



2017, 2(1), 44-59

Kanserli Hastalarda Hidroksi Metil Bütirat (Hmb), Glutamin ve Arjinin Kombinasyonu ile Oral Glutamin ve Standart Beslenme Desteğinin Beslenme Durumu Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Effects of Hydroxy Methyl Butyrate (Hmb), Glutamine and Arginine Combinations and Oral Glutamine Support on Nutrition

Eda PARLAK<sup>1</sup>, Mendane SAKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

**Özet**

**Amaç:** Bu çalışma, kanserli hastalarda hidroksi metil bütirat (HMB), glutamin (GLN) ve arjinin (ARJ) kombinasyonu, sadece GLN ve standart enteral beslenme alan hastaların beslenme durumları, bazı biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilerek, karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, 28-74 yaş arası HMB+GLN+ARJ karışımı alan 47 kişi (1.grup), 25-74 yaş arası yalnız GLN içeren (2.grup) solüsyon alan 99 kişi ve 37-74 yaş arası standart enteral formül ile desteklenmiş 54 (3.grup) kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların beslenme durumları nutrisyonel risk taraması (NRS-2002) skoru ile değerlendirilmiştir. Hastaların antropometrik ölçümleri alınmış ve bazı biyokimyasal parametreleri analiz edilmiştir. Bütün ölçümler tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların hastanede kalış süreleri (1.grup: 15.8 gün, 2.grup: 18.4 gün, 3.grup: 17.4 gün) değerlendirildiğinde gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmada, en yüksek mortalite 3.grupta (kontrol grubu) (%18.5) saptanmış ve gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ve sonrası BKİ ile ÜOKÇ değerleri arasında 1. ve 2. grupta pozitif yönlü ve önemli bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ÜOKÇ ile NRS-2002 değerleri arasında sadece 1. grupta negatif yönlü ve önemli bir ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Her üç grupta tedavi sonrası NRS-2002 değeri ile serum albümin düzeyi arasında da negatif yönlü ve önemli bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Standart enteral beslenme alan grupta hastanede kalış süresinin değişmediği ancak mortalitenin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. BKİ ile ÜOKÇ ve NRS-2002 ile serum albümin düzeyleri arasında önemli ilişkiler saptanmıştır. Kanserli hastalarda tek başına HMB ile glutamin kullanımının etkinliğini değerlendirecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hidroksi metil bütirat, glutamin, arjinin, beslenme, üst orta kol çevresi

## **Abstract**

**Objectives:** This study was planned to research nutritional status, analysis of some biochemical parameters and anthropometric measurements of cancer patients that who take hydroxy methyl butyrate (HMB), glutamine (GLN) and arginine (ARG) combination, only GLN and standard enteral nutrition.

**Material and Methods:** Research, which was submitted to Mersin University Health Science Faculty Nutrition Committee, included 47 HMB+GLN+ARG (1st group) combination between 28 and 74 ages, 99 only GLN content (2nd group) between 25 and 74 ages and 54 standart enteral supplementation (3rd group) between 37 and 74 ages supported patients with cancer. Nutritional status of patients was analysed by nutritional risk screening (NRS-2002). Anthropometric measurements of patients were taken and some biochemical parameters were analysed. All measurements were recorded twice as pre-nutrition and post-nutrition.

**Results:** Considering length of hospital stay (1st group: 15.8 days, 2nd group: 18.4 days, 3rd group: 17.4 days), differences between groups found to be no statistically meaningful ( $p>0.05$ ). In research, highest exitus frequency was observed within 3rd group (control group) (%18.5) and differences between groups was found to be meaningful ( $p<0.05$ ). There was a positive and meaningful relations in 1st and 2nd groups for BMI and MUAC values ( $p<0.05$ ). There was a negative and meaningful relation only in 1st group for MUAC values with NRS-2002 scores ( $p<0.05$ ). There was a negative and meaningful relation between NRS-2002 and serum albümin values after treatment in all three groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It was observed that group that used standard enteral nutrition which do not consist of HMB, GLN or ARG had no changes on length of hospital stay while had more mortality rate. Meaningful relations were obtained between BMI and MUAC and between NRS-2002 and serum albumin values.

Randomly controlled research for efficiency of only HMB and only glutamine usage on patients with cancer is needed.

**Keywords:** Hydroxy methyl butyrate, glutamine, arginine, nutrition, mid upper arm circumference

© 2017 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

## 1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2012 yılındaki son verilerine göre; dünyada 14 milyon yeni kanser vakası bulunmakta ve 8.2 milyon kişi kanserden ölmektedir. DSÖ'nün son verilerine göre Türkiye'de 2012 yılında kanser sıklığı erkeklerde: 234.4/100.000, kadınlarda: 150.9/100.000 şeklinde rapor edilmiştir. 20 yıl içerisinde tüm dünyada yeni kanser vaka sayısının %70 artacağı ve 22 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Globocan, 2012).

Ağırlık kaybı, kanser hastalarında sıklıkla görülen ilk semptomdur ve ilerlemiş kanser hastalarının çoğunda kaşeksi gözlenir. Kanser hastalarında görülen kaşeksiye kanser kaşeksi denilmektedir. Kanser kaşeksi ile ilgili evrensel kabul edilmiş bir tanım olmamasına rağmen; kabul edilebilir özelliklerden birisi kaşekside hem kas hem yağ kütlelerinde istemsiz kayıp olmasıdır (Arends ve ark., 2006; Berk ve ark., 2008). May ve ark. (2002)'nin çalışmasında; kanser kaşeksisinin, kanserli hastalarda morbidite ve mortalite üzerinde etkili en önemli nedenlerden biri olduğu ve kanserli hastalarda yağsız vücut kütle kaybının önlenmesiyle birlikte hastalarda sağ kalım sıklıklarının artacağı bilinmektedir.

Akut ve kronik malnütrisyon tanısında beslenme durumunun değerlendirilmesi önemli bir yer tutmaktadır. Bu yüzden; kanser hastalarının beslenme durumları sık aralıklarla değerlendirilmeli ve eksiklik saptandığında beslenme girişimlerine erken başlanmalıdır (Arends ve ark., 2006). Literatürdeki mevcut çalışmalara göre; kas proteolizisini etkileyen üç besinsel substrat bulunmaktadır. Bunlar: HMB, GLN ve ARJ'dir. Lösin metaboliti HMB, GLN ve ARJ gibi amino asitler kas kaybı ve kas protein döngüsünün yavaşlamasında etkili olmaktadır (Clark ve ark., 2000). İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan birkaç çalışma, HMB'nin kas hasarını ve kas proteolizisini en aza indirerek; iskelet kasları üzerinde antikatabolik etkisi olduğunu göstermektedir (Clark ve ark., 2000; Hsieh ve ark., 2006). GLN vücutta en çok bulunan aminoasitlerden biridir ve en fazla iskelet kaslarında üretilmekte; bağırsak, böbrek ve karaciğerde metabolize olmaktadır (Fukagawa, 2013). GLN, homeostatik durumlarda esansiyel

bir aminoasit olarak düşünülmemekte fakat kritik hastalıklarda esansiyel hale gelmektedir (Noe, 2009). ARJ yarı-esansiyel bir amino asittir ve çalışmalarda, nitrik oksidin öncüsü olarak tanımlandıktan sonra önemli bir konu haline gelmiştir (Fukagawa, 2013). ARJ, özellikle kritik hastalıklarda ve ciddi travmalarda gerekli olmaktadır. ARJ'nin, çeşitli hormonların sekresyonunu arttırdığı; stres ve sepsis durumlarında esansiyel hale geldiği bilinmektedir (Williams ve ark., 2002). ARJ ve GLN ile birlikte olan HMB desteğinin; kritik hastalarda nitrojen dengesini düzelttiği, uzun süreli kullanımlarda protein sentezini artırıp; protein yıkımını azaltarak yağsız vücut kütleini arttırdığı saptanmıştır (May ve ark., 2002; Hsieh ve ark., 2010).

Bu çalışma, kanserli hastalarda HMB, GLN ve ARJ kombinasyonu ile sadece GLN ve standart enteral beslenme tedavisi alan hastaların beslenme durumları, bazı biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilerek, karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

## **2. Gereç ve Yöntem**

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beslenme Komitesi'ne başvurmuş; oral, oral+ enteral beslenme veya tüple enteral beslenme desteğine gerek duyulan yetişkin kanser hastaları dahil edilmiştir. Hastalara ilişkin bilgiler, retrospektif olarak hasta dosyalarından ve bilgisayar ortamındaki hasta bilgi sisteminden elde edilmiştir. Bu hastalardan, 75 yaş üstü olanlar, kanser dışında sistemik hastalığı (diyabet, hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği vb.) olanlar, 5 günden daha az hastanede kalan veya beslenme tedavisi alanlar, enteral beslenme endikasyonu olmayanlar, yeterli enerji almayanlar ve antropometrik ölçümlerde ayakta duramayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca; intravenöz (IV) yoldan glutamin verilen hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Farklı beslenme protokolü uygulanan hastalar, uygulanan beslenme desteklerinin etkilerini karşılaştırmak amacıyla gruplandırılmıştır. Üç gruba ayrılan hastaların birinci grubunu HMB + GLN + ARJ içeren enteral formül, ikinci grubunu yalnız GLN içeren enteral formül, üçüncü grubu (kontrol grubu) ise HMB, GLN ve ARJ içermeyen standart enteral formül ile desteklenmiş kanserli hastalar oluşturmuştur.

