybının derecesi kanserin tipine, bölgesine ve evresine göre değişebilir. Gastrointestinal (GI) kanserler, besinlerin alımında bozulma ve besin ögesi emilim bozukluklarıyla malnütrisyona neden oldukları için yüksek derecede ağırlık kaybı ile ilişkilidir. Sonucunda, hastalığın prognozu ve tedavide istenen faydalı etkiler üzerinde büyük bir etkisi olan kompleks malnütrisyon sendromu meydana gelebilir. Ayrıca, yaşlılarda genç hastalara kıyasla tedaviye bağlı morbidite ve kanser mortalitesi riski daha yüksek saptanmıştır (30,31,79). Kolorektal kanser tanılı hastalarda morbidite ve mortalitenin ileriye dönük incelendiği bir araştırmada hastaların %14,3'ü evre I, %37,3'ü evre II, %26,2'si evre III ve %22,2'si evre IV bulunmuştur. Hastalarda genel sağ kalım ortalama 60 ay bulunmuş olup yaş, kanserin evresi, ve cerrahi tedavi ile genel sağ kalım ilişkili bulunmuştur (80).

Beden kütle indeksi yaşlılarda daha dikkatli yorumlanmalıdır. Yaşlanma sürecinde vücut kompozisyonu boy ve kas kütlesi kaybı (sarkopeni) ile değişebilmektedir. Kolorektal kanser tanısı bulunan 60 yaş üzeri yaklaşık 250 hastanın prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, BKİ değeri normal aralıkta olanlar %56, fazla kilolu olanlar %26,8 iken zayıf olanlar ise %17,2 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kanser hastalarına göre oluşturulan subjektif global değerlendirme (PG-SGA) tarama aracıyla saptanan orta derecede malnütrisyon %35,2 iken ciddi malnütrisyonu olanlar %4,4 olarak bildirilmiştir (79). Çalışmamıza katılan bireylerin kanser evreleri ileri olup ağırlıklı evre II (%44) ve evre III (%42) olarak bulunmuştur. Evre I kanser hastalarının %29'u normal ağırlıkta, %29'u fazla kilolu ve %43'ü obezdir. Evre II

‘dekilerin %27’si normal ağırlıkta, %23’ü fazla kilolu, %50’si obez iken evre III’teki hastaların fazla kilolu (%67) veya obez (%24) oldukları tespit edilmiştir. Ancak hastaların BKİ değerleri ile kanser evreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Yaş ile albumin, prealbumin, CRP, hastanede yatış süresi, ÜOKÇ, NRS 2002 ve BKİ gibi nütrisyonel durumu ortaya koymaya yardımcı parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Büyük gastrointestinal cerrahilerinden sonra iyileşmede beslenme kilit rol oynar. Kanser hastalarının beslenme risk oranı, genel hastalara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (81). Kolorektal kanserli hastalar, özellikle ilerlemiş tümörü olanlar, anoreksi, ishal ve bağırsak tıkanıklığı gibi çeşitli semptomlar nedeniyle yüksek beslenme riskine sahip olabilir. Malnütrisyon, bağışıklık sistemine ve yara iyileşmesi sürecine zarar verebileceği için cerrahi hastaların klinik sonuçlarıyla yakından ilişkilidir (81). Parlak ve Saka’nın (60) yaptıkları çalışmada hastaların malnütrisyon durumu BKİ, ÜOKÇ ve NRS 2002 skorları ile belirlenmiştir. Beden kütle indeksleri ve ÜOKÇ arasında pozitif yönlü ve önemli bir ilişki bulunmuştur. Hastaların BKİ sınıflamalarıyla NRS 2002 skorları ve hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıçtaki BKİ sınıflamaları ile NRS2002 skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Üst orta kol çevreleri ile ilk ölçülen BKİ arasında orta düzey, son ölçülen BKİ değeri arasında ise düşük düzeyde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Kolorektal kanserli hastaların BKİ değerleri bizim bulgularımızda da görüldüğü gibi genellikle yüksektir. Bu parametre NRS skorunu etkilemediği için ilişkili bulunmamıştır. Ancak majör cerrahi geçirmiş olan hastalarda ilerleyen zamanlarda BKİ ve ÜOKÇ değişimi görülebilir. Bu sebeple hastaların malnütrisyon riski açısından düzenli takip edilmesi ve beslenme müdahalesi yapılması gerektiği düşünülmektedir.

5.2. İMMÜNONÜTRİSYONUN KOLOREKTAL KANSER CERRAHİSİ SONUÇLARINA ETKİSİ

İmmünonütrisyonun cerrahiye bağlı enfeksiyon ve komplikasyonların azaltılması, immüniteyi artırmak ve iyileşmeyi optimize etmede önemli bir tedavi yaklaşımı olduğu düşünülmektedir (82).

Onkolojik hastalarda uygulanan cerrahi işlem immün sistemin baskılanmasına neden olarak komplikasyon gelişme riskini arttırmaktadır. Hastalarda en önemli ve sıkça görülen komplikasyonların başında pnömoni, yara enfeksiyonu, anastomoz kaçaklarını

içeren enfeksiyonlar gelmektedir (66). Anastomoz kaçağı kolorektal kanser cerrahisi sonrası onkolojik sonuçların tehlikeye girmesine neden olabilen en önemli enfeksiyöz komplikasyonlarından biridir. Yüksek nütrisyonel riske sahip rektum kanserli hastaların iki kat fazla anastamoz kaçağı riskine sahip oldukları gösterilmiştir (81). Hastanın bağışıklık sisteminin immünonütrisyon ile iyileştirilmesi, onkolojik cerrahi sonrası enfeksiyonların azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir. Onkolojik cerrahi geçiren hastalarda immün beslenmenin postoperatif enfeksiyonlar ve 30 günlük mortalite üzerindeki potansiyel klinik faydalarını değerlendirmek için bir meta-analiz yapılmıştır. Buna göre, preoperatif veya perioperatif immün beslenmenin, enfeksiyöz bir komplikasyon geliştirme riskini %42 ve cerrahi uygulanan alandaki enfeksiyon riskini %35 oranında azalttığı gösterilmiştir (83). Kolorektal kanserli bireylerde yürütülen başka bir çalışmada postop komplikasyon hastaların %19'unda gözlenirken, peroperatif mortalite görülmemiştir. Pulmoner komplikasyonlar %4, yara infeksiyonu %3, anastomoz kaçağı %1,5 oranında bulunmuştur (78). Yaptığımız çalışmada hastalarda operasyon sonrası en çok rastlanan komplikasyonlar sırasıyla; akciğer komplikasyonu (%12; %8), idrar yolu enfeksiyonu (%24; %4), yara yeri enfeksiyonu (%8; %20), venöz tromboembolizm (sadece Grup 2'de %4), ileus tıkanıklığı (%8; %12) ve anastomoz sızıntısı (sadece Grup 2'de %4)'dır. Postop enfeksiyon gelişme riski açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İmmünonütrisyonun cerrahi müdahaleden önce mi, cerrahi müdahaleden sonra mı yoksa her iki önemde mi verilmesinin daha iyi olduğu tartışılmaktadır. Perioperatif nütrisyon takviyesi ve immünonütrisyon, hızla genişleyen bir araştırma alanıdır. Mevcut araştırmalar, ameliyat sonrası enfeksiyonun etkisini azaltmanın yanı sıra ameliyat sonrası iyileşmeyi geliştirmeyi de amaçlamaktadır (85,86). Randomize kontrollü 35 çalışmanın geniş bir sistematik incelemesi sonucunda, perioperatif diyette arginin takviyesi ile genel enfeksiyonda ve hastanede kalış süresinde bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Her üç stratejinin de enfeksiyöz komplikasyonlarda önemli bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak IMN'nin perioperatif ve postoperatif kullanımı hastanede kalış süresinde bir azalma ile ilişkilendirilirken, sadece preop uygulamanın hastanede kalış süresinde önemli bir azalma ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (85).

İmmünonütrisyonun major abdominal cerrahiler sonrası etkisininin incelendiği kapsamlı bir meta analiz çalışmasının sonuçları; genel ve enfeksiyöz komplikasyonları

azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı yönündedir (86). Cerantola ve arkadaşlarının (87) yaptıkları çalışmada IMN'nin operasyondan önce veya sonra verilmesinin tüm komplikasyonları azaltmada önemli derecede etkili olduğunu göstermiştir. Randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmanın sonuçları da benzer şekilde kolorektal kanserli hastalarda IMN uygulaması alan grupta enfeksiyöz komplikasyonların ve hastanede yatış sürelerinin daha az olduğu gösterilmiştir (4).

Perioperatif ve preoperatif IMN etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastanede yatış süresi IMN alan grupta almayan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada postoperatif enfeksiyonlar ise preop grupta %13,7 iken periop grupta %15,8 bulunmuştur (50). Preop, postop ve periop IMN uygulaması içeren ve içermeyen 19 randomize kontrollü araştırmanın incelendiği bir sistematik derlemede yara enfeksiyonu, hastanede yatış süresi, yan etkiler/beslenmeye karşı tolerans ve mortalite arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (88).

Bizim çalışmamızda her iki gupta da 7 gün üzerinde hastanede yatış süreleri tespit edilmiştir. Postoperatif enfeksiyonlar ise Grup 1'de en yüksek %24 oranında, Grup 2'de ise en yüksek %20 oranında görülmüştür. Bu sonuca dayanarak operasyon sonrası da IMN ile desteklemenin hastanede yatış süresi ve enfeksiyöz komplikasyon riskinin azaltılması açısından umut vadeden bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. IMN desteğinin hem hasta bakımından hem de sağlık bakımı maliyetlerinde potansiyel kalite iyileştirilmesi açısından önemli olduğu da gözardı edilmemelidir (89).

5.3. İMMÜNONÜTRİSYONUN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

Başarılı bir gastrointestinal cerrahi için beslenmenin doğru yönetimi vazgeçilmezdir. Bu nedenle, çeşitli sistemik inflamatuar ve beslenme skorlarının postoperatif komplikasyonları, nüks ve prognozu öngördüğü bildirilmiştir. Malnütrisyon, kolorektal kanser hastalarını tedavi ederken yaygın olarak karşılaşılan sorunlardan biridir. Serum albümin seviyeleri, malnütrisyon derecesi ve ayrıca kolorektal kanserli bireylerde hastalık prognozu ile ilişkilidir (21,41,90). Bir çalışmada potansiyel olarak tedavi edici rezeksiyon yapılan kolorektal kanserli hastalarda sistemik inflamatuar ve beslenme skorlarının karşılaştırılması amacıyla 468 hasta taranmıştır. BKİ düzeyleri ile hastalarda yüksek CRP serum düzeyi ve hipoalbüminemi arasında kuvvetli bir ilişki görülmüştür. Hastalarda albumin, CRP, lenfosit değerlerinin kombinasyonlarının skorları ile

postoperatif nüks ve prognozun öngörülebileceği, preoperatif prediktif yöntem olarak faydalı bir strateji olabileceği bildirilmiştir (90). Gastrik kanserli hastalarda IMN ve standart enteral ürünün etkilerinin incelendiği bir meta analizde postop dönemde IMN alan grupta serum proteini olan prealbumin değerlerinin arttığı gösterilmiştir (82). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta prealbumin değerleri çalışmanın sonunda başlangıç seviyesine göre düşüş göstermiştir. Grup 1'de CRP değerleri başlangıca göre operasyon sonrası artış göstermiştir. Grup 2'de ise CRP değerleri zamana göre farklılık göstermemiştir. Çalışmanın sonunda Grup 1'deki artışın Grup 2'den fazla olduğu saptanmıştır. Klinikte hastalarda major cerrahi sonrası CRP değerlerinde yükselme gözlemlenebilir. Buna dayanarak operasyon sonrası beslenmeyi immünonütrientlerle desteklemek CRP değerlerinin korunmasına dolayısıyla enfeksiyon geliştirme riskinin azaltılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Tokunaga ve arkadaşlarının (90) çalışmasında, prognostik nütrisyon indeksi (PNI) albumin ve lenfosit değerlerine göre hesaplanmıştır. PNI skoru düşük olan hastaların ortalama yaşı, yüksek olan hastalarınkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak yüksek nütrisyon indeksine sahip erkek hastaların kadınlardan fazla olduğu belirlenmiştir. PNI ile hastaların BKİ arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu ortaya konmuş, BKİ'si 18,5 kg/m^2 altında olan hastaların büyük çoğunluğunun albumin ve lenfosite bağlı değerleri düşük ve anlamlı bulunmuştur (90). Bu çalışmada ise bireylerin başlangıç ve bitiş BKİ değerleri ile albumin, prealbumin, CRP düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Yaş ile nütrisyonel durumu belirlemeye yardımcı parametrelerden albumin, prealbumin, CRP, lenfosit, lökosit, nötrofil arasında da anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Evre 4 olan 996 kolorektal kanserli hastanın beslenme ve immünolojik açıdan genel durumunu kontrollü nütrisyon durum skoru ile değerlendirilmiştir. Yüksek nütrisyon skorları ile düşük BKİ'ye ($< 20\ kg/m^2$) sahip bireylerde daha kötü onkolojik tablo arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastalarda nütrisyon riski arttıkça albümin değerlerinin düştüğü gösterilmiştir. CRP değerleri ise nütrisyon skorları ile doğru orantılı olarak yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Daha yüksek nütrisyon puanlarının daha kötü prognozla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). Bizim çalışmamızda NRS 2002 skoru ile prealbümin değeri arasında pozitif, CRP değerleri arasında negatif yönlü

ilişki vardır (p=0,007, r=0,384; p=0,012, r=0,352). Albumin değerleri ile NRS 2002 skorları arasında anlamlı ilişki yoktur.

Daha önce bildirilen birkaç çalışma, hastalarda klinik sonuçları iyileştirmek için preoperatif bir immün güçlendirici diyet uygulamasının etkili olduğunu göstermiştir, ancak immünonütrisyonun postoperatif olarak uzatılmasının ek etkileri olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (4,69,91). Randomize prospektif kör bir çalışmada periop IMN ve standart ürün alan gruplar karşılaştırılmış, nütrisyonel parametrelerden albumin, prealbumin ve C reaktif protein açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (91). Baş ve boyun kanserli hastalarda yürütülen bir çalışmada IMN ve standart enteral ürün verilmiş, grupların zamana bağlı biyokimyasal belirteçleri incelenmiştir. Operasyon sonrası CRP, TNF alfa, IL-6 değerleri standart ürün alan grupta yükselmiş, ancak sonuç anlamlı bulunmamıştır (92). Miyauchi ve arkadaşlarının (69) yaptıkları çalışmada IMN ürünü preop ve periop olarak iki ayrı gruba uygulanmıştır. Gruplar arasında retinol bağlayıcı protein, tarnsferrin, albumin, prealbumin, CRP gibi immün fonksiyonu ve nütrisyon durumu ile ilişkili parametrelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da immünonütrisyonun preop veya periop olarak verilmesinin albumin, prealbumin, CRP, ALT, AST, AKŞ, kreatinin gibi parametreler üzerine etkileri incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken zamana bağlı değişimler gözlenmiştir. Albuminin preop IMN alan grupta başlangıç değerine göre son ölçümlerde daha düşük olduğu, ancak periop IMN alan grupta bu değerlerin değişmediği bulunmuştur. Buna sonuçlara göre postop dönemde IMN ürün tüketimine devam edilmesi albumin değerlerinin korunmasında etkili olduğu söylenebilir. Gruplarda zamana bağlı ALT, kreatinin gibi biyokimyasal bulgularında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. AST değerleri operasyon öncesine göre artış göstermiş Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkili bulunmuştur. Her iki grupta da başlangıça göre AKŞ düzeyleri artmış ancak Grup 1'de etkisinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Cerrahiye bağlı stres durumundaki hastalarda AKŞ yüksekliği beklenen bir durumdur.

Bağışıklık sistemi, vücudu patojenik mikroorganizmaların istilasından, enfeksiyondan ve hastalıktan, özellikle kanserlerden korumada kilit rol oynayan beyaz kan hücrelerine bağlıdır (93). Beyaz kan hücresi ya da akyuvar olarak bilinen lökositlerin nötrofil, lenfosit, monosit eozinofil, bazofilden oluşan alt grupları bulunmaktadır. Kanser gibi birçok hastalık ve stres varlığında lökosit sayısı artabilir (94). Çalışmamızda

bağışıklık sistemi ile ilişkili lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri incelenmiştir. Bireylerin ara ölçümde alınan lökosit değerleri çalışmanın başlangıcında alınan değerlere göre artmış ancak sonrasında ise tekrar azalma göstermiştir. Bu değişim Grup 2'de Grup 1'den daha fazladır. Bu sonuç hastayı operasyon sonrası da immünonütrientlerle desteklemenin yararlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bu çalışmada her iki grupta da ilk ölçüme göre lenfosit değerleri azalmıştır. Lenfosit proliferasyon hızındaki azalmaya veya lenfositlerin periferik kandan vücut sıvılarına geçişi nedeniyle perioperatif dönemde lenfosit değerleri düşmektedir. Sonuçlarımız major cerrahi sonrası gerçekleşmesi olası bir durumdur.

Nötrofiller vücudun ilk savunma hattıdır. İnflamasyon, doku hasarı, kanser, enfeksiyon, zehirlenme varlığında, adrenalin (epinefrin), noradrenalin (norepinefrin) veya kortikosteroidlere maruz kalma sırasında nötrofiller kemik iliğinden veya damar yüzeylerinden salınır ve enfeksiyon bölgesine göç eder (93). Çalışmamızda nötrofil değerleri her iki grupta başlangıçta alınan değerine göre çalışmanın sonunda artış göstermiştir. IMN'nin bağışıklık sisteminin desteklenmesinde faydalı olabileceği görülmektedir.

İn vitro çalışmalar, immunütrientler açısından zengin bir ortama yanıt olarak biyokimyasal ve immün belirteçlerde değişiklikleri göstermede klinik çalışmalara göre daha başarılı olduğu söylenebilir. Biyokimyasal belirteçlerin beslenme durumunu saptamadaki rolünün daha kapsamlı değerlendirilebilmesi için standart ve IMN beslenme formüllerinin perioperatif dönem boyunca verilmelidir (89). Beslenme belirteçleri üzerindeki etkileri arasında bir karşılaştırma, bu formüllerin etki mekanizması hakkında fikir verecektir. Özellikle biyokimyasal parametrelerdeki farklılıklar zamana bağlı gerçekleşmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark olmaması, operasyon öncesi IMN takviyesi nedeniyle operasyona giren tüm hastalarda beslenme durumunun iyileşmesinin bir sonucu olabilir. Bu durumu daha iyi ortaya koymak için IMN verilmeyen bir kontrol grubu seçilebilir. Ancak, beslenmenin terapötik faydalarını açıklayan literatürün bolluğu göz önüne alındığında, beslenme desteği olmayan bir kontrol grubunun hasta iyileşmesine zarar verebileceği kuvvetle hissedilmiştir.

Çalışmanın güçlü yanları:

- Literatürde immünonütrisyonun kanser hastalarında kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır ancak spesifik olarak kolorektal kanserli hastalarda çalışma oldukça sınırlıdır. En fazla görülen kanser türlerinin başında olan kolorektal kanserli hastalarda IMN desteği uygulanmasının çok yönlü etkilerini randomize kontrollü olarak ortaya koymaya yönelik geniş kapsamlı dizayn edilmiştir.
- Bunun yanında ülkemizde kolorektal kanserli bireylerde preop ve periop IMN uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu bağlamda özgün bir çalışmadır.

Çalışmanın sınırlılıkları:

- COVID-19 pandemisi nedeniyle cerrahi operasyonlara bir müddet ara verilmiş, hasta sayılarında azalmalar meydana gelmiştir. Buna bağlı sınırlı örneklem sayısı ile çalışma tamamlanmıştır.
- COVID-19 tedbirleri kapsamında hastaların takibinde zorluklar yaşanmış, detaylı besin tüketim kayıtları alınamamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın başında kolorektal kanser tanısı almış ve randomize yöntem ile iki gruba ayrılan bireylerin yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümlerinin (vücut ağırlığı, boy, BKİ, ÜOKÇ), kanser evrelerinin ve bölgelerinin benzer olduğu ve birbiri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. Bunun yanında çalışmaya katılan bireylerde NRS 2002 skorları arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplarda genel farklılıkların görülmemesi bireylere uygulanan tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesinde karıştırıcı faktörlerin elimine olmasını sağlamıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda listelenmiştir:

Çalışmanın başlangıcında:

- Çalışmaya katılan bireylerin %46'sı (n= 23) kadın, %54'ü (n=27) erkektir ve gruplar arasında benzerdir (p=0,156).
- Yaş ortalamaları Grup 1'de 61,40±10,18 yıl iken Grup 2'de 59,04±8,95 yıl olarak bulunmuştur (p=0,388).
- Grup 1'de ortalama vücut ağırlığı 74,86±9,56 kg; boy uzunluğu 1,62±0,08 cm; BKİ 28,78±4,10 kg/m^2 ve ÜOKÇ 29,90±4,14 cm olarak ölçülmüştür. Grup 2'de ise ortalama vücut ağırlığı 79,44±12,5 kg; boy uzunluğu 1,66±0,08 cm; BKİ 28,89±4,52 kg/m^2 ve ÜOKÇ 30,38±4,46 cm'dir. Gruplar arasında antropometrik ölçümlerde (vücut ağırlığı, boy, BKİ, ÜOKÇ) benzerlik bulunmuştur (p=0,154; p=0,056; p=0,930; p= 0,695).
- Grup 1'de NRS2002 skoru iki olanlar %36, skoru üç olanlar %52 ve dört olanlar %12 oranında; 2. Grupta ise skoru 2 ve 3 olanlar sırasıyla %52 ve %48 oranında bulunmuştur (p= 0,152).
- Grup 1'deki hastalarda kanser bölgeleri %36'sında rektum, %28'inde sağ kolon, %36'sında sol kolon; Grup 2'de %16'sı rektum, %24'ü sağ kolon, %60'ı sol kolondaydı ve kanser bölgeleri hasta gruplarında eşit dağılımlıydı (p=0,909).
- Kanser evresi Grup 1'de %16'sında evre I, %44'ünde evre II, %40'ında evre III; Grup 2'de %12'sında evre I , %44'ünde evre II, %44'ünde evre III düzeyindeydi ve kanser evreleri hasta gruplarında eşit dağılımlıydı (p= 0,174).

- Bireylerde komorbideteler incelendiğinde en fazla hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı ve KOAH bulunmuştur.
- Başlangıçta bireylerin BKİ değerleri ile kanser evreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,098).
- Hastaların başlangıçta CRP, albumin, prealbumin, kreatinin, ALT, AST, AKŞ, lökosit, lenfosit, nötrofil gibi biyokimyasal değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur (p> 0,05).

Çalışmanın sonunda:

- Gruplar arasında postop komplikasyon varlığı değerlendirildiğinde Grup 1'de en çok idrar yolu enfeksiyonu (%24) ve akciğer komplikasyonu (%12) görülürken Grup 2'de en fazla yara yeri enfeksiyonu (%20) ve ileus tıkanıklığı (%12) saptanmıştır (p>0,05).
- Hastanede yatış süresi Grup 1'de 8,04±3,66 gün, Grup 2'de 7,76±2,29 gün olarak kaydedilmiş gruplar arasındaki anlamlı bir fark değildir (p> 0,05).
- Çalışmanın sonunda elde edilen BKİ değerleri ile NRS 2002 skorları arasındaki fark anlamlı değildir (p>0,05).
- Grup 1'de ilk ölçülen vücut ağırlığı değerleri son ölçülen değerlerine göre daha yüksektir. Grup 2'de ise ilk ölçülen vücut ağırlığı değerleri son son ölçülen değerlerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Etki değerine göre grup 1'de vücut ağırlığı kaybı daha fazladır (p= 0,005; η^2= 0,282).
- Grup 1'de ilk alınan BKİ değerleri son ölçülen BKİ değerlerine göre daha yüksektir. Grup 2'de ilk alınan BKİ değerleri son alınan BKİ değerlerine göre farklılık göstermemektedir. Etki değerine bakıldığında Grup 1'de beden kütle indeksinde azalma daha fazla görülmüştür (p= 0,005; η^2=0,279).
- Grup 1'de ilk alınan üst orta kol çevresi değerleri son alınan ÜOKÇ değerlerine göre daha yüksektir (p= 0,001). Grup 2'de ilk alınan ÜOKÇ değerleri son alınan kol çevresi değerlerine göre daha yüksektir (p= 0,001). Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkili bulunmuştur (p= 0,001; η^2= 0,608).
- Grup 1'de CRP değerleri başlangıca göre operasyon sonrası artmıştır (p=0,001). Grup 2'de fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Gruplar arasında

son ölçülen CRP değerleri farklı bulunmuş olup Grup 1'de CRP değerleri daha yüksek saptanmıştır (p=0,001; η^2= 0,441).

- Grup 1 ve 2'de İÖ'de alınan prealbumin değerleri AÖ ve SÖ zamanda alınan prealbumin değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur (p= 0,001).
- Bireylerin albumin değerleri incelendiğinde Grup 1'de SÖ'de alınan değerlerin (3,52±0,65 g/L) İÖ'de alınandan (5,78±7,55 g/L) göre daha düşüktür (p= 0,048; r= 0,121). Grup 2'de albumin değerlerinin zamana göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,660; η^2=0,018).
- Gruplarda ALT değerlerinde çalışmanın başlangıcına göre anlamlı bir farklılık yoktur (p > 0,05).
- Grup 1'de AST değeri başlangıca göre artmıştır (p= 0,006). Grup 2'de ise başlangıca göre azalmıştır (p= 0,043). Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkilidir (p= 0,006; η^2= 0,197).
- Grup 1 ve Grup 2'de AKŞ değeri başlangıca göre artış göstermiştir (p= 0,001; p= 0,031). Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkili bulunmuştur (p= 0,001; η^2= 0,267).
- Kreatinin değerleri zamana veya gruplara göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p> 0,05).
- Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin lökosit değerleri çalışmanın başlangıcında alınan değerlere göre artmıştır. Etki değeri incelendiğinde bu değişim Grup 2'de Grup 1'den daha fazladır (p= 0**,**001; η^2=0,363).
- Grup 1 ve 2'de çalışmanın sonunda lenfosit değerleri azalmıştır. Grup 2'deki farklılık Grup 1'e göre daha etkilidir (p=0,001; η^2=0,619).
- Grup 1 ve 2'de başlangıçta alınan nötrofil değerine göre çalışmanın sonunda alınan değerler artış göstermiştir. Grup 1'deki farklılık Grup 2'ye göre daha etkili bulunmuştur (p=0,001; η^2=0,304).
- NRS 2002 skorları ile prealbümin değerleri arasında pozitif yönlü düşük düzey bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,007).
- NRS 2002 ile CRP değerleri arasında ise negatif yönlü düşük düzey bir ilişki bulunmuştur (p=0,012).
- ÜOKÇ ile ilk ölçülen BKİ arasında orta düzey (p=0,001), son ölçülen BKİ değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü bir ilişki vardır (p=0,006).

- Albumin ve hastanede yatış süresinin BKİ ve NRS2002 ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- Yaş ile albumin, prealbumin, CRP, hastanede yatış süresi, ÜOKÇ, NRS 2002 ve BKİ parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Kanser ülkemizde ve dünyada mortaliteye neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Kolorektal kanser ise pek çok ülkede en fazla görülen ilk üç kanser türünden bir tanesidir. Beslenme, kanserin gelişimi, önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Besin alımı kanserin tipine, bölgesine ve evresine göre hastalarda değişkenlik gösterir. Kanserli hastalarda vücut ağırlığı kaybı önemli bir göstergedir ve hastalığın prognozu ile ilişkildir. Bireylerin beslenme durumunun saptanması ve tedavi boyunca takip edilmesi oldukça önemlidir. Beslenme durumunun saptanması amacıyla; hasta anamnezi, fizik muayene, antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, BKİ, ÜOKÇ), biyokimyasal parametreler (serum albumin, prealbumin, ALT, AST, kreatinin, AKŞ, CRP gibi) sorgulanmalıdır. Hastane yatışı olan hastalarda malnütrisyonu ve beslenme açısından desteklenmesi gerekliliği için uluslararası kuruluşlarca önerilen tarama araçlarından SGD, NRS 2002 gibi yöntemler kullanılmalıdır. Beslenme durumununun saptanması ile amaçlanan kanser tedavisine bağlı olumsuz etkileri azaltmak, tedavinin etkinliğini artırmak, gerekiyorsa beslenme desteği vermek ve hastanın hayat kalitesi ile yaşam süresini arttırmaktır.

Kanserli bireylerde beslenmenin arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, RNA gibi biyolojik olarak aktif bileşikler içeren immünonütrisyon ürünleri ile desteklenmesi tartışılmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada immünonütrisyonun major cerrahi geçiren hastalarda postop komplikasyonları, enfeksiyöz parametreleri ve hastanede yatış süresini azaltabileceği gösterilmiş ancak uygulama zamanı hakkında kesin görüş bulunmamaktadır. Çalışmamızda standart beslenmeye ek olarak IMN ürününü sadece operasyon öncesi alan bireyler ile hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası alan gruplar karşılaştırılarak literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Operasyon sonrası IMN alımına devam edilmesi hastalarda BKİ, ÜOKÇ ve vücut ağırlıklarının korunmasına daha fazla katkı sağladığı gösterilmiştir. Enfeksiyöz parametrelerinden olan CRP'nin postop artışının engellenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Nutrisyonel durumu göstermede etkin olan albuminin sadece preop alan grupta düşerken periop alan grupta ise korunduğu bulunmuştur. Bu durum beslenmenin IMN ile desteklenmesinin hastalarda

nütrisyonel duruma etkisi olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın bir başka sonlanım noktası olan hastanede yatış süresi ise görece periop IMN alan grupta daha düşük bulunmuş ancak fark anlamlı saptanmamıştır.

Sonuç olarak, kolorektal kanserli hastalarda major cerrahi geçirileceği ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, enfeksiyon, beslenme durumunda ve metabolik belirteçlerde bozulmalar gözönüne alındığında hastaların standart beslenmelerine ek olarak immünonütrientlerle desteklenmesi faydalı olabilir. Tıbbi beslenme tedavisini zamanında uygulamak, tedaviyle birlikte vücut kompozisyonu ve biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler hastaların hayat kaliteleri arttırılabilir. Bu amaçla majör cerrahi geçirecek onkoloji hastalarına cerrahi sonrası pozitif etkileri göz önünde bulundurulduğunda nutrisyonel destek tedavisinin uygulanması önemlidir ve immünonütrisyonun operasyon öncesine ek olarak operasyon sonrası da bir süre devam ettirilmesi önerilebilir. Ancak hasta bazlı tıbbi beslenme tedavisi uygulanması gerektiği unutulmamalı ve kolorektal kanserli hastalarda IMN kullanım miktarı ve süresi ile ilgili daha fazla kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Cancer Key Facts (İnternette), 2018, Erişim: 18.09.2019, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
2. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M. Global cancer observatory: Cancer today. Lyon: International agency for research on cancer; 2018. (2020). Erişim 16.07.2021, https://gco.iarc.fr/today.
3. Xu, J., Sun, X., Xin, Q., Cheng, Y., Zhan, Z., Zhang, J., et al. (2018). Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 33(3), 273-283.
4. Campillo, M. D. C. M., Fernández, J. M., Salas, M. A., Rituerto, D. C. (2017). A randomised controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Hospital stay and health care costs. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 85(5), 393-400.
5. Galas, A., Kulig, P., Kulig, J. (2014). Dietary inflammatory index as a potential determinant of a length of hospitalization among surgical patients treated for colorectal cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(10), 1168.
6. Moya, P., Miranda, E., Soriano-Irigaray, L., Arroyo, A., Bellón, M., Muñoz, J. L., et al. (2016). Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. *Surgical Endoscopy*, 30(11), 4946-4953.
7. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., et al. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11-48.
8. Howes, N., Atkinson, C., Thomas, S., Lewis, S. J. (2018). Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
9. Buzquurz, F., Bojesen, R. D., Grube, C., Madsen, M. T., Gögenur, I. (2020). Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open*, 4(5), 764-775.
10. Daly, J. M., Lieberman, M. D., Goldfine, J., Shou, J., Weintraub, F., Rosato, E. F., et al. (1992). Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*, 112(1), 56-67.
11. WHO. Cancer (İnternette), Erişim 09.09.2021, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
12. TÜİK. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 (İnternette), Erişim 10.07.2021, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2016.pdf
13. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
14. National Cancer Institute. What is cancer? (İnternette), Erişim 20.07.2021, https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer
15. Açıkgöz, A., Yıldız, E. A. (2017). Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 5(1), 45-56.
16. Rock, C. L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S. M., McCullough, M. L., Patel, A. V., et al. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 245-271.
17. National Cancer Institute, Cancer statistics (İnternette), Erişim 15.07.2021, https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics.
18. Chen, E. X., Jonker, D. J., Loree, J. M., Kennecke, H. F., Berry, S. R., Couture, F., et al. (2020). Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian Cancer Trials Group CO. 26 Study. *JAMA Oncology*, 6(6), 831-838.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Tekirdağ İl Sağlık Müdürlüğü. Kolorektal kanseri farkındalık ayı bilgi notu (İnternette), Erişim 10.07.2021, https://webdosya.csb.gov.tr/db/tekirdag/haberler/kolorektal_kanseri_bilgi_notu_20210311095537.pdf
20. Mayo Clinic. Colon cancer (İnternette), Erişim 10.07.2021, https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-cancer/symptoms-causes/syc-20353669.

21. Atabilen, B., Akbulut, G. (2019). Kolorektal kanser oluşumunda farklı mekanizmalar ve beslenmenin rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 39(1), 89-107.
22. Soytürk, M. (2005). Kolorektal kanser epidemiyoloji ve risk faktörleri. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi.
23. Centers for Disease Control and Prevention. What is colorectal cancer? (İnternette), Erişim 18.07.2021, https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/what-is-colorectal-cancer.htm.
24. Centers for Disease Control and Prevention. What are the risk factors for colorectal cancer? (İnternette), Erişim 10.07.2021, https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/risk_factors.htm
25. International Agency for Research on Cancer. Cancer today (İnternette), Erişim 9.9.2021 https://gco.iarc.fr/today/home.
26. WHO. Colorectum fact sheet (İnternette), Erişim 9.9.2021, https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
27. American Cancer Society. Key statistics for colorectal cancer (İnternette), Erişim 06.07.2021, https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html.
28. Baysal, A. (2011). *Beslenme,* Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık;9.
29. Pekmezci, H., Başaran, B. (2021). Kanser hastalarının beslenme alışkanlıkları. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 13(2), 386-95.
30. Marmot, M., Atinmo, T., Byers, T., Chen, J., Hirohata, T., Jackson, A., et al. (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Erişim 12.12.2021, https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf
31. Ertem, G. (2008). Kanser Hastalarında beslenme ve hemşirelik yaklaşımı. *Dirim Tıp Gazetesi*, 83, 56-63.
32. Özel, V., Alphan, E. (2019). Yetişkin hematolojik kanserli hastaların malnütrisyon düzeylerinin farklı tarama araçları ile değerlendirilmesi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(1), 21-29.
33. Çevik, B. A., Pirinçci, E. (2017). Beslenme ve kanser. *Firat Tip Dergisi*, 22(1).
34. Tosun, H.D., Köksal, G. (2012). Kanserde kaşeksi ve beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 40(1), 59-68.
35. National Cancer Institute. Nutrition in cancer care (PDQ®)–patient version (İnternette), Erişim: 7.9.2021, https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/appetite-loss/nutrition-pdq
36. Çağlar, M., Yavuzcan, A., Yenicesu, O., Başer, E., Ayhan, A., Dursun, P., et al. (2013). Kanserli hastalar ve beslenme. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 16(4Ek).
37. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., et al. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11-48.
38. Karpuzoğlu, D., Batar, N. (2019). Onkolojide tercih edilen beslenme durumu tarama ve değerlendirme yöntemleri. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(1), 37-46.
39. Kocatürk, C., Kalafat, S. (2015). Akciğer kanserli hastalarda malnutrisyon ve perioperatif nütrisyon desteği. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*, 9(4).
40. Şahin, S. Y., İyigün, E., Açıkel, C. (2015). Kolorektal kanser cerrahisi uygulanan hastaların bilgi gereksinimlerinin belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 14(5).
41. Fukatsu K. (2019). Role of nutrition in gastroenterological surgery. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 3(2): 160–168.
42. Ural, B., Dengizek M. (2020). İmmün Sistem ve Obezite. İçinde Alphan M.E. (ed.) *Obezite: Nedenleri&Sonuçları.* Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık;619-625.
43. Öztürk, E. (2010). Kanser ve immünnütrisyon. *İç Hastalıkları Dergisi*, 17, 239-246.
44. Karimian, J., Hadi, A., Salehi-Sahlabadi, A., Kafeshani, M. (2019). The effect of arginine ıntake on colorectal cancer: a systematic review of literatures. *Clinical Nutrition Research*, 8(3), 209-218.
45. Bharadwaj, S., Trivax, B., Tandon, P., Alkam, B., Hanouneh, I., Steiger, E. (2016). Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care?. *Gastroenterology Report*, 4(2), 87-95.
46. Moya, P., Soriano-Irigaray, L., Ramirez, J.M., Garcea, A., Blasco, O., Blanco, F. J., et al. (2016). Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an enhanced recovery (ERAS) protocol: a multicenter randomized clinical trial (SONVI study). *Medicine*, 95(21).
47. Çalapkorur, S., Akbulut, G. (2019). İmmünonütrisyon ve kanser. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 93-101.

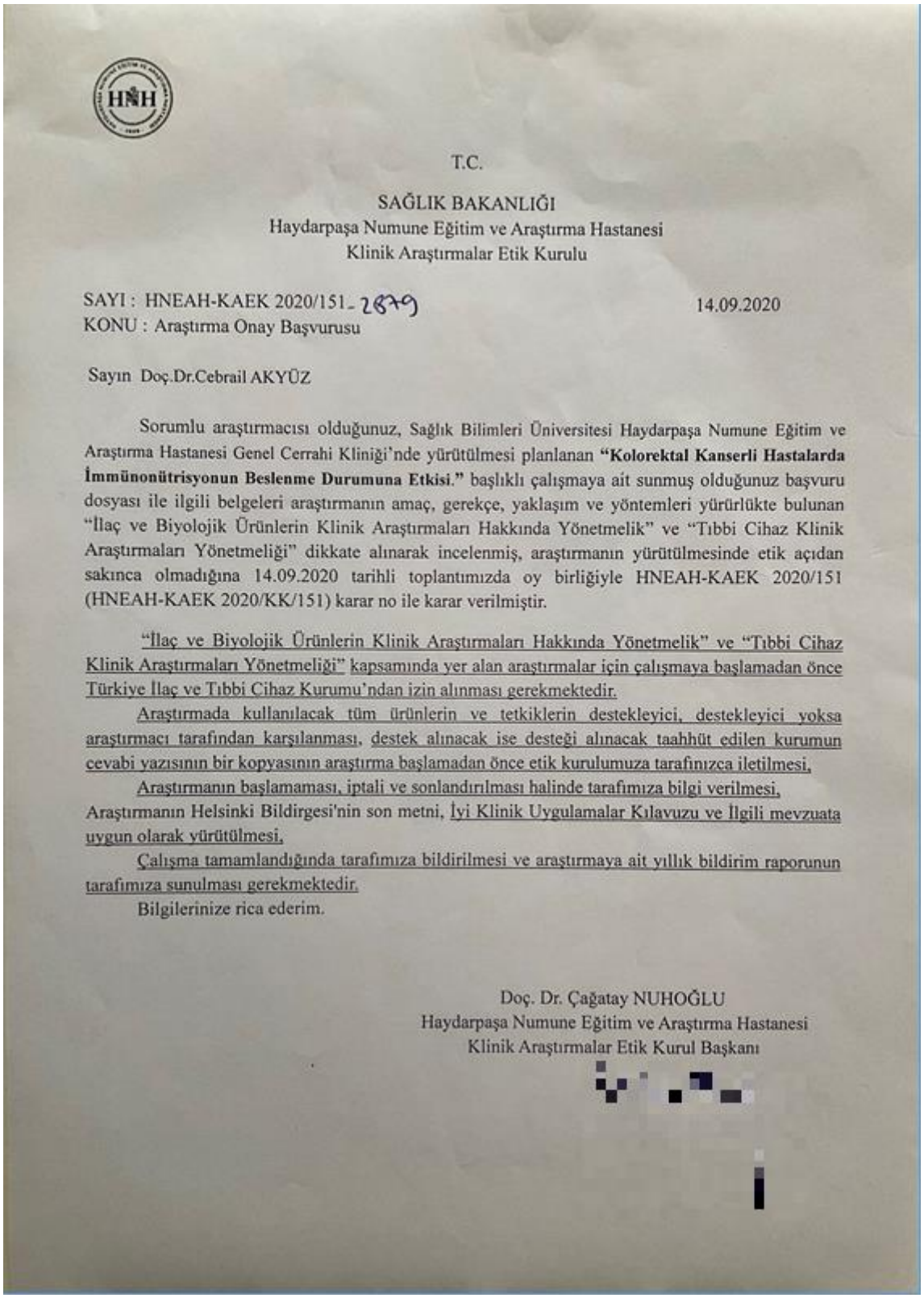
48. Kanekiyo, S., Takeda, S., Iida, M., Nishiyama, M., Kitahara, M., Shindo, Y.,et al. (2019). Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Nutrition,* 59, 96-102.
49. Barajas-Galindo, D.E., Vidal-Casariego, A., Pintor-de la Maza, B., Fernández-Martínez, P., Ramos-Martínez, T., García-Arias, S., et al. (2020). Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients: Impact on clinical outcomes. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, 67(1), 13-19.
50. Gianotti, L., Braga, M., Nespoli, L., Radaelli, G., Beneduce, A., Di Carlo, V. (2002). A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 122(7), 1763-1770.
51. Albaugh, V.L., Pinzon-Guzman, C., Barbul, A. (2017). Arginine metabolism and cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 115(3), 273.
52. Heys, S. D., Schofield, A.C., Wahle, K. W. (2004). Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence. *Nutricion Hospitalaria*, 19(6), 325-332.
53. Polat, P., Metin, M. M.T., & Kızıl, M. Efficiency of immunonutrition in surgical cancer patients. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 3(3), 1-16.
54. McCowen, K.C., Bistrian, B.R. (2003). Immunonutrition: problematic or problem solving?. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 77(4), 764-770.
55. Pizato, N., Luzete, B.C., Kiffer, L.F.M.V., Corrêa, L.H., de Oliveira Santos, I., Assumpção, J.A.F., et al. (2018). Omega-3 docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells. *Scientific Reports*, 8(1), 1-12.
56. Marik, P.E., Flemmer, M. (2012). Immunonutrition in the surgical patient. *Minerva Anestesiologica*, 78(3), 336–342.
57. Mariette C. (2015). Immunonutrition. *Journal of Visceral Surgery*, 152(1), 14–17.
58. Karpuzoğlu, D., Batar, N. (2019). Onkolojide tercih edilen beslenme durumu tarama ve değerlendirme yöntemleri. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(1), 37-46.
59. Pekcan, G. (2008). Beslenme durumunun saptanmasi. Diyet El Kitabi, Ankara; 67-141.
60. Parlak, E., Saka, M. (2017). Kanserli hastalarda hidroksi metil bütirat (HMB), glutamin ve arjinin kombinasyonu ile oral glutamin ve standart beslenme desteğinin beslenme durumu üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. (Doktora tezi), Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara.
61. American Cancer Society. Normal weight ranges: body mass index (BMI) (İnternette), Erişim 4.8.2021, https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/body-weight-and-cancer-risk/adult-bmi.html
62. Greenlee, H., Unger, J.M., LeBlanc, M., Ramsey, S., Hershman, D.L. (2017). Association between body mass index and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 26(1), 21-29.
63. Ferro-Luzzi, A., James, W.P.T. (1996). Adult malnutrition: simple assessment techniques for use in emergencies. *British Journal of Nutrition*, 75(1), 3-10.
64. Lewis, S., Pugsley, M., Schneider, C., Rakita, S. S., Moudgill, L. J. (2018). The effect of immunonutrition on veterans undergoing major surgery for gastrointestinal cancer. *Federal Practitioner*, 35(4), 49.
65. Kondrup, J., Rasmussen, H.H., Hamberg, O.L.E., Stanga, Z., An ad hoc ESPEN Working Group. (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*, 22(3), 321-336.
66. Yentür, E. (2011). Beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim*, 24, 1-4.
67. Ferguson, M., Capra, S., Bauer, J., Banks, M. (1999). Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*, 15(6), 458-464.
68. Gündüz, S., Doğan, D., Bayraktar, E. (2019). Nutrisyonel risk değerlendirme ölçeklerinin istatistiksel testlerle karşılaştırılması. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 10(17), 815-34.
69. Miyauchi, Y., Furukawa, K., Suzuki, D., Yoshitomi, H., Takayashiki, T., Kuboki, S., et al. (2019). Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial. *International Journal of Surgery*, 61, 69-75.
70. Aktuğ T. Bilimsel araştırma biçimleri. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*. 2016; 30(1):3-6.
71. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (Tard). Anestezi uygulama kılavuzları preoperatif değerlendirme (İnternette) 2015, Erişim 21.12.2021, https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/preoperatifdegerlendirme.pdf

72. Açıkgöz, A., Çımrın, D., Ergör, G. (2018). Meme, prostat, kolorektal ve akciğer kanserlerinde çevresel risk faktörleri ve risk düzeylerinin belirlenmesi: olgu-kontrol çalışması. *Cukurova Medical Journal*, 43(2), 411-421.
73. Ilgaz, F., Arslan, P., Yalçın, Ş. (2016). Kemoterapinin kolon kanserli hastaların beslenme durumlarına etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(2), 122-131.
74. Kocakuşak, A., Yaşar, M.A., Güler, N., Görmüş, C., Aydın, S., Özer, E., et al. (2011). Kolorektal kanserli 45 ve 45 yaş altı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni*, 49(3), 110-113.
75. Kim, S.E., Paik, H.Y., Yoon, H., Lee, J.E., Kim, N., Sung, M.K. (2015). Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World Journal of Gastroenterology*: *WJG*, 21(17), 5167.
76. Yücel, Y., Aktümen, A., Aydoğan, T., Uyanıkoğlu, A., Şeker, A., Gözeneli, O., et al. (2015). Alt gastrointestinal sistem endoskopisi: 1800 olgunun retrospektif analizi ve kolorektal kanser sıklığının belirlenmesi. *Endoskopi Gastrointestinal*, 23(1), 6-8.
77. Özkan, Ö.F., Ümit, K., Güner, A., Cevizci, S., Özkul, F., Sezer, C., et al. (2012). Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*, (3), 132-135.
78. Menteş, B. B., Ege, B., Üner, A., Yüksel, O., Bostancı, H., Oğuz, M. (2007). Kolorektal kanserlerin tedavi sonuçları: tek merkezli, 200 vakalık seri. *Gazi Medical Journal*, 18(3).
79. Takamizawa, Y., Shida, D., Boku, N., Nakamura, Y., Ahiko, Y., Yoshida, T., et al. (2020). Nutritional and inflammatory measures predict survival of patients with stage IV colorectal cancer. *BMC Cancer*, 20(1), 1-11.
80. Türkoğlu, A., Çetinkaya, Z., Girgin, M., Ayten, R., Kanat, B.H., Binnetoğlu, K., et al. (2014). Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 41(4), 724-731.
81. Lee, S.Y., Yeom, S.S., Kim, C.H., Kim, H.R. (2020). Effect of preoperative immunonutrition on outcomes of colon cancer surgery: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 1-6.
82. Cheng, Y., Zhang, J., Zhang, L., Wu, J., Zhan, Z. (2018). Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 18(1), 1-11.
83. Buzquurz, F., Bojesen, R. D., Grube, C., Madsen, M. T., Gögenur, I. (2020). Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open*, 4(5), 764-775.
84. Bisch, S., Nelson, G., Altman, A. (2019). Impact of nutrition on enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology. *Nutrients*, 11(5), 1088.
85. Drover, J.W., Dhaliwal, R., Weitzel, L., Wischmeyer, P. E., Ochoa, J. B., Heyland, D. K. (2011). Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Surgeons*, 212(3), 385-399.
86. Probst, P., Ohmann, S., Klaiber, U., Hüttner, F. J., Billeter, A. T., Ulrich, A., et al. (2017). Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Journal of British Surgery*, 104(12), 1594-1608.
87. Cerantola, Y., Hübner, M., Grass, F., Demartines, N., Schäfer, M. (2011). Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Journal of British Surgery*, 98(1), 37-48.
88. Howes, N., Atkinson, C., Thomas, S., Lewis, S. J. (2018). Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
89. Rowan, N. R., Johnson, J. T., Fratangelo, C. E., Smith, B. K., Kemerer, P. A., Ferris, R. L. (2016). Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients. *Oral Oncology*, 54, 42-46.
90. Tokunaga, R., Sakamoto, Y., Nakagawa, S., Izumi, D., Kosumi, K., Taki, K., et al. (2017). Comparison of systemic inflammatory and nutritional scores in colorectal cancer patients who underwent potentially curative resection. *International Journal of Clinical Oncology*, 22(4), 740-748.
91. Sorensen, L.D., McCarthy, M., Baumgartner, M.B., Demars, C. S. (2009). Perioperative immunonutrition in head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 119(7), 1358-1364.
92. Turnock, A., Calder, P. C., West, A. L., Izzard, M., Morton, R. P., Plank, L. D. (2013). Perioperative immunonutrition in well-nourished patients undergoing surgery for head and neck cancer: evaluation of inflammatory and immunologic outcomes. *Nutrients*, 5(4), 1186-1199.
93. Storey, M., Jordan, S. (2008). An overview of the immune system. *Nursing Standard*, 23.

94. Spiering, M.J. (2015). Primer on the immune system. *Alcohol Research: Current Reviews*, 37(2), 171.

EKLER

EK-1.Klinik Araştırmalar Yayın İzni



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2020/151_2879 14.09.2020
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

Sayın Doç.Dr.Cebrail AKYÜZ

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yürütülmesi planlanan **"Kolorektal Kanserli Hastalarda İmmünonütrisyonun Beslenme Durumuna Etkisi."** başlıklı çalışmaya ait sunmuş olduğunuz başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 14.09.2020 tarihli toplantımızda oy birliğiyle HNEAH-KAEK 2020/151 (HNEAH-KAEK 2020/KK/151) karar no ile karar verilmiştir.

"İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" kapsamında yer alan araştırmalar için çalışmaya başlamadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, destek alınacak ise desteği alınacak taahhüt edilen kurumun cevabi yazısının bir kopyasının araştırma başlamadan önce etik kurulumuza tarafınızca iletilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali ve sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İlgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma tamamlandığında tarafımıza bildirilmesi ve araştırmaya ait yıllık bildirim raporunun tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Çağatay NUHOĞLU
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK-2.Kişisel Bilgi Formu

Hasta no:

Yaş (yıl)……..	**Boy (cm)……..**			
Cinsiyet	Kadın	Erkek		
Kanser Bölgesi				
Kanser Evresi	1	2	3	4
ASA skoru	1	2	3	4
Sigara	Kullanıyorum	Kullanmıyorum	Bıraktım	
Alkol Kullanımı	Kullanıyorum	Kullanmıyorum	Bıraktım	
Hastanede Yatış Süresi (gün)	……			
Mevcut Kronik Hastalıklar	…… ……..			
NRS2002 Risk Skoru	……..			

Antropometrik değerler	**Preop 7. gün (İlk ölçüm)**	**Postop 7.gün (Son ölçüm)**
Vücut Ağırlık (kg)		
BKİ (kg/m^2)		
Üst orta kol çevresi (cm)		

Parametreler	**Preop dönem** **-7.gün (İlk ölçüm)**	**0. Gün** **Ara ölçüm**	**Postop dönem** **+7.gün (son ölçüm)**
Albümin			
Prealbumin			
CRP			
Serum Alanin Aminotransferaz (ALT),			
Serum Aspartat Aminotransferaz (AST),			
Serum Kreatinin			
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)			
Serum Nötrofil			
Serum Lenfosit			
Serum Lökosit			

Enfeksiyon parametreleri	**Var/Yok**
Yara Enfeksiyonu	
Anastomoz Kaçağı	
Venöz Tromboembolizm	
İleus Tıkanıklığı	
Akciğer Komplikasyonu	
İdrar yolu enfeksiyonu	

EK-3.NRS-2002 (Nütrisyonel Risk Skoru) Formu

NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

Tarama			
Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok **Skor 0**	Normal nütrisyon durumu	Yok **Skor 0**	Normal besinsel gereksinimler
Hafif **Skor 1**	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif **Skor 1**	Kalça Kemiğinde Kırık* Ozellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, *kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji*
Orta **Skor 2**	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKI 18.5 – 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta **Skor 2**	Majör abdominal cerrahi*, Inme*, *Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite*
Şiddetli **Skor 3**	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli **Skor 3**	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, *Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)*
Skor:	+	**Skor**	= Toplam skor
Yaş	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	**= yaşa uyarlanmış toplam skor**	
Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			
Skor <3: haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmelidir			

NRS-2002 varolan randomize klinik çalışmalara dayanmaktadır. *işaretli tanısı olan hastaların kategorizasyonunu doğrudan destekleyen bir çalışma var. İtalik gösterilen tanılar yanda verilen prototiplere dayanmaktadır. Nütrisyon riski, o andaki nütrisyon durumu ve bunun stres metabolizması nedeniyle artan gereksinimlere bağlı olarak bozulması riski şeklinde tanımlanır.

Nütrisyon destek planı şu hastalarda endikedir:

(1) şiddetli malnütrisyonda (skor = 3), ya da (2) ağır hasta (skor = 3) ya da (3) orta derecede malnütrisyon + hafif hasta (skor 2+1) ya da (4) hafif malnütrisyon + orta derecede hasta (skor 1+2)

Hastalığın derecesine ilişkin prototipler:
Skor=1: kronik hastalığı olup komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan bir hasta. Halsiz – düşkün durumdadır ancak düzenli olarak yataktan kalkabilir. Protein gereksinimleri artmıştır ancak oral diyet ya da suplemanlarla karşılanabilir.
Skor=2: majör abdominal cerrahi gibi bir hastalık nedeniyle yatağa bağlı bir hasta. Protein gereksinimleri yüksek, klinik beslenme yöntemleri gerekli ve bu sayede açıkları kapatılabiliyor
Skor=3: ventilasyon desteği altındaki yoğun bakım hastası. Protein gereksinimleri yüksek ve klinik beslenme yöntemleriyle karşılanamıyor. Protein yıkımı ve azot kaybı giderilebiliyor.

EK-4.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

'KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İMMÜNONÜTRİSYONUN BESLENME DURUMUNA ETKİSİ' KONULU ÇALIŞMA

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç. Dr. Cebrail AKYÜZ

Diğer Araştırıcıların Adı: Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ, Öğr. Gör. Bedriye URAL

Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yatan kolorektal kanser tanılı hastalarda immünonütrisyonun (IMN) beslenme durumuna etkisini belirlemek amaçlanmaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18 yaş ve üzeri, kolorektal kanser tanısı almış olmanız gerekmektedir.

NELER UYGULANACAK VE NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAK?

Kolorektal kanser tanısı almış ve hekim tarafından immünonütrisyon kullanması öngörülen hastalardan birinci gruba operasyon öncesi 5 gün süre ile IMN beslenme destek ürünü; ikinci gruba ise operasyon öncesi ve sonrası olmak üzere 5 gün süre ile IMN beslenme destek ürünü verilecektir. Gruplar kapalı zarf usulüne göre randomize olarak seçilecektir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak hasta sayısı tahmini olarak 50 kişidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada sizin için beklenen yarar; immünonütrisyonun antropometrik, nütrisyonel ve biyokimyasal parametrelere etkisininin ortaya konulması, operasyona bağlı enfeksiyon ve komplikasyon risklerinin azalması, nütrisyonel durumunun korunması/iyileştirilmesi ve buna bağlı olarak hastanede yatış süresininin kısalmasının sağlanmasıdır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Kullanılan immünonütrisyon ürününün bilinen olası bir risk yoktur ancak ürüne karşı sizde intolerans gelişmesi (gaz, mide bulantısı, ishal gibi) durumunda çalışma sonlandırılacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma süresi boyunca sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmek, araştırma hakkında ek bilgiler almak, çalışma ile ilgili ya da diğer rahatsızlıklarınız için Doç. Dr. Cebrail Akyüz'e ve Öğr. Gör. Bedriye URAL'a numaralı telefonlardan ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDA GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Araştırma kapsamında size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışma İstanbul Haydarpaşa Numune E.A. hastanesinde yapılacaktır ve destekleyen başka bir kurum bulunmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır.
Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz.
Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır.
Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir,ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı BGOF' un imzalanması ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.
Bilgiler kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacak, araştırma konusuyla ilgili sizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İMMÜNONÜTRİSYONUN BESLENME DURUMUNA ETKİSİ' KONULU ÇALIŞMA

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren v.s. sayfalık metni okudum ve aşağıda adı belirtilen araştırmacıdan sözlü olarak dinledim.
Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.
Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı.Söz konusu araştırmaya,hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.
Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi,transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.
Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN İMZASI

ADI SOYADI:
ADRESİ:
TELEFON:
TARİH:

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACI İMZA

ADI SOYADI: