

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİ VE
SOLID DOKU TÜMÖRLERİNDE;
EİKOSAPENTAENOİK ASİT İÇEREN BESLENME ÜRÜNLERİNİN
ADİPOKİNLER VE GHRELİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan MUTLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN

KONYA-2012

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Tablolar dizini.....	IV
Şekiller dizini.....	V
Kısaltmalar dizini.....	VI
ÖNSÖZ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KANSERLİ HASTALARDA BESLENME.....	3
2.2. KANSER KAŞEKSİSİ.....	4
2.2.1. Kanser’de Beslenme Bozukluklarının Etiyoloji ve Fizyopatolojisi	
2.2.2. Anoreksi	
2.2.3. Artan Enerji İhtiyacı	
2.2.4. Anormal Metabolizma	
2.2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması	
2.2.4.2. Lipid Metabolizması	
2.2.4.3. Protein Metabolizması	
2.3. BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	13
2.3.1. Antropometrik Ölçümler	
2.3.2. Laboratuar Bulguları	
2.3.3. İmmünolojik Fonksiyonlar	
2.4. EİKOSAPENTAENOİK ASİT.....	18
2.4.1. Kanser Kaşeksisi Üzerine Etkisi	
2.4.2. Tümör Büyümesi Üzerine Etkisi	
2.4.3. İmmün Sistem Üzerine Etkisi	
2.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	

2.5. GHRELİN.....	22
2.5.1. Yapısı, Salınımı ve Etkileri	
2.5.2. Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri	
2.5.3. Ghrelin Salınımı ve Kanser Arasındaki İlişki	
2.6. ADİPONEKTİN.....	25
2.6.1. Yapısı, Salınımı ve Etkileri	
2.6.2. Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri	
2.6.3. Adiponektin Salınımı ve Kanser Arasındaki İlişki	
2.6.4. EPA Kullanımının Adiponektin Düzeyleri Üzerine Etkisi	
2.7. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA.....	27
2.7.1. Yapısı, Salınımı ve Etkileri	
2.7.2. Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkisi	
2.7.3. TNF- α Salınımı ve Kanser Arasındaki İlişki	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	69
7. ÖZET.....	71
8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	73
9. KAYNAKLAR.....	75

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Kanserli Çocukta Beslenme Bozukluğu Yaratın Nedenler.....	7
Tablo 2. Pediatrik Onkoloji Hastalarında Kaşeksi Gelişimine Neden olan Etmenler.....	9
Tablo 3. Kaşeksinin Klinik Bulguları.....	9
Tablo 4. Kanser Kaşeksinde Sitokinlerin Lipid, Karbonhidrat ve Protein Metabolizmasına Etkileri.....	11
Tablo 5. Karbonhidrat Metabolizmasındaki Değişiklikler.....	12
Tablo 6. Lipid Metabolizmasındaki Bozukluklar.....	12
Tablo 7. Protein Metabolizmasındaki Değişiklikler.....	13
Tablo 8. Plazma Proteinleri.....	16
Tablo 9. Hematolojik maligniteli olguların tanı anında(0) , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri..	35
Tablo 10. Solid doku tümörlü olguların tanı anında(0) , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri.....	41
Tablo 11. Dört yaş üstü kanserli olguların tanı anında(0) , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri...	46
Tablo 12. Dört yaş altı kanserli olguların tanı anında(0) , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri.....	50
Tablo 13. Olguların tümör cinsine göre karşılaştırılması.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Kanser kaşeksisinde artmış sitokin ve akut faz cevabı.....	6
Şekil 2. Esansiyel Yağ Asidi Üretimi ve Eikosanoid Metabolizması.....	19
Şekil 3. Hematolojik malignitelerde BMI' deki değişiklikler.....	36
Şekil 4. Hematolojik Malignitelerde Triceps Deri Kıvrım Kalınlıklarındaki değişiklikler.	37
Şekil 5. Hematolojik Malignitelerde Biceps Deri Kıvrım Kalınlıklarındaki değişiklikler..	37
Şekil 6. Hematolojik Malignitelerde Serum Albümin değerlerindeki değişiklikler.....	38
Şekil 7. Hematolojik Maligniteli olguların Serum HDL ölçümlerindeki değişiklikler.....	39
Şekil 8. Hematolojik Maligniteli olguların Serum Ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler..	40
Şekil 9. Hematolojik Maligniteli olguların Serum Adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler.....	40
Şekil 10. Solid doku tümörlü olgularda Triceps Deri Kıvrım kalınlık ölçümlerindeki değişiklikler.....	42
Şekil 11. Solid doku tümörlü olgularda Biceps Deri Kıvrım kalınlık ölçümündeki değişiklikler.....	43
Şekil 12. Solid doku tümörlü olgularda Serum Transferrin ölçümlerindeki değişiklikler...	43
Şekil 13. Solid doku tümörlü olgularda TNF- α ölçümlerindeki değişiklikler.....	44
Şekil 14. Solid doku tümörlü olgularda Serum Adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler.	45
Şekil 15. Dört yaşı üstü kanserli olgularda BMI ölçümlerindeki değişiklikler.....	47
Şekil 16. Dört yaşı üstü kanserli olgularda Triceps Deri Kıvrım Kalınlıkları ölçümlerindeki değişiklikler.....	47
Şekil 17. Dört yaşı üstü kanserli olguların Serum Ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler....	48
Şekil 18. Dört yaşı üstü kanserli olguların Serum Adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler.....	49
Şekil 19. Dört yaşı altı kanserli olguların Serum TNF- α ölçümlerindeki değişiklikler.....	52
Şekil 20. Dört yaşı altı kanserli olguların Serum Ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler.....	52
Şekil 21. Dört yaşı altı kanserli olguların Serum Adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler.....	53

KISALTMALAR

- EPA:** Eikosapentaenoik Asit
DHA: Dokosaheksaenoik Asit
GIS: Gastrointestinal Sistem
NPY: Nöropeptit-Y
BMI: Beden Kitle İndeksi
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG: Trigliserid
CRP: C-Reaktif Protein
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
PIF: Proteoliz Tetikleyici Faktör
IL-1: Interlökin-1
IL-6: Interlökin-6
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör
IFN- γ : Interferon gama
BMH: Bazal Metabolizma Hızı
LPL: Lipoprotein Lipaz
RNA: Ribonükleik Asit
MUAC: Orta Kol Çevresi
TDKK: Triceps Deri Kıvrım Kalınlıkları
BDKK:
RT: Rölatif Tartı
RBP: Retinol Bağlayıcı Protein
AA: Araşidonik Asit
VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
PUFA: Poliansatüre Yağ Asitleri
AN: Arkuat Nükleus
AgRP: Agouti-related peptid

ÖNSÖZ

Hayatımın en önemli adımlarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, beni yetiştiren başta tez çalışmamın seçimi, yürütülmesi ve değerlendirilmesi konusunda ilgisini hep gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Ümran Çalışkan'a anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rahmi Örs'e, Doç. Dr. Yavuz Köksal'a ve ayrıca yetişmemde emeği olan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca çalışmamın biyokimyasal analizinde yardımcı olan Doç. Dr. Sevil Kurban ve Arş. Gör. Dr. Erkan Taşyürek'e bunun yanında beraber çalışmaktan zevk aldığım tüm pediatri araştırma görevlisi, hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serkan MUTLU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserli çocuklarda beslenme bozukluğu oldukça yaygındır. Beslenme bozukluğu, hastalığa bağlı olmakla birlikte, tedavinin akut yan etkisi sonucu gelişen oral alım azlığı ve enfeksiyonlara da bağlı olabilmektedir. Vücut ağırlığı kaybı, protein enerji malnütrisyonu ve kaşeksi çocukluk çağı kanserlerinde tanıda, tedavi süresince veya son dönem hastalık sırasında ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavi etkinliğini, yaşam kalitesini ve yaşam süresini önemli oranda etkilemektedir. Antikanser tedavi alan çocuklar sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında kanserli çocuklarda malnütrisyon riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (1).

Beslenme, kanserli hastaların tanı aldıkları andan itibaren bakımlarında ve tedavilerinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda beslenme desteğinin amacı, mümkün olduğunca en iyi beslenme düzeyinin yakalanması olmalıdır. Yeterli beslenmenin sağlanması kanserin klinik, biyokimyasal ve fizyolojik durumuna önemli fayda sağlamaktadır. Ayrıca beslenme desteği tedavinin istenmeyen yan etkilerinin insidansını ve şiddetini düşürmede önemlidir. Kanserli hastaların büyük bir çoğunluğunda, hastalık sürecinde ve tedavi esnasında yeme güçlükleri ile vücut ağırlığı kaybı oluşmaktadır. Hastaların % 3-38'inde ağır malnütrisyon ve % 80'inden fazlasında ise orta derecede malnütrisyon geliştiği rapor edilmiştir (2).

Kanserde tek başına protein ve enerji alımının artırılmasının; kilo kaybına ve yağsız vücut kitlesinin korunmasına çok az etkisi vardır. Kanser hastalarının diyetine n-3 yağ asitlerinden zenginleştirilmiş EPA(Eikosapentaenoik Asit) içeren beslenme ürünlerinin eklenmesi kilo kaybının ve kas güçsüzlüğünün azalmasına neden olarak antikaşektik etki yapmaktadır. Aynı zamanda IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak antienflamatuvar etki göstermektedir (3). Balık yağından elde edilen (n-3) yağ asitleri, EPA ve dokosaheksaenoik asit(DHA) immün modüle edici etkilere sahiptir ve kanserde beslenme durumunu iyileştirebilirler (4).

Kanserli çocuk hastalarda, ilaç tedavisi besin öğelerinin emilimini etkilemektedir. Malnütrisyonun önlenmesi, malnütrisyon gelişmiş ise erken fark edilmesi ve erken tedavisi oldukça önemlidir. Beslenme desteğinin amacı; büyüme ve gelişmeyi sağlamak, kemoterapiye toleransı artırmak, toksisiteyi önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır (5).

Beslenme durumunun belirlenmesi; beslenme öyküsünün ve antropometrik ölçümlerin alınması, fizik muayenenin yapılması ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (6). Kanserli çocukların tedavisi planlanırken beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve erken beslenme desteği oldukça önemlidir. Tanı öncesi malnütrisyon saptanması tedaviye toleransı olumsuz etkiler (7). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyokimyasal parametre *albümin* düzeyi iken; vücut protein durumunu gösteren en iyi belirteç ise *prealbümin* değeridir (8).

Ghrelin, gastrointestinal sistem(GİS)'den salgılanan, yiyecek alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan, endojen iştah artırıcı bir moleküldür (9). Genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkileri vardır. Karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azaltır. Bu etkileri ile enerji kazanılmasını ve muhafaza edilmesini sağlar. Ghrelin, leptinin aksine NPY(Nöropeptit-Y) eksprese eden nöronları aktive ederek besin alımını ve iştahı artırarak kilo alımına yol açmaktadır (10).

Adiponektin; hiperglisemide, dislipidemide ve inflamatuvar mekanizmalarda oldukça önemli rol aldığı görülen, adipoz dokudan sentezlenen bir hormondur. Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin (GBP28, adipoQ ya da ACRP30 olarak da bilinir.) kollagen benzeri bir plazma proteindir. Vücut kitle indeksi ile adiponektin arasında negatif korelasyon mevcuttur ve obezlerde serum adiponektin konsantrasyonu sağlıklı bireylere oranla daha düşüktür. Adiponektin ayrıca antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellik gösterir (11).

Bu çalışma ile kanser tanısı konulan hastaların tanı anında ve tedavi sürecindeki beslenme bozukluğunun derecesinin saptanması, standart ve EPA içeren enteral ürün desteğinin adipokinler ve ghrelin düzeyleri üzerine etkisinin gözlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağında sağlıklı beslenme, çocuğun sağlıklı yaşamını sürdürebilmesi, büyüme ve gelişmesi için gereken tüm enerji ve besin öğelerini karşılayan beslenme olarak tanımlanır. Çocukların büyüme ve gelişmesi devam ettiği için yeterli ve dengeli beslenme yetişkinlere göre daha önemlidir. Çocukluk çağı büyümenin sürekli olarak beklendiği bir dönemdir. Çocukların besin depoları az ve enerji kullanımları da yetişkinlere oranla daha fazladır. Kronik hasta çocukta; gelişen metabolik stresin de etkisiyle enerji depoları kısa sürede kullanılır. Hasta çocuğun besin gereksinimleri karşılanmadığı sürece beslenme durumunda bozulma ve buna bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebilir (12). Ayrıca hastaneye yatırılan çocukta; iştahsızlık, çocuğun hastane ortamına alışamaması, yemek zamanı ve tipindeki değişikliklere uyum sağlayamaması, tetkikler nedeni ile aç bırakılması beslenme durumunu bozmaktadır (12). Hastanede yattığı sürece hastanın yeterli ve dengeli beslenmesi, gerektiğinde beslenme desteğinin uygulanması yapılan tıbbi tedavinin etkinliğini artırır. Ayrıca düzenli beslenme, uygulanan tedavinin ve hastalığın komplikasyonlarını azaltmakta, hastanede kalış süresini kısaltarak tedavi maliyetlerinin azalmasını sağlamaktadır (13).

2.1. KANSERLİ HASTALARDA BESLENME

Besinlerin yeterli ve dengeli miktarlarda vücuda alınması ve vücutta uygun şekilde kullanılması sağlıklı yaşamın temel kuralıdır. Yeterli ve dengeli beslenme sağlığı korumada olduğu kadar hastalıkların tedavilerinde de önemli rol oynar. Bu durum tedavi süresi uzun olan hastalar için daha da önemlidir. Hastalık durumunda birey beslenme yetersizliğine daha duyarlı hale geldiğinden birçok sağlık sorunlarının meydana gelmesi kolaylaşmaktadır (14).

Hastanede yatan hastalar arasında malnütrisyon insidansı en yüksek olan grup ise kanserli hastalardır. Malnütrisyon kanserli hastalarda tanı anında tespit edilebilir ya da kanser tedavisi sırasında gelişebilir (15). Akut Lenfoblastik Lösemi(ALL) 'li hastalarda tanı anında malnütrisyon sıklığı erkeklerde %6,7-%7,6 arasında değişmektedir (16). Malnütrisyon kanserli çocuklarda sık karşılaşılan bir problemdir. Hasta çocuğun beslenme durumu klinik gidişi etkilemekte, enfeksiyon riskini artırmaktadır.

Uzun dönemde yeterli ve dengeli beslenmenin gerçekleşmemesi büyüme ve gelişmenin bozulmasına yol açar. Büyüme geriliği, ALL'li çocuklarda büyük bir grupta tanımlanmıştır. Akut lenfoblastik lösemisinin yoğun tedavisi sırasında enerji alımında dikkatli olunmalıdır. Çünkü enerji gereksinimi kaşekside artmaktadır (17).

Hastanede yatan hastalarda malnütrisyon, mortalite ve morbidite artışına yol açmakta, tıbbi tedavinin etkinliğini azaltmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Malnütrisyonlu hastalarda malnütrisyonu olmayan hastalara göre daha sık kemoterapötik ilaç dozu azaltılması veya tedavi gecikmesi yaşanmaktadır (18).

2.2. KANSER KAŞEKSESİ

Kaşeksi kas, yağ dokusu ve kilo kaybı, anoreksi ve zayıflık ile giden bir sendromdur. Kökenini Yunanca kako(kötü) ve hexis(görünüm) den almaktadır. Kaşeksi yaşam kalitesini bozar, tedaviye yanıtı azaltır ve morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olur. Kaşeksi; kronik böbrek yetmezliği(KBY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), kanser ve kronik kalp hastalığı gibi kronik rahatsızlıklar sonrası sıkça gelişebilmektedir (19).

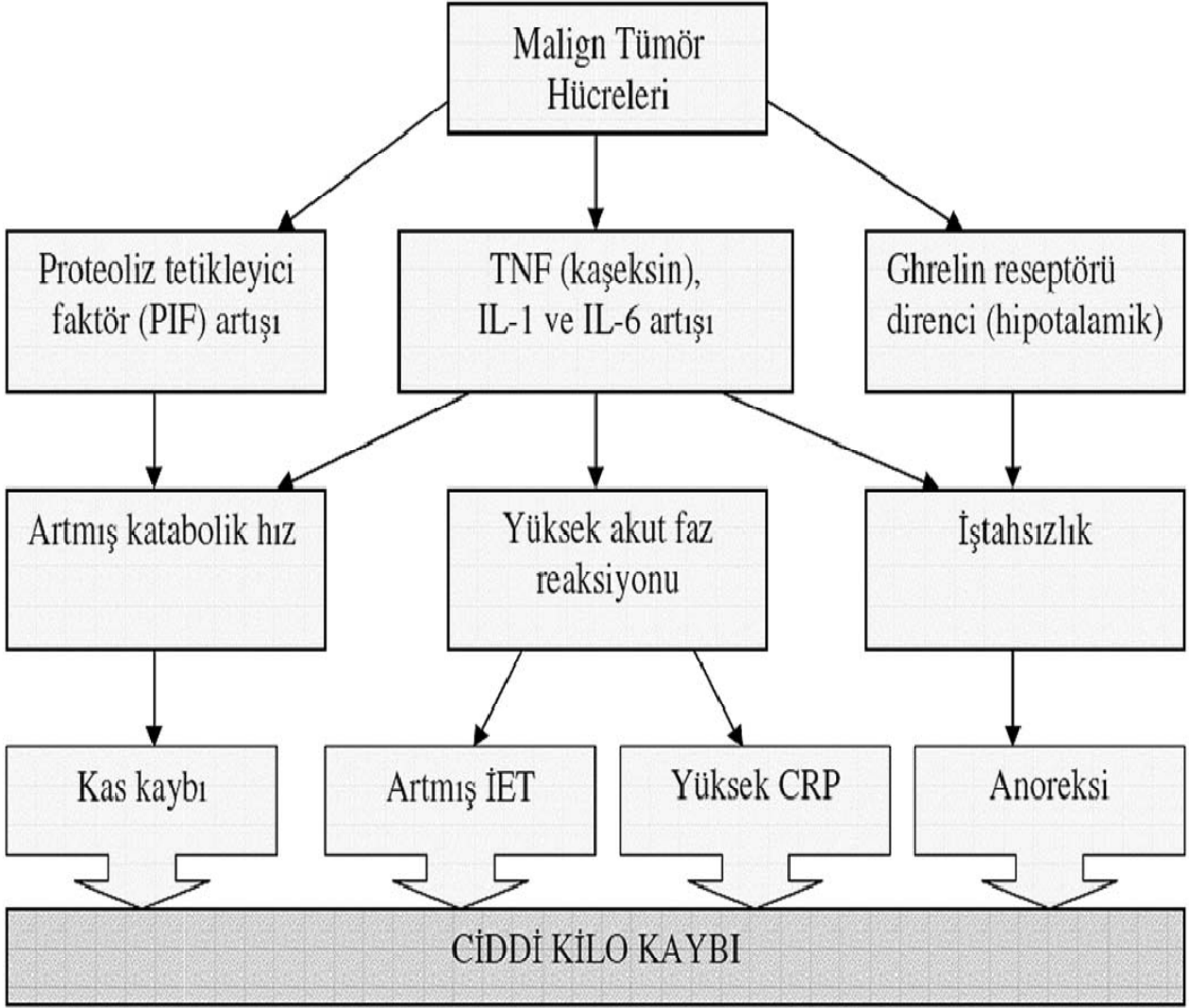
Batı toplumunda ölümlerin dörtte birini kanserler oluşturmaktadır. Kanserli hastaların yarısında kilo kaybı varken; bunun üçte birinde %5 den fazla kilo kaybı vardır. Kanserden ölümlerin %20 den fazlasının nedeni kanser kaşeksisidir (19).

Kilo kaybı miktarı ve gelişim süresi; etkilenen dokuya, tümör tipine, büyüklüğüne, çoğalma hızına ve evresine göre değişiklik gösterir. Mide ve pankreas tümörlerinde kilo kaybı çok hızlıdır. Hasta çoğunlukla ileri evrede aşırı kilo kaybı ile başvurur. Bunları akciğer, prostat, kolon tümörleri ve hematolojik maligniteler izler. Kanser hastalarında son 6 ay içinde hiperkatabolik duruma eşlik eden >%6 kilo kaybı *kanser kaşeksisi* olarak nitelendirilmektedir (20).

Tümör hücreleri tarafından salınan proteoliz tetikleyici faktör (PIF) ve lipid mobilize edici faktör hiperkatabolik süreç içinde aşırı kas yıkımına ve lipolize sebep olmakta, vücut tarafından aşırı sentez edilen sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6 buna katkıda bulunmaktadır (Şekil 1).

Normal bireylerde olduğu gibi enerji ihtiyacı arttığında başlangıçta glikoz depoları kullanılmakta, depolar boşaldığında proteoliz ve lipoliz ile glikoz döngüsü başlatılmakta (glukoneogenez) kas yıkımı ve kilo kaybı ortaya çıkmaktadır. Serum CRP, fibrinojen, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin düzeyleri artarken, albümin, prealbümin ve transferrin azalmaktadır. Vücut yağ dokularından sentez edilen leptin iştah azalması ve istirahat halinde enerji tüketiminde artmaya sebep olurken gastrointestinal sistemde sentez edilen ghrelin ise aksi yönde etkili olmaktadır. Bu iki peptid hipotalamus üzerindeki reseptörleri vasıtasıyla etkili olmaktadır. Kanserli olgularda hipotalamik reseptör düzeyinde direnç geliştiği ileri sürülmekte, böylece enerji ihtiyacında ki artışa karşılık iştah artışı olmamaktadır (20).

Kanser hastalarında kilo kaybının en önemli sebeplerinden biri gıda alımında azalmadır. Buna birçok faktör sebep olmaktadır; iştahsızlık (tümör yükü, tedavi, depresyon), erken doyunluk hissi, diğer gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma), odinofaji (mukozit, fungal/viral özofajit), ağız kuruluğu, disfaji, çiğneme güçlüğü, günlük yaşam aktivitesinde azalma sonucu gıdalara ulaşamama, ağrı ve hayat kalitesinde bozulma (20). Kanser, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında birtakım değişikliklere sebep olmaktadır. İnsülin duyarlılığında azalma ile birlikte bozulmuş glikoz toleransı gelişmekte, glukoneogenez artmakta ve serum laktat düzeyi yükselmektedir. Lipoliz artmakta, serum trigiserid düzeyleri yükselmekte ve lipoprotein lipaz aktivitesi azalabilmektedir. Aşırı protein yıkımı sonucu negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır.



Şekil 1. Kanser kaşeksisinde artmış sitokin ve akut faz cevabı

2.2.1. Kanser’de beslenme bozukluklarının etiyoloji ve fizyopatolojisi

Besinlerin yeterli ve dengeli miktarlarda vücuda alınması ve vücutta uygun şekilde kullanılması sağlıklı yaşamın temel kuralıdır. Yeterli ve dengeli beslenme sağlığı korumada olduğu kadar hastalıkların tedavilerinde de önemli rol oynar. Bu durum tedavi süresi uzun olan hastalar için daha da önemlidir. Hastalık durumunda birey beslenme yetersizliğine daha duyarlı hale geldiğinden birçok sağlık sorunlarının meydana gelmesi kolaylaşmaktadır (14).

Yoğun ve yüksek doz kemoterapi, radyoterapi uygulamalarının; gastrointestinal, hematolojik, infeksiyöz ve bazen nörolojik yan etkileri hastanın beslenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu yan etkiler sonucunda; iştahsızlık, bulantı, kusma, enterit ve mukozit oluşmaktadır. Kliniğe yeni başvurmuş hasta bile olsa kanserin kendisine, yerleşim yerine ve uygulanan tanısal girişimlere (aç kalma, sedasyon uygulamaları) bağlı olarak beslenme bozukluğu oluşabildiği görülmektedir (21). Kanserli çocuklarda beslenme bozukluğu yaratan nedenler gösterilmiştir (Tablo1).

Tablo 1. Kanserli çocukta beslenme bozukluğu yaratan nedenler

Tanısal girişimler
Kemoterapinin gastrointestinal toksisitesi
Radyoterapi (baş-boyun-spinal)
Psikiyatrik durumlar (depresyon)
Kanser kaşeksisi
Kemoterapinin neden olduğu anemi
Enfeksiyonlar
Çene ağrısı, kas güçsüzlüğü (vinkristin)

Antikanser tedavi alan çocukların malnütrisyon riski sağlıklı çocuklardan daha yüksektir. Birincil olarak malnütrisyon, besin alımıyla, ikincil olarak da hastalığın durumuyla ilişkilidir. Düşük gelirli ülkelerde tanı anında da malnütrisyon görülmektedir. Boy uzunluğuna göre vücut ağırlığında düşüklük varsa *akut malnütrisyon*, yaşa göre boy uzunluğunda düşüklük varsa *kronik malnütrisyon* düşünülmelidir. Uzun dönemde yetersiz beslenen çocuklarda büyümede aksaklıklar görülmektedir (21).

Malnütrisyon; besin alımındaki azlık, malabsorbsiyon, kusma ve diyareye bağlı olarak gelişebilir. Obez hastalarda, kemik iliği naklinde toksisite artmakta ve sağ kalım azalmaktadır (22).

2.2.2. Anoreksi

Anoreksi; artmış enerji gereksinimine rağmen yeterli enerji alımının sağlanamaması olarak tanımlanabilir. Besin alımında azalma doğrudan hastalığa bağlı olabileceği gibi hastalığın tedavisinin bir sonucu olarak da görülebilir. Yüksek doz kemoterapi uygulamalarında hastaların % 18-60'ında 3. ve 4. dereceden mukozit, %25'inde diyare ve %10'unda kabızlığa rastlanmaktadır (12). Hastalığın tedavisi sırasında ortaya çıkan tad değişikliği, bulantı, kusma, diyare, mukozit, psikolojik değişiklikler ve depresyon anoreksiye neden olabilir (23).

Kemoterapi alan hastalarda tad duyusu değişir. “Tatlı” tad eşiği yükselir, “Acı” tad eşiği düşer. Tad değişikliği yanında koku duyusu da değişebilir. Baş-boyun radyoterapisi alan hastalarda tükürük üretiminin azalması (xerestomi) ve kıvamının koyulaşmasına bağlı olarak besinlerin yutulması güçleşmektedir. Kanserli hastada salınan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekroziz faktör alfa (TNF- α) olarak da bilinen kaşektinin, kaşeksi oluşumundaki rolü bilinmektedir. IL-1 bilinen en güçlü anorektik ajanlardandır.

TNF; vücut ağırlığı kaybının ana mediatörü olarak bilinmekte, ayrıca lipoprotein lipaz enzimini inhibe ederek hiperlipidemiye neden olmaktadır (23). Anoreksili kanser hastalarında albümin ve serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Plazma albümin düzeyinin azalması sonucu plazma serbest triptofan düzeyi artmaktadır. İlişkili olarak beyin triptofan düzeyindeki bu artış kanser kaşeksisi gelişiminde rol oynar. Ayrıca hastalarda triptofanın albümini bağlama kapasitesinin azalması sonucu anoreksi gelişir, serebral serotonin üretimi artar (24). Pediatrik onkoloji hastalarında kaşeksi gelişimine neden olan etmenler Tablo 2'de görülmektedir (25).

Tablo 2. Kanserli çocuk hastalarda kaşeksi gelişimine neden olan etmenler

- Mukozit nedeniyle besin alımının azalması
 - Anoreksi ve tad değişiklikleri
 - Bulantı ve kusma
 - Kemoterapiye bağlı olarak besin emiliminin azalması
 - Nefropati
 - Steroidin indüklediği diyabet
 - Metabolik harcamanın artması
 - Endojen sitokin üretimi örneğin; TNF, IL1, IL2 ve γ -interferon
 - Hepatotoksisite
 - CHO, protein ve yağ metabolizmasının değişmesi
 - Depresyon, kemoterapi öncesi kusmalar
-

Kaşeksinin klinik bulguları Tablo 3’de görülmektedir (25).

Tablo 3. Kaşeksinin klinik bulguları

- Aşırı zayıflık
 - Anoreksi (besin alımının azalması)
 - Asteni
 - Anemi
 - Hipoalbüminemi
 - Hipoglisemi
 - Laktik asidoz
 - Hiperlipidemi
 - Bozulmuş karaciğer işlevleri
 - Glikoz intoleransı
 - Artmış glikoneogenezis
 - İskelet kas atrofisi
 - İç organlarda atrofi veya hipertrofi
 - Anerji
-

2.2.3. Artan enerji ihtiyacı

Kanser hastalarındaki enerji metabolizması kanser hücrelerindeki hatalı regülasyonla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, tümörün glikoz tüketim miktarının insan beyninin tükettiği glikoz miktarına eşdeğer olduğu rapor edilmiştir.

Tümör kendi metabolik aktivitesi için bireyin günlük enerji alımının % 15–30 kadarını kullanmaktadır. Tümör hücreleri tarafından glikoz ve aminoasit tüketimi, konakçıya substrat üretimi ve toksik ürünlerin metabolizması konusunda büyük bir metabolik yük getirmektedir. Hastanın oral alımı tümörün getirdiği artan metabolik yükü karşılayamadığında gelişen patolojik metabolik olaylar sonucu malnütrisyon tablosu ortaya çıkmaktadır (26).

2.2.4. Anormal metabolizma

Yapılan bir çalışmada yeni tanı ALL' li çocukların uyuduktan 5 dakika sonra bazal metabolizma hızları (BMH) ölçülmüş, kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve BMH'lerinin kontrol grubundaki hastalardan %50 daha fazla olduğu gözlenmiştir (23,27). Tablo 4'de kanser kaşeksisinde sitokinlerin lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasına üzerine etkileri gösterilmiştir.

Tablo 4. Kanser kaşeksisinde sitokinlerin lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasına etkileri

	Protein		Karbonhidrat		Lipid
TNFα	kaslarda proteolizis	↑	glükogenolizis	↑	lipogenezis ↓
	Protein oksidasyonu	↑	glükojen sentezi	↑	yağ dokusunda LPL ↓
	Hepatik protein sentezi	↑	glükoneogenezis	↑	
			glükozun açığa çıkışı	↑	
			laktad üretimi	↑	
IL-1	Hepatik protein sentezi	↑	glükoneogenezis	↑	lipoliz ↑
			glükozun açığa çıkışı	↑	LPL sentezi ↓
					yağ asit sentezi ↑
IL-6	Hepatik protein sentezi	↑			lipolisiz ↑
					yağ asit sentezi ↑
IFN-γ					lipolisiz ↑
					lipogenezis ↓

2.2.4.1. Karbonhidrat metabolizması

Kanserli hastalarda glükoneogenezis artışıyla birlikte laktattan anaerobik metabolizma artmıştır. Kanserli hastalarda artmış katekolamin, kortikosteroid ve glukagon sekresyonu hiperglisemiye neden olmaktadır. Aşırı kaşektik hastalarda ise karbonhidrat kaynaklarının azalması hipoglisemiye neden olur. Artmış glükoz değışimi ve Kori siklus aktivitesi vücut ağırlığı kaybıyla ilişkilidir ve metabolik hızı artırır. Tedavi edilen pediatrik kanserli hastalarda karbonhidrat metabolizması ile ilgili iki genel durum; glükoz intoleransı ve insülin rezistansıdır (25). Tablo 5’de kanserli hastalarda karbonhidrat metabolizmasında görülen başlıca metabolik bozukluklar gösterilmiştir (28).

Tablo 5. Karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler

-
- Glikoz intoleransı
 - Hipoglisemi
 - İnsülin rezistansı
 - Glikoz klirensinin gecikmesi
 - Anormal insülin sekresyonu
 - Glikoz üretiminin artması
 - Glikoz turnover 'unun artması
 - Glukoneogenezisin artması
 - Kori siklusunun artması
-

2.2.4.2. Lipit metabolizması

Hiperlipidemi ve lipid kaynaklarının azalması, kanserli hastalarda yağ metabolizması ile ilgili esas anormalliklerdir (25). Hiperlipidemi immunosupresyona yol açabilir ve özellikle monosit ve makrofajlar TNF, IL-1, IL-6 ve IFN- γ üretimini artırarak metabolizmayı etkiler, protein ve albümin sentezi azalır (29). Kanser hastalarında lipoprotein lipaz(LPL) enzimi baskılanmıştır. Tümör nekrozis faktör alfa, lipoprotein lipaz enzimini inhibe ederek hipertrigliseridemiye neden olur (29). Tablo 6'da kanserli hastalarda lipid metabolizmasında görülen başlıca metabolik bozukluklar gösterilmiştir (28).

Tablo 6. Lipid metabolizmasındaki bozukluklar

Vücut yağının azalması
Total lipitlerde azalma
Lipolizisin artması
Lipogenezisin azalması
Hiperlipidemi
Serbest yağ asitleri (FFA) artışı
Gliserol turnoverının hızlanması
FFA oksidasyonunun baskılanarak glikozun tüketilmesi
Serum LPL aktivitesinin azalması

2.2.4.3. Protein metabolizması

Kanserli hastalarda protein metabolizmasında gözlenen değişiklikler; protein dönüşümünün artması, iskelet kas protein sentezinin azalması ve bununla ilişkili ribonükleik asit (RNA) içeriklerinin azalması, nitrojen depolarının tükenmesi ve plazma aminoasitlerinde oluşan değişikliklerdir (30,31). Klinik belirtiler iskelet kası atrofisi ve miyopati, visseral organ atrofisi, hipoalbüminemi ve anerjiyi içerir (32). Tablo 7’de kanser hastalarında protein metabolizmasında görülen başlıca metabolik bozukluklar gösterilmiştir (28).

Tablo 7. Protein metabolizmasındaki değişiklikler

-
- Vücut protein kullanımının artması
 - Karaciğerde protein sentez hızının artması
 - Kas sentez hızlarının artması
 - Kastaki C-lösin birleşiminin azalması
 - Hepatik protein sentezinin artması
 - Kas protein yıkımının artması
 - Plazmada dallı zincirli aminoasitlerin azalması
-

2.3. BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Beslenme durumunu değerlendirmede amaç;

1. Tedavinin beslenme üzerindeki etkilerini belirleyip olumsuz etkilerini azaltmak ve tedavinin etkinliğini artırmak,
2. Beslenme desteğine gereksinimi olan hastaları belirleyip gerekli desteği zamanında vermek,
3. Tedaviyle birlikte vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikleri belirlemek.

Beslenme durumunun saptanmasında; beslenme öyküsünün ve antropometrik ölçümlerin alınması, fizik muayenenin yapılması ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (6). Beslenme öyküsü alırken; günlük besin alımına, özel besin reddi veya intoleransına, son dönemdeki vücut ağırlığı değişikliklerine, tad değişikliklerine, konstipasyon veya diyareye, yemek saatlerini etkileyen tedavi saatlerine, iştah ve gastrointestinal sisteme etki eden ilaç alımlarına özellikle dikkat edilmelidir (33). Hastaların izlemleri sırasında, vücut ağırlıkları kaydedilmelidir. Vücut ağırlığı kaybı %5'den fazla olan hastalarda daha ayrıntılı araştırma gerekir (28).

Akut lenfoblastik lösemili çocukların tedavisi planlanırken beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve erken beslenme desteği oldukça önemlidir. Tanı öncesi malnütrisyon tedaviye toleransı olumsuz etkiler (34). Biyokimyasal parametreler arasında en sık kullanılan albümin düzeyidir. Boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı oranı azalmış olsa bile serum albümin düzeyi bütün çocuklarda aynıdır. Serum albümin düzeyi aktif hastalık grubundaki hastalarda remisyondaki gruba göre daha düşüktür (35). Vücut protein durumunu gösteren en iyi belirteç *prealbümindir* (8).

2.3.1. Antropometrik ölçümler

Antropometrik ölçümler içinde boy uzunluğu, vücut ağırlığı, BKİ, orta kol çevresi (MUAC), orta kol kas alanı, triceps, subscapular deri kıvrım kalınlıkları ölçümleri sayılabilir. Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ırka bağlı olarak değişiklik göstereceği için gelişmekte olan ülkelerde orta kol çevre ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Onkolojik hastalar, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında yaşa göre boy uzunluğu ve boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı normaldir, ancak MUAC ve triceps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) daha düşüktür. Hastaların % 20'sinde MUAC %5 persentilin altındadır. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında kanserli çocukların %23'ünde TDKK, 2 SD'nin altında olanlar daha fazladır. Beslenme desteği tedaviye ek olarak özel bir rol oynar. Tedaviye toleransı artırır, komplikasyonların hızını ve morbiditeyi azaltır (36).

Yaşa göre vücut ağırlığı: Beslenme durumunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Beslenme açısından vücut ağırlığı; kas kütlesi, yağ dokusu ve visseral protein bölümlerinden oluşmuş kabul edilir. Beslenmedeki akut değişiklikleri gösterir.

Vücut ağırlığının yaşa göre normal değerinin % 80'inin altında olması belirgin beslenme bozukluğunun göstergesidir (37).

Yaşa göre boy uzunluğu: Kronik beslenme yetersizliğinde boy uzaması yavaşlar. Vücut ağırlığı ölçümleri ile birlikte değerlendirildiğinde basit ve değerli bir ölçümdür (37).

Boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı (rölatif tartı): Rölatif tartı (RT) bütün yaş gruplarında kullanılan değerli bir yöntemdir. Çocuğun ağırlığı ideal vücut ağırlığı ile karşılaştırılır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy uzunluğu ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy ve yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boy uzunluğunun 50. percentilde olduğu yaşın 50. percentildeki ağırlığı, çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması RT'yi vermektedir. Malnütrisyonlu hastalarda RT % 80'nin altındadır (37).

Beden kitle indeksi: Vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilir.

[Vücut ağırlığı(kg)/boy uzunluğu²(m)] formülüyle hesaplanır. Yaşa göre 5. percentilin altındaki değer zayıflık, 85 ile 95. percentilin arasında olanlar fazla vücut kilolu, 95. percentilin üzerinde olanlar obez olarak kabul edilir (37).

Z-Skoru: Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Bireyin boy uzunluğu için Z-skoru aşağıdaki şekilde hesaplanabilir. Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta Z-skoru sıfırdır. +2 SD ve -2SD arası değerler normal üst ve alt sınırlar olarak kabul edilir (38).

Orta kol çevresi: Sık kullanılan ve güvenilir parametrelerdendir. Vücut kas kütlelerinin değerlendirilmesini sağlar (37).

Triceps deri kıvrım kalınlığı: Açlık sırasında ilk enerji kaynağı olarak yağ dokusu kullanılır ve vücut ağırlığında azalma olur. Triceps deri kıvrım kalınlığı vücut yağ kütlesi hakkında bilgi verir (37).

2.3.2. Laboratuvar bulguları

Plazma proteinleri

Vücuttaki visseral protein bölümlerini oluşturur. Plazma proteinlerinin dolaşımdaki düzeyi; sentez hızına, dağılımına ve katabolizmanın hızına bağlıdır. Protein durumunu değerlendirmek için en çok, albümin, transferrin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein (RBP) ve fibronektin değerleri kullanılır. Bu değerlere bakılarak beslenme durumunun değerlendirilmesi de yapılabilir. Tablo 8’ de plazma proteinlerinin yarılanma ömürleri ve normal aralıkları verilmiştir (28).

Tablo 8. Plazma proteinleri

Protein	Yarılanma ömrü	Normal	Hafif	Orta	Ağır
Albümin (g/dL)	20 gün	3.5-6	2.8-3.4	2.1-2.7	< 2.1
Transferin(mg/dL)	8-9 gün	200-300	150-200	100-149	< 100
Prealbümin(mg/dL)	2 gün	15-40	10-15	5-10	< 5
RBP(mg/dL)	12 saat	2.7-7.6	-----	-----	-----

Albümin

Karaciğer tarafından sentezlenen (120-270 mg/kg/gün) majör proteindir ve yarılanma ömrü 16-20 gün arasındadır. Dolaşımdaki toplam proteinin % 40’ını oluşturur. En önemli işlevi plazma onkotik basıncını oluşturmak ve diğer maddelerin transportunu sağlamaktır. Serumda 3,5 g/dl’nin altındaki konsantrasyonlar protein yetersizliğini düşündürür. Serum albümin düzeyi, kronik malnütrisyonun belirlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla kullanılan en yaygın göstergedir. Karaciğerde albümin düzeyini etkileyen çeşitli etmenler vardır. Enfeksiyon ve enflamasyon albümin sentezini inhibe ederken, travma sentezi artırmaktadır. Ancak travmada da metabolizmadaki artış nedeniyle albümin düzeyi düşmektedir.

Albümin önce ekstravasküler havuzdan salınır ve bir süre için serum konsantrasyonu sabit kalır. Ayrıca yarılanma ömrünün uzun oluşu bu sürenin daha da uzamasına neden olur. Sonuçta beslenme durumundaki akut değişikliklerin belirlenmesinde albümin ölçümü yetersiz kalmaktadır (39).

Transferrin

Karaciğer tarafından sentezlenen bir β globindir. Plazmada demirin transportunu sağlar. Yarılanma ömrü 8-10 gündür, 200 mg/dl'nin altındaki değerler protein yetersizliğini gösterir. Yarılanma ömrünün albüminden daha kısa oluşu, beslenme durumundaki değişiklikleri çok daha erken yansıtacağını düşündürse de, klinik çalışmalarda aralarında anlamlı bir fark belirlenememiştir. Ancak beslenme desteğinin izlenmesi sırasında serum transferrin düzeyinin bir haftada normale ulaşabilmesi albümine göre bir avantaj sağlamaktadır (39,40).

Prealbümin

Tiroksin bağlayıcı prealbümin, tiroksinin plazmadaki transportunda önemli bir rol oynar. Ayrıca RBP ile birlikte A vitamini transportuna da yardımcı olur. Serum yarılanma ömrü 2-3 gündür. 3-4 gün devam eden akut bir açlıkta plazma prealbümin düzeyi fark edilir düzeyde düşüş gösterir. Albümine göre plazmada değişiklikler çok daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Yeterli beslenme sağlanması durumunda 3 gün içinde normal değerine ulaşmaktadır. Vücut protein durumunu gösteren en iyi belirteci prealbümindir (8,39).

İmmünolojik Fonksiyonlar

Malnütrisyon tüm organ ve sistemleri etkilediği gibi immün sistemi de olumsuz etkiler ve immün sistem yetersizliği oluşturur. Hücresel immünitedeki bozulma humoral immünitedeki bozulmaya göre çok daha erken ve belirgindir. Timus atrofisi, dalakta küçülme ve lenfoid doku gelişiminde yavaşlama olur. Lenfosit sayısı ve T hücre oranı azalırken, afonksiyonel hücreler artar. Mitojenlere karşı lenfosit cevabı azalır ve cilt testleri enerji reaksiyonu gösterir.

Buna karşın hümmoral immünite ile ilgili testler genellikle normaldir. Malnütrisyon immün sistemi olumsuz etkilediğinden, immünolojik durumu ortaya koyabilen testler nütrisyon durumu hakkında bilgi verebilir. Nütrisyon durumunu belirlemek için total lenfosit sayısı ile deri hipersensitivite testleri en çok kullanılan testlerdir.

2.4. EİKOSAPENTAENOİK ASİT

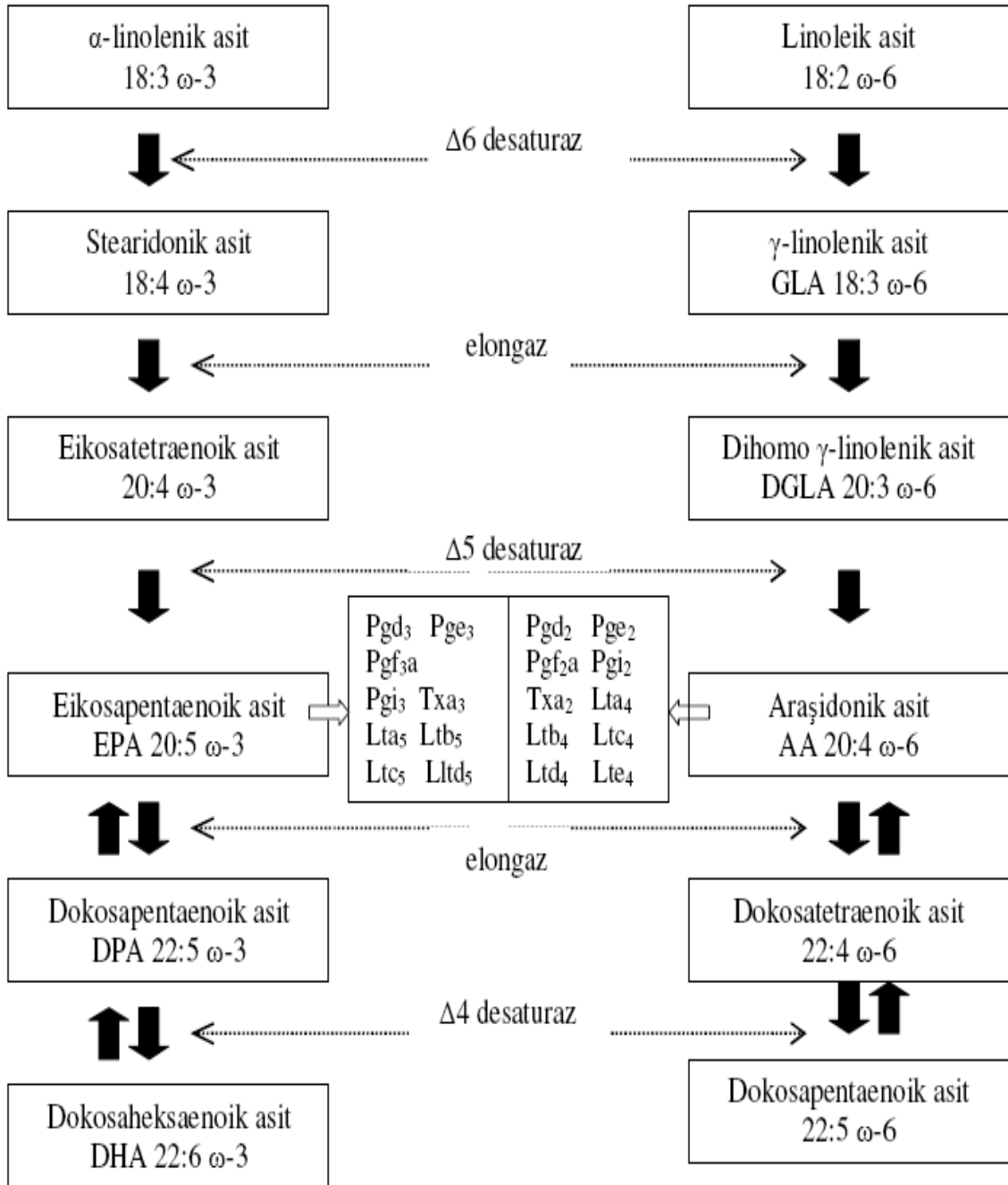
Omega-3 yağ asitlerinden, EPA (20:5) ve DHA (22:6), besin zinciri yoluyla deniz ürünlerinde birikmektedir. Bu yağ asitleri ilk olarak deniz algleri tarafından sentezlenir, daha sonra plankton ve diğer küçük deniz hayvanları tarafından tüketilerek besin zincirine katılmış olur (41).

Omega-3 özellikle, miyokard, retina, beyin ve spermatozoada bol miktarda bulunurlar ve bu dokuların gelişmesi, doğru ve tam çalışması ve düzenleyicisi oldukları birçok fizyolojik sürecin işlenmesi için elzemdirler. Genel olarak omega-3 yağ asitleri bu işlevlerine bağlı olarak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları, romatoid artrit, kanser, astım, alzheimer, gibi birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde; ayrıca bebeklerde retina ve beyin gelişiminde etkin rol oynamaktadırlar (42). Diyetteki yağ türü ve miktarı, sitokin biyolojisini etkilediğinden inflamatuvar kaynaklı hastalıkların seyrinde oldukça önemlidir. Bunun temel nedeni diyet yağının (dolayısıyla yağ asitlerinin) hücre membranında bulunan yağ asitlerinin örüntüsünü etkilemesidir (43).

Omega-6 yağ asitlerinden araşidonik asit(AA) ve omega-3 yağ asitlerinden EPA biyolojik olarak yüksek oranda aktif eikosanoidlerin sentezinin prekürsörleri olarak inflamatuvar reaksiyonları, immünolojik direnci, kardiyovasküler hastalıkları, yağ metabolizması bozukluklarını, trombotik süreçleri ve neoplastik hastalıkları etkiler. Araşidonik asit ve EPA, hücre membranlarındaki fosfolipidlerden fosfolipaz A2 aracılığı ile salınmaktadır. Araşidonik asit ve EPA arasındaki tek fark bir çift bağ olduğu için, her iki yağ asidi de aynı enzim sistemleri tarafından metabolizasyon açısından yarış halindedir ve kendilerine özgü özellikler yoluyla birbirlerinin yerine geçebilirler.

Bu yağ asitleri, söz konusu hücrenin (örneğin trombositler, endotel hücreleri, lökositler vb.) enzim modeline bağlı olarak siklooksijenaz enzimi tarafından prostoglandinlerin, prostosiklinlerin ve tromboksanların oluşturulduğu endoperoksitlere dönüştürülür.

Lipoksijenaz enzimi ilk aşama olarak hidroperoksitleri meydana getirir, bunlar da sonuç olarak lökotrienleri oluşturur (43). Şekil 2’de ise esansiyel yağ asitlerinin üretimi ve eikosanoid metabolizması görülmektedir.



Şekil 2. Esansiyel yağ asidi üretimi ve eikosanoid metabolizması

2.4.1. Kanser kaşeksisi üzerine etkisi

Eikosapentaenoik asit ve DHA 'dan oluşan bu yağların kanserde kullanımının; tümör büyümesini azalttığı, metastaz gelişimini ve kaşeksiyi önlediği, birçok kemoterapatik ajanın yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kanserli olgularda artmış vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) ve neovaskülogenezisin kötü prognoz göstergesi olduğu, poliansatüre yağ asitleri(PUFA)'nin VEGF salınımını önleyerek etkilerini gösterdiği ileri sürülmektedir (44).

Kanser kaşeksisinin patogeneğinde proinflamatuvar sitokinlerin artması, proteolitik yolların aktivasyonu ile birlikte akut faz reaktanlarının artışı gelir. Eikosapentaenoik asit bu yolların hepsinde karşıt mekanizma ile çalışır. Çeşitli kanserlerde EPA içeren enteral beslenme ürünleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. İleri evre pankreatik kanserli hastalarda EPA içeren beslenme ürünleri sonrası akut faz reaktanlarında azalma, metabolik parametrelerde düzelleme ve yağsız vücut kitlesinde artışlar gözlemlenmiştir. Eikosapentaenoik asit alan pankreas kanserli olgularda iştah ve performanslarında artışlar görülmüştür (45).

Gastrointestinal malignitesi olan hastalar üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda; operasyon öncesi EPA ile beslenen hastalarda hastanede kalış süresi, operasyon sonrası komplikasyonlar azalmakta, immün sistem gelişmekte ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri azalmaktadır. Omega-3 yağ asitleri postoperatif enfeksiyon sıklığını azaltmakta ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını geliştirmektedir. Eikosapentaenoik asitin immün sistem üzerine olumlu etkileri ve postoperatif enfeksiyon sıklığında azaltması perioperatif immünonutrisyon olarak kullanımı teşvik etmektedir (45).

2.4.2. Tümör büyümesi üzerine etkisi

Kanserli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda EPA ile beslenme sonrası tümör büyümesinin durduğu ve kanserli hücrelerin bölünmesinin yavaşladığı gösterilmiştir. Eikosapentaenoik asitin antiproliferatif etki mekanizması;

- Bcl-2 gen ekspresyonunun azalması ile apoptozis,
- Kanser hücrelerinin farklılaşmasında artma,
- AP-1 ve RAS onkogen ekspresyonunda azalma,
- COX-2 ekspresyonunun azalması ve proinflatuar sitokinlerin üretiminin azaltılması.
-

Eikosapentaenoik asitin yine VEGF'nin ligand ve reseptörünün sayısını, tümöre gelen kan akımını azaltarak tümör büyümesi engellediği gösterilmiştir (45).

2.4.3. İmmün sistem üzerine etkisi

Pek çok klinik ve deneysel çalışmada farklı hastalık gruplarında omega-3 yağ asitlerinin immünomodülatör etkileri ve terapötik faydaları gösterilmiştir. Furukawa ve arkadaşları özefagus rezeksiyonu yapılmış hastalara; soya yağı ve EPA'nın enteral veya parenteral yolla verilmesinden sonra serum IL-6 düzeyinin düştüğünü, lenfosit proliferasyonu ve doğal öldürücü hücre aktivitesinin iyileştiğini rapor etmişlerdir (46).

Tashiro ve arkadaşları (47) yanıklı ratlarda omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin immün fonksiyonlara etkisine bakmışlardır. Omega-3 infüzyonunun serum TNF- α , IL-10 düzeyini düşürdüğünü ve nitrojen tutulumunun arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, omega-3 infüzyonu sonucunda deri hipersensitivitesinin de iyileştiğini rapor etmişlerdir.

Morlion ve arkadaşları (48) postoperatif hastalarda beş gün süreyle verilen parenteral balıkyağının, granülositlerdeki LTB5/LTB4 oranının birkaç kat arttığını ve lökositler üzerinde immünomodülatör etki yaptığını belirtmişlerdir.

Yapılan bir başka prospektif randomize araştırmada, omega-3 yağ asitlerinin cerrahi hastaların immün sistemi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu araştırmadaki parenteral uygulamada yağ içeriği ya %17 balıkyağı ile %83 soya yağı kombinasyonundan, ya da sadece soya yağından oluşmuştur. Dozaj beş gün süreyle günde 1,2 g/kg yağ olarak hesaplanmıştır. Balıkyağı ile desteklenen grupta periferik lenfositlerde, lenfosit fonksiyonlarda anlamlı bir artma saptanmıştır. Çalışma grubunda ayrıca postoperatif enfeksiyon insidansında bir azalma ve hastanede kalma süresinde bir kısalma da saptanmıştır (49).

2.4.4. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Ateroskleroz, endotel hasarına cevap olarak gelişen ve damar duvarında mononükleer hücre infiltrasyonu ile giden inflamatuvar bir süreçtir. Eikosapentaenoik asitin kardiyoprotektif etkisi antienflamatuvar ve plateletler üzerine antiagregatuvar etkisiyle açıklanabilir. Maymun ve domuzlarda yapılan çalışmalarda aterojenik diyetle beslenen hayvanlarda balık yağının aterosklerozun histolojik progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Prospektif birçok klinik araştırma göstermiştir ki omega-3 yağ asitlerinin plateletler üzerine etki ederek ADP ye bağlı trombosit agregasyonunun azalmasına ve kanama zamanının uzamasına neden olmaktadır (45).

Omega-3 yağ asitleri ile beslenmenin kalp etkileri genel olarak; anti-aterotrombojenik, anti-aritmik ve anti-hipertansif olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu yağ asitlerinin tüketiminin IL-1, IL-2, IL-4, TNF veya bakteriyel endotoksinlere bağlı endotelden kaynaklanan VCAM-1, E-selektin, ICAM-1, IL-6 ve IL-8 gibi ajanları azaltarak kalbi etkiledikleri gösterilmiştir (50). Bu yararlarına karşın omega-3 yağ asitlerinin ICD takılmış vakalarda ventriküler aritmilerin oluşumunu artırmaya eğilimli oldukları fikri ileri sürülmüş, ancak ICD takılmış olgularda yapılan çalışmalarda n-3 PUFA 'nın mortaliteyi artırmadıkları saptanmıştır. Ayrıca miyokardiyal iskemi-reperfüzyonlarında Na/H değişiminin aritmiyi, hücre hasarını ve ölümünü uyardığı belirtilmektedir. Bu değişimin engellenmesinin iskemi-reperfüzyon sonrası aritmi insidansını ve hücre ölümünü azaltacağı ileri sürülmüş ve omega-3 verilerek yapılan çalışmada ise sarkolemmal Na/H değişiminin fizyolojik olarak engellediği saptanmıştır (51).

2.5. GHRELİN

2.5.1. Yapısı, salınımı ve etkileri

Ghreltin, ilk kez 1999 yılında, Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak farelerin midelerinde gösterilmiştir. Ghreltin, primer olarak midede sentezlenmekle birlikte az miktarda barsak, böbrek, plasenta, hipofiz ve hipotalamusta da sentezlenen, iştah ve yiyecek alımını düzenleyen mekanizmada anahtar rol oynayan peptid yapılı bir hormondur (52).

İnsanda ghrelin geni üçüncü kromozomda (3p25–26) saptanmıştır. İnsanda ghrelinin prekürsörü pre-pro-ghrelindir ve bu molekül 117 aminoasit içerir. Pre-pro-ghrelin sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona (parçalanma ve açılasyon) uğrar ve etkin yapı olarak 28 aminoasitten oluşan ghrelin meydana gelir. Moleküler ağırlığı ise 3314 daltondur (53).

Ghrelinin metabolik etkileri, genelde leptinin etkilerine zıt olup iştah artırıcı etki gösterir. Karbonhidrat kullanımını artırırken yağ kullanımını azalttığı, bu nedenle pozitif enerji dengesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (54).

Dolaşımdaki ghrelin seviyesi, primer olarak enerji dengesinden etkilenir. Ghrelin iştah artırıcı bir hormondur ve kan seviyesi yemekten iki saat önce yaklaşık iki kat artar ve yemekten doksan dakika sonra en düşük düzeye iner (55). Bu bulgu ghrelinin açlık hissini yanı sıra yeme dürtüsünü uyaran temel hormonlardan biri olduğunu düşündürmektedir. Ghrelin seviyesinin yemekten sonra azalmasında hiperglisemi ve insülin artışının rolü olduğu öne sürülmüştür (56). İnsanlarda ghrelin seviyesi, sabah en yüksek geceleri en düşük olan bir diurnal değişim gösterir (55). Ghrelinin plazma ömrü yaklaşık otuz dakikadır.

Ghrelin, BH salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen agonistidir ve hem insanlarda hem de hayvanlarda BH salınımını hipotalamustaki tip1 A reseptörlere etki ederek artırır. Ancak ghrelinin oreksijenik etkisi, BH üzerine olan etkisinden bağımsızdır (55). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) seviyesini artırırken somatostatin seviyesini azaltmaktadır.

2.5.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Ghrelinin etkisini büyük ölçüde hipotalamustaki arkuat nükleus(AN)'da, iştah artırıcı moleküller olan NPY ve AgRP ekspresyonunu artırarak gösterdiği bilinmektedir (55).

İnsanlara ve ratlara periferal ghrelin verildiğinde, kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (55). Bu kilo artışında artmış yiyecek alımı ve yağ depolanmasının yanı sıra enerji sarfiyatının azaltılmasının da etkili olduğu düşünülmektedir. Açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda ghrelin seviyesi artar (55).

Leptinin aksine obez insanlarda ghrelin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Obezlerde aşırı beslenme alışkanlığı ile kompensatuvar yanıt olarak ghrelin düzeylerinin düştüğü ve obezlerde ghrelin seviyelerinin azalmasının, artmış insülin veya leptin düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (57). Yani insülin ve leptin düzeyleri ile açlık plazma ghrelin düzeylerinin genelde negatif bir ilişkiye sahip oldukları, açlık plazma ghrelin düzeyinin vücut yağ kitlesi ile negatif ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (57). Bu bulgular beslenme dengesinde leptin ve insülinin ghrelin üzerine düzenleyici etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.3. Ghrelin salınımı ve kanser arasındaki ilişki

Ghrelin neoplastik hücrelerin büyümesine etki edebilmektedir. İnsanlar üzerindeki çalışmalarda, tümoral doku kesitlerinde GHR proteini ekspresyonunun tümör dokusuna komşu meme dokusuna göre artmış olduğu bulunmuştur. Bazı meme kanserli dokularda ghrelin bağlanma alanları gösterilmiş ve meme kanserli hastalarda eksojen ghrelin uygulamasının büyümei inhibe ettiği gösterilmiştir (58).

Prostat bezi normal gelişimi ve fonksiyonları için GH ve IGF'leri de kapsayan çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Ghrelin, GHS-R ve ilişkili olduğu sinyal iletim sistemlerinin aktivasyonu ile, prostatik hücre çoğalmasına katkıda bulunur (59). Ghrelin hipofiz ve ACTH salgılayan tümörleri de içeren diğer nöroendokrin tümörlerde gösterilmiştir. Adenomatöz insan hipofiz dokusunda gösterilmesi ile burada GH salınımında düzenleyici görevinin olabileceği söylenmiştir.

Gastrik karsinoidli hastalarda da ghrelin üretildiğinden dolayı, ghrelin düzeyi gastrointestinal tümör tanısında faydalı olabilir (60). Neoplazi durumunda anti-proliferatif etkisinin olduğu da belirtilmiştir (61).

2.6. ADİPONEKTİN

2.6.1. Yapısı, salınımı ve etkileri

Adiponektin, yağ dokudan bol miktarda salınan, enerji dengesini düzenleyen, glikoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynayan kompleman benzeri bir proteindir(55). Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alır. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 μ /ml arasında değişir. İkiyüzkırkdört aminoasitten oluşan bir salgı proteinidir (62).

Adiponektinin, leptin ile birlikte enerji dengesinin düzenlenmesine karıştığı bildirilmiştir. Genel anlamda anoreksijenik bir moleküldür. Adiponektinin güçlü bir insülin duyarlılık artırıcı ve glikoz metabolizmasını artırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (63). Adiponektin verilmesi, obezite ve insülin direnci olan hayvan modellerinde insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir. Hipoadiponektineminin, insanlarda ilerleyen dönemlerde diyabet gelişimi için bir belirteç olduğu ve bunun obezite ile ilişkili olarak artan kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir (63,62). İnsülin direncinin, hayvan modellerinde leptin ve adiponektin kombinasyonu ile tedavi edildiğinde tama yakın düzelme olduğu, tek başına leptin veya adiponektin kullanılırsa kısmi düzelme olduğu bildirilmiştir.

Adiponektin gen ekspresyonu, beta adrenerjik agonistler, glukokortikoidler, androjenler, insülin, TNF- α ve cAMP tarafından azaltılır. Plazma adiponektin seviyesi, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, karbonhidrattan zengin diyet ile azalma gösterirken, kilo kaybı, anoreksi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, yağdan zengin diyet ve bazı ilaçlar (Tiazolidindionlar, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri) tarafından artırılır (64).

2.6.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Dolaşımdaki adiponektin seviyesi, adipozite ile ters orantılıdır. Plazma düzeyi obezite, tip 2 diyabet ve insülin direncinde azalır ve obez kişilerde kilo kaybı oldukça artar (65).

Adinopektin yiyecek kısıtlamasından sonra artar. Adiponektin ile tedavi, yağ asidi oksidasyonu ve oksijen tüketimini artırmak yoluyla vücut ağırlığını azaltabilir (55).

Obez ve fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin BKİ, açlık plazma glikozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glikoz tolerans testindeki glikoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (65). Yapılan bir çalışmada toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesinin sırasıyla %42 ve %65 arttığı gösterilmiştir (66).

2.6.3. Adiponektin salınımı ve kanser arasındaki ilişki

Obeziteyle ilişkili bazı kanser türlerinde yapılan araştırmalarda serum adiponektin düzeyleri ve adiponektinin tümör gelişimindeki rolü değerlendirilmiştir (65).

Adiponektinin meme kanseri üzerindeki *invivo* ve *invitro* etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada adiponektinin iki tipik insan meme kanseri hücresinin (MDA-MB-231 ve T47D) çoğalmasını azalttığı, bu hücrelerde mitozun G(0)-G(1) fazında hücre siklusunun ilerlemesine engel olduğu ve apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar dişi farelere rekombinant adiponektin verdiklerinde MDA-MB-231 hücrelerinin tümörögenезisinin azaldığını saptamışlardır (65). Birkaç çalışmada ise düşük serum adiponektin düzeylerinin artmış meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Endometrium kanseri gelişiminde adiponektinin rolünün araştırıldığı bir çalışmada Adiponektinin HEC-1-A ve RL95-2 isimli iki endometrium kanser hücresi üzerinde hücre siklus duraklaması ve apoptozisi indükleyerek direkt antiproliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (67). Barret adenokarsinomlu hastaların biyopsi örneklerinde *invitro* olarak yapılan bir çalışmada adiponektinin apoptozisi