Birinci grupta yer alan toplam 47 hastaya; 1 poşeti (24 g) 1.3 g HMB, 7.4 g L-arjinin ve 7.4 g L-glutamin içeren toz enteral ürün 250-300 mL içme suyu ile karıştırıldıktan sonra yaklaşık 30 dakika içinde ve günde 2 kez oral ya da tüple enteral beslenme uygulanan hastalarda tüpten verilmiştir. Hastaların HMB+GLN+ARJ karışımından gelen enerji ve protein değerleri günlük hesaplanmış olan gereksinimlere eklenmiştir. İkinci grupta yer alan toplam 99 hastaya; 1 poşeti 5 g L-glutamin içeren toz enteral ürün

yaklaşık 250-300 mL içme suyu ile karıştırıldıktan sonra yaklaşık 30 dakika içinde tüketilmiş ve günde 6 kez (30 g L-Glutamin) oral ya da tüple enteral beslenme uygulanan hastalarda tüpten verilmiştir. Üçüncü grupta yer alan toplam 54 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu grupta oral, oral+enteral veya tüple enteral beslenmiş hastalara HMB, GLN ve ARJ içermeyen standart enteral ürün verilmiştir.

Bu çalışmaya, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.07.2014 tarih ve 2014/159 sayılı kararı ile "Etik Kurul Onayı" alınmıştır.

Uygulanan beslenme protokolünün, uygulama süresi, mekanik ve metabolik komplikasyon sıklıkları retrospektif olarak Beslenme Komitesi Hasta İzlem Formları'ndan elde edilmiştir. Hasta izlem formlarında hastaların genel bilgileri (ad-soyad, dosya numarası, yatış ve çıkış tarihi, yaş, cinsiyet, takip eden klinik, oda numarası, tanı, operasyon durumu, sistemik hastalık varlığı, sonuç durumu (taburculuk, ölüm, sevk vb.), beslenme durumları ile ilgili bilgileri [nütrisyonel risk taraması (NRS-2002) skor tablosu ve değeri, beslenme yolu, verilen beslenme solüsyonları, beslenmeye bağlı gelişen komplikasyonlar vb.], antropometrik ölçümleri [vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, varsa ÜOKÇ değerleri vb.] ve biyokimyasal bulguları (serum açlık kan şekeri (AKŞ), serum albümin (Alb), total protein vb.) yer almıştır. Hastaların vücut ağırlığı, NRS-2002 skorları, BKİ, ÜOKÇ ölçümleri ile biyokimyasal bulguları tedavi süresince izlenmiş; çalışmada tedavi öncesi ve sonrasındaki ölçümler dikkate alınmıştır.

Hastaların enerji gereksinimlerinin belirlenmesinde Bazal metabolik hız (BMH) Harris-Benedict formülü ile hesaplanmış; aktivite (AF) ve stres faktörleri (SF) de eklenerek günlük enerji gereksinimleri belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen her hastanın günlük hastanedeki besin tüketimleri not edilmiş ve enerji alımlarının yeterliliği değerlendirilmiştir. Yetersiz enerji alımı durumunda enteral formül ile enerji gereksinimleri tamamlanmış ve hastalar çalışmaya alınmıştır. Yeterli enerji alımıyla birlikte HMB, glutamin, arjinin içeren veya oral glutamin içeren enteral formül kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Her üç grupta da yer alan hastaların beslenme yetersizliği ve hastalık şiddeti yönünden NRS-2002'ye göre tedavi başlangıcı ve sonunda olmak üzere iki kez beslenme durumları değerlendirilmiştir. NRS-2002'ye göre beslenme yetersizliği ve hastalık şiddeti yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), ağır (3) şeklinde skorlanmıştır. Toplam skoru  $\geq 3$  olan hastalar beslenme riski altında olarak değerlendirilmiştir (Yentür, 2011).

Biyokimyasal parametrelerden serum açlık kan şekeri (AKŞ) (mg/dL), total protein (g/dL), albümin (Alb) (g/dL), hematolojik parametreler [hemoglobin (Hb) (g/dl), hematokrit (Hct) (%), lökosit (WBC) ( $\times 10^3/\mu$ ), %lenfosit (%)], C-reaktif protein (CRP) (mg/L), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), üre (mg/dL), kreatin (mg/dL), değerlendirilmeye alınmıştır. Biyokimyasal bulgular Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında kabul edilen referans aralıklarına göre değerlendirilmiştir.

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 İstatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analiz: Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testine göre yapılmış ve normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. Sürekli ölçümlerin gruplar arası farklılıkları için One Way ANOVA testi kullanılmıştır. Varyansların homojenliği kontrolleri Levene testi ile yapılmıştır. Varyans analizinde varyansların homojenliği varsayımını sağlayanlar için One Way ANOVA, sağlamayanlar için ise Welch testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar için varyansları homojen olanlar da LSD, Homojen olmayanlar da ise Games-Howell testleri ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma, değerleri kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerde gruplar arası farklılıklar için iki faktörlü ve faktörlerden birinin tekrarlanan olduğu bir deneme düzeni kullanılmıştır. İnteraksiyonları anlamlı olmadığı için her bir parametrenin ölçümleri için gruplar arası farklılıklar One Way ANOVA veya Welch testi ile her bir grup için iki farklı zamanda alınan ölçümler arası farklılıklar için ise eş yapma t testi (Paired Samples t test) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ayrıca sürekli ölçümler arası ilişkiler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplatılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki-kare veya Exact ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik önemlilik olarak  $p < 0.05$  alınmıştır.

### **3. Bulgular**

Çalışmaya 47'si HMB + GLN + ARJ karışımı (1.grup), 99'u sadece GLN (2.grup) ve 54'ü standart enteral formül kullanan (3.grup) 200 kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların %63.5'i erkek (s:127), %36.5'i kadındır. (s:73) Bireylerin yaş ortalamasının 1.grupta  $60.8 \pm 11.96$  yıl, 2.grupta  $59.6 \pm 11.19$  yıl ve 3.grupta  $58.3 \pm 10.59$  yıl olduğu ve gruplar arası yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli fark belirlenmemiştir.

Hastaların hastanede kalış ve tedavi süreleri değerlendirildiğinde; hastaların hastanede kalış süresi ortalama 1. grupta  $15.8 \pm 9.30$  gün, 2. grupta  $18.4 \pm 11.30$  gün, 3. grupta  $17.4 \pm 10.84$  gün olduğu; beslenme tedavi sürelerinin ise ortalama 1. grupta  $12.2 \pm 6.76$  gün, 2. grupta  $16.2 \pm 9.91$  gün, 3. grupta  $15.3 \pm 8.98$  gün olduğu belirlenmiştir. Hastanede kalış süresi gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmazken, beslenme tedavi süreleri bakımından 1. grup ile 2. grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

En yüksek mortalite kontrol grubunda saptanmış ve bu farklılık diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$  veri gösterilmemiştir).

Hastaların antropometrik ölçümleri ve NRS-2002 skorlarına ilişkin bulgular Tablo 1'de verilmiştir. Her üç grupta yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerindeki değişimler (vücut ağırlığı, BKİ, ÜOKÇ) istatistiksel olarak önemli ( $p < 0.05$ ) ancak gruplar arası farklılık önemli bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Hastaların nütrisyonel risk taraması (NRS-2002) ortalamalarına bakıldığında; her üç grupta tedavi öncesine göre sonrasında NRS-2002 skor değişimi anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 1. Hastaların Antropometrik Ölçüm ve NRS-2002 Skor Ortalamalarına İlişkin Değerler**

Antropometrik Ölçümler		1.grup (S=47)	2.grup (S=99)	3.grup (S=54)	p <sup>a</sup>
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Vücut ağırlığı (kg)	1.ölçüm	64.3±12.74	61.8±12.01	62.8±10.56	0.495
	2.ölçüm	64.5±12.65	62.5±11.86	62.1±10.62	0.513
	p <sup>b</sup>	<b>0.029*</b>	<b>0.000**</b>	<b>0.000**</b>	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	1.ölçüm	23.6±4.64	22.3±4.44	22.5±5.38	0.189
	2.ölçüm	23.7±4.59	22.5±4.38	22.1±3.64	0.136
	p <sup>b</sup>	<b>0.032*</b>	<b>0.000**</b>	<b>0.000**</b>	
ÜOKÇ (cm)	1.ölçüm	26.3±4.68	26.3±2.99	25.7±3.16	0.891
	2.ölçüm	26.5±4.54	26.7±2.85	25.4±3.30	0.623
	p <sup>b</sup>	<b>0.049*</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.021*</b>	
NRS-2002	1.ölçüm	4.5±0.80	4.4±0.68	4.2±0.64	0.264
	2.ölçüm	4.1±0.95 <sup>a</sup>	4.0±0.93 <sup>b</sup>	4.6±1.07 <sup>a,b</sup>	<b>0.003*</b>
	p <sup>b</sup>	<b>0.001*</b>	<b>0.000**</b>	<b>0.014*</b>	

Pa: Gruplar arası fark; Pb: Grup içi fark

Tablo 2’de hastaların bazal metabolik hız (BMH), günlük diyetle enerji ve protein tüketimi verilmiştir. Vücut ağırlığı başına protein tüketimi ( $p<0.05$ ) dışında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2. Hastaların Bazal Metabolik Hız, Diyetle Enerji Alım ve Protein Tüketim Ortalamalarının Karşılaştırılması**

Değişkenler	1.grup (S:47)	2.grup (S:99)	3.grup (S:54)	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
<b>BMH (kkal/gün)</b>	1369.7 $\pm$ 160.58	1370.3 $\pm$ 154.21	1387.3 $\pm$ 153.00	0.786
<b>Enerji (kkal/gün)</b>	2174.8 $\pm$ 283.95	2105.0 $\pm$ 256.37	2074.4 $\pm$ 273.04	0.159
<b>Enerji (kkal/kg/gün)</b>	34.6 $\pm$ 5.30	35.0 $\pm$ 6.11	33.6 $\pm$ 5.15	0.336
<b>Protein (g/gün)</b>	102.9 $\pm$ 14.78	102.1 $\pm$ 13.33	97.3 $\pm$ 16.51	0.093
<b>Protein (g/kg/gün)</b>	1.6 $\pm$ 0.28	1.7 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	1.6 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	<b>0.032*</b>

Hastaların biyokimyasal bulgularına ilişkin verilerin tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası (TS) ile gruplar arası karşılaştırılmasına bakıldığında; serum albümin (Alb) düzeyinin TÖ ve TS ortalamaları: 1. grupta sırasıyla: 2.9 $\pm$ 0.50 g/dL ve 3.0 $\pm$ 0.52 g/dL; 2. grupta sırasıyla: 2.8 $\pm$ 0.54 g/dL ve 3.0 $\pm$ 0.53 g/dL; 3. grupta sırasıyla: 3.0 $\pm$ 0.51 g/dL ve 2.8 $\pm$ 0.48 g/dL olarak belirlenmiştir. 1. grupta tedavi sonrası önemli bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ); 2. ve 3. grupta serum albümin düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.015$ ). Tedavi sonrası gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p=0.045$ ). Serum total lenfosit düzeyinin TÖ ve TS ortalamaları: 1. grupta sırasıyla: 1358.3 $\pm$ 764.34 /mm ve 1615.3 $\pm$ 891.06 /mm; 2. grupta sırasıyla: 946.7 $\pm$ 631.68 /mm ve 1216.3 $\pm$ 772.15 /mm; 3. grupta sırasıyla: 1063.8 $\pm$ 857.10 /mm ve 1205.6 $\pm$ 729.66 /mm olarak bulunmuştur. 3. grupta TÖ ve TS düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ); 1. ve 2. gruptaki farklılık önemli bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.011$  ve  $p=0.000$ ). Gruplar arasındaki farklılıklara bakıldığında; TÖ ve TS düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (sırasıyla:  $p=0.007$  ve  $p=0.012$ ). Serum CRP düzeyinin TÖ ve TS ortalamaları: 1. grupta sırasıyla: 74.3 $\pm$ 47.72 mg/L ve 43.8 $\pm$ 37.44 mg/L; 2. grupta sırasıyla: 91.8 $\pm$ 59.67 mg/L ve 51.3 $\pm$ 47.35 mg/L; 3. grupta sırasıyla: 72.9 $\pm$ 56.40 mg/L ve 67.5 $\pm$ 51.31 mg/L olarak bulunmuştur. 3. grupta TÖ ve TS düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ); 1. ve 2. gruptaki farklılık önemli bulunmuştur



(sırasıyla:  $p=0.001$  ve  $p=0.000$ ). TS serum CRP düzeyinde gruplar ( $p=0.036$ ) arasındaki fark önemli bulunmuştur.

#### 4. Tartışma

Kanserli hastalarda malnütrisyon arttıkça hastanede kalış sürelerinin de arttığı gözlenmiştir (Wie ve ark., 2010; Mendes ve ark., 2014). Literatürde, oral beslenme desteğinin hastanede kalış süresini azalttığını gösteren çalışma bulunmaktadır (Russell, 2007). 12112 kanser hastasını kapsayan bir çalışmada, hastanede kalış süresi, erkeklerin % 62.3'ünde, kadınların %60.7'sinde 10 günden kısa bulunmuştur (Wie ve ark., 2010). 130 kanser hastasında yapılan başka bir çalışmada, hastanede kalış sürelerinin 5 ile 18.8 gün arasında değiştiği ve ortalama 10 gün olduğu belirlenmiştir (Mendes ve ark., 2014). Sepsis dışı nedenlere bağlı sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) hastalarını (S:84) kapsayan bir çalışmada, glutamin alan grupta hastanede kalış süresinin ortalama 14 gün (4-63 gün), kontrol grubunda ise 15 gün (4-102 gün) olduğu tespit edilmiş (56) ve bu çalışmada da 1. ve 2. grubun sırasıyla hastanede kalış (15.5-18.5 gün) ve tedavi sürelerinin (12.0-16.5 gün) diğer çalışmalardaki sonuçlarla benzer aralıkta olduğu bulunmuştur.

Dünyada kanserden ölenlerin sayısının yüksek (8.2 milyon) olduğu bilinmektedir (IARC, 2014). Kanser hastalarını (S:96) kapsayan bir çalışmada ölüm sıklığı % 5.2 bulunmuştur (Dominguez ve ark, 2014). Küçük hücreli akciğer kanser hastalarını kapsayan bir çalışmada, rezeksiyon sonrası hastanedeki 30 günün sonunda ölenlerin sıklığı ise % 3 bulunmuştur (Melvan ve ark, 2015). 386.377 kanser hastasını kapsayan başka bir çalışmada ölüm sıklığı daha yüksek (% 7.3) bulunmuştur (Shayne ve ark, 2013). Bu çalışmada, kanserli hastaların; ölüm sıklığının taburcu olma sıklığına göre her üç grupta da daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla ölüm sıklığı: %4.3, %5.1, %18.5). En yüksek ölüm sıklığı kontrol grubunda saptanmıştır ve gruplar arası fark önemli bulunmuştur (veri gösterilmemiştir) ( $p<0.05$ ).

İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan birkaç çalışma, HMB'nin kas hasarını ve kas proteolizisini en aza indirerek; iskelet kasları üzerinde antikatabolik etkisi olduğunu göstermektedir (Clark ve ark, 2000; Hsieh ve ark, 2006). Türkiye'de Aralık 2012'de başlatılan 20 merkezli hastanede yürütülen 191 kanser hastasını kapsayan Allegro çalışmasına göre; HMB+GLN+ARJ karışımı kullanan hastalarda (%22.3 kadın, ortalama yaş: 61 yıl), vücut ağırlığı, (başlangıç: 64.6, takip: 65.4 kg,  $p=0.268$ ), BKİ (başlangıç: 22.5, takip:23.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0.177$ ) ve yağsız vücut kütlesi (başlangıç: 42.9, takip: 42.5 kg,

$p=0.452$ ) değerlerinin korunduğu belirlenmiştir (Allegro, 2012). Kanser hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada; 24 hafta boyunca 1.gruba HMB (3 g) +GLN (14 g) + ARJ (14 g) karışımı içeren ürün verilmiş ve sonuçta 1.grupta vücut ağırlıklarında  $0.95\pm 0.66$ , yağsız vücut kütleinde 1 kg artış gözlenmiştir. Plasebo alan kontrol grubunda vücut ağırlığında  $0.26\pm 0.78$  kg azalma olmuş; yağsız vücut kütleinde ise herhangi bir değişiklik olmamıştır (May ve ark, 2002). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise; 5 hafta sonunda kanserli hastalarda HMB (2.6 g) +GLN (14.8 g) + ARJ (14.8 g) karışımı alan grupta vücut ağırlığında 0.2 kg artış gözlenirken; besin desteği almayan kontrol grubunda 0.9 kg azalma meydana gelmiştir (Öztürk, 2013).

Kanser gibi hiperkatabolik stres durumunda; daha fazla GLN iskelet kaslarından çekilmekte ve dolaşıma salınmakta, kanserli hastaların plazma GLN düzeyleri azalmaktadır. Kaşektik hastalarda GLN içeren enteral beslenme solüsyonlarının kullanılması; plazma protein seviyeleri kadar antropometrik ve immunoolojik değerleri de düzeltmekte ve operasyon sonrası dönemde; GLN eklenmesi istatistiksel olarak önemli hale gelmektedir (Noe, 2009). Erdem ve ark. (2002) ’ının kanserli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, preoperatif 17 gün GLN+ARJ alan grupta vücut ağırlığı ve BKİ’de değişiklik olmazken; postoperatif dönemde vücut ağırlığında 1.8 kg, BKİ’de  $0.68 \text{ kg/m}^2$  artış gözlenmiştir. Standart enteral ürün alan kontrol grubunda ise; preoperatif dönemde değişiklik olmazken; postoperatif dönemde yine vücut ağırlığında 1.35 kg, BKİ’de  $0.59 \text{ kg/m}^2$  artış saptanmıştır. Bu çalışmada da, HMB+GLN+ARJ karışımı alan grupta ortalama vücut ağırlık değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış göstermiş ve literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir (May ve ark, 2002; Clark ve ark., 2000; Allegro, 2012; Öztürk, 2013). Vücut ağırlık farkları açısından değerlendirildiğinde; ağırlıkları artan ve değişmeyen hastaların sıklıkları 1.grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun elde edilmesinde; 1.gruptaki ortalama hastanede kalış ve tedavi sürelerinin diğer gruplara göre daha düşük olmasının da etki ettiği düşünülmüştür. GLN alan grupta ortalama vücut ağırlık değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış göstermiştir. Vücut ağırlık farkları açısından değerlendirildiğinde ise; ağırlıkları artan hastaların sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada da, Erdem ve ark. (2002) ’ının çalışmasındaki GLN grubuyla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Uygun beslenme tarama yönteminin kullanılması, kanserli hastalarda etkin beslenme desteğinin yapılabilmesi ve beslenmenin takibi açısından önemlidir. Klinikte uygulanması kolay olan ve ESPEN

tarafından önerilen NRS-2002 beslenme tarama yöntemi, yaygın şekilde tercih edilmektedir (Yentür, 2011; Mendes ve ark., 2014; Thoresen ve ark, 2013). NRS-2002 skorları ile hastanede kalış süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde; NRS-2002 skorlarının 3'ün üzerinde olmasıyla birlikte hastada yetersiz beslenme riskinin artacağı ve hastanede kalış süresinin uzadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Mendes ve ark., 2014; Tevik ve ark, 2015; Guerra ve ark., 2015). Leandro-Merhi ve ark.'ının (Leandro-Merhi ve ark., 2014) çalışmasında; kanser hastalarında NRS-2002 skorlarıyla hastanede kalış süreleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada ise, NRS-2002 ile ÜOKÇ değerleri arasında sadece 1. grupta negatif yönlü ve önemli bir ilişki ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Her üç grupta, TÖ ve TS NRS-2002 skoru ile BKİ, hastanede kalış ve tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Kanserin kendisinin istirahat enerji tüketimi üzerinde tutarlı bir etkisinin olmadığı, ancak; onkolojik tedavinin enerji tüketimini değiştirebileceği bildirilmiştir. ESPEN'e göre; kişisel olarak ölçülmemişse de pratik hedefler için kanser hastalarında enerji tüketimi yatağa bağlılarda 20-25 kkal/kg/gün ve ambulatuar olgularda 25-30 kkal/kg/gün şeklinde sağlıklı kişilerdekilere benzer olarak varsayılabilmektedir (C Kanıt Düzeyi) (Bozetti ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada 62 kanser hastasının ( $63.5\pm 13.4$  yıl) enerji gereksinimleri (kkal/gün): bazal metabolik hız (BMH) X 1.3 şeklinde hesaplanmış, protein gereksinimleri: 1.2 gr/kg/gün olarak düşünülmüştür (Langius ve ark., 2014). Bu çalışmada bulunan ortalama BMH, enerji ve protein alım değerlerinin diğer çalışmaların (Thoresen ve ark, 2013; Langius ve ark, 2014; Wallengren ve ark, 2013) belirttiği değer aralığında olduğu gözlenmiş; fakat ağırlık başına düşen enerji ve protein değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Thoresen ve ark, 2013; Wallengren ve ark., 2013). Bu sonucun elde edilmesinde hastaların ortalama ağırlık değerlerinin, operasyon durumlarının, aktivite, ısı ve stres faktörlerinin etkili olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Biyokimyasal testler beslenme durumunun saptanmasında kullanılmaktadır. Doğruluk ve kesinlik kullanılan yöntemeye bağlı olmakta tek bir biyokimyasal göstergeye dayalı tanı ayırıcı olmayabilmektedir. Birden fazla testin birlikte kullanılması beslenme durumunu daha iyi yansıtabilmektedir (Baysal ve ark., 2008). Kanserli hastalarda biyokimyasal değerlendirme yapan çalışmalar incelendiğinde; çoğunlukla hastalarda serum albümin (Alb), serum C-reaktif protein (CRP), serum lökosit (WBC), serum hemoglobin

(Hb), serum lenfosit gibi değerlerinin analiz edildiği tespit edilmiştir (Erdem ve ark., 2002; Thoresen ve ark, 2013; Vasson ve ark, 2014).

Serum albümin düzeyi malnutrisyonu gösteren kullanımı yaygın olan bir biyokimyasal ölçümdür (Luis ve ark., 2006). Kanser hastalarında serum albümin değerleri incelendiğinde; çalışmalarda 3.4-4.4 g/dL arasında değiştiği gözlenmiştir (Erdem ve ark., 2002; Thoresen ve ark, 2013; Vasson ve ark, 2014). Bu çalışmadaki düzeyler; hem referans değerlere (3.4-4.8 g/dL) hem de diğer çalışmalardan elde edilen değerlere göre daha düşük bulunmuştur (Erdem ve ark., 2002; Thoresen ve ark, 2013; Vasson ve ark, 2014).

CRP, interlökin-6'ya yanıt olarak karaciğerde üretilen akut faz proteindir. CRP, pahalı olmaması ve kolay erişilebilir bir ölçüm olması nedeniyle klinikte sıklıkla kullanılmaktadır (Nseir ve ark., 2013). Çalışmalara göre; CRP değerlerinin kanserli ve kontrol grubu hastalarında 0.3-27.1 mg/L arasında değiştiği gözlenmiştir (Erdem ve ark., 2002; Thoresen ve ark, 2013; Vasson ve ark, 2014). Bu çalışmadan elde edilen ortalama düzeylerin hem referans (0-5 mg/L) hem de diğer çalışmalardaki değerlerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Erdem ve ark., 2002; Thoresen ve ark, 2013; Vasson ve ark, 2014).

## **5. Sonuç**

Kanserli hastalarda vücut ağırlık kaybı sıklıkla görülen bir semptomdur ve ilerlemiş kanser hastalarının çoğunda kaşeksi gözlenmektedir. Kanserli hastalarda nütrisyon durumunun bozulması; düşük yaşam kalitesi, düşük aktivite düzeyi, tedavi ile ilişkili yan etkiler, tedaviye karşı tümörün yanıt düzeyinin düşmesi ve azalmış sağ kalım ile ilişkili olmaktadır. ARJ ve GLN ile birlikte olan HMB desteğinin; kritik hastalarda nitrojen dengesini düzelttiği, protein sentezini artırıp; protein yıkımını azaltarak yağsız vücut kütlelerini arttırdığı saptanmıştır. Kanserli hastalarda tek başına HMB ile glutamin kullanımının etkinliğini değerlendirecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Abbott Türkiye Kanser Hastaları Allegro Çalışması. (2012).
- Arends, J., Bodoky, G., Bozzetti, F. (2006). ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*, 25: 245-259.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H. T., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., Merdol, T. K., & Pekcan, G., Mercanlıgil, S. M., & Yıldız, E. (2008). *Diyet el kitabı*, 5. Baskı, Ankara, Hatiboğlu yayınevi.
- Berk, L., James, J., & Schwartz, A. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. 16: 1179-1188.
- Bozzetti, F., Arends, J., & Lundholm, K. (2009). Espen guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*. 28: 445-454.
- Clark, R. H., Feleke, G., & Din, M. (2000). Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, glutamine, and arginin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 24 (3): 133-139.
- Dominguez, L. P., Martinez, M. T. G., Alvarado, N. C., et al. (2014). Morbidity and mortality of temporary diverting ileostomies in rectal cancer surgery. *GIR ESP*. 92 (9): 604-608.
- Erdem, N. Z., Yasti, A. C., & Atli, M. (2002). The effects of perioperative oral enteral support with glutamine-added elemental formulas in patients with gastrointestinal cancers. A prospective, randomized, clinical study. *Nutrition Research*. 22: 977-988.
- Fukagawa, N. K. (2013). Protein and amino acid supplementation in older humans. *Amino Acids*. 44: 1493-1509.
- Globocan, 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Erişim: ([http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)). Erişim tarihi: 21/06/2015.

- Guerra, R. S., Fonseca, I., & Pichel, F. (2015). Usefulness of six diagnostic and screening measures for undernutrition in predicting length of hospital stay: a comparative analysis. *J Acad Nutr Diet*. 115: 927-938.
- Hsieh, L. C., Chien, S. L., & Huang, S. (2006). Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr*. 15 (14): 544-550.
- Hsieh, L. C., Chow, C. J., & Chang, W. C. (2010). Effect of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr*. 19 (2): 200-208.
- International agency for research on cancer (IARC), World Cancer Report 2014. Erişim: (<http://www.iarc.fr/en/publications/books/wcr/wcr-order.php>). Erişim tarihi: 21/06/2015.
- Langius, J., Bakker, S., & Kruijenga, H. M. (2014). Head and neck cancer patients have inadequate energy and protein intake during radiotherapy. *Clinical Nutrition*. 33 (2): 369.
- Leandro-Merhi, V. A. & Braga de Aquino, J. L. (2014). Comparison of nutritional diagnosis methods and prediction of clinical outcomes in patients with neoplasms and digestive tract diseases. *Clinical Nutrition*. 34 (4): 647-651.
- Luis, D. & Guzman, A. L. (2006). Nutrition status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain- a multi-center study. *European Journal of Internal Medicine*. 17: 556-560.
- May, P. E., Barber, A., & D'Olimpio, J. T. (2002). Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *The American Journal of Surgery*. 183: 471-479.
- Melvan, J. N., Sancheti, M., & Gillespie, T. (2015). Nonclinical factors associated with 30-day mortality after lung cancer resection: an analysis of 215.000 patients using National Cancer Data Base. *Journal of the American College of Surgeons*. Accepted Manuscript.
- Mendes, J., Alves, P., & Amaral, T. F. (2014). Comparison of nutritional status assessment parameters in predicting length of hospital stay in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 33: 466-470.

- Noe, J. E. (2009). L-Glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integrative Cancer Therapies*. 8(4): 409-415.
- Nseir, W., Farah, R., Mograbi, J., & Nicola, M. (2013). Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Journal of Critical Care*. 28: 291-295.
- Öztürk, F. (2013). Pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda HMB/arjinin/glutamin karışımının toksisite ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara*.
- Russell, C. A. (2007). The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. *Clinical Nutrition Supplements*. 2: 25-32.
- Shayne, M., Gulakova, E., Poniewierski, M. S. (2013). Risk factors for in-hospital mortality and prolonged length of stay in older patients with solid tumor malignancies. *Journal of Geriatric Oncology*. 4: 310-318.
- Tevik, K., Thürmer, H., Husby, M. I., Soysa, A. K., & Helvik, A. S. (2015). Nutritional risk screening in hospitalized patients with heart failure. *Clinical Nutrition*. 34: 257-264.
- Thoresen, L., Frykholm, G., & Lydersen, S. (2013). Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clinical Nutrition*. 32:65-72.
- Vasson, M. P., Talvas, J., & Perche, O. (2014). Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 33: 204-210.
- Wallengren, O., Bosaeus, I., & Lundholm, K. (2013). Dietary energy density, inflammation and energy balance in palliative care cancer patients. *Clinical Nutrition*, 32: 88-92.
- Wie, G. A., Cho, Y. A., & Kim, S. Y. (2010). Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition*. 26: 263-268.

Williams, J. Z., Abumrad, N., & Barbul, A. (2002). Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Annals of Surgery*. 236 (3): 369-375.

Yentür, E. (2011). Beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim*, 24: 1-4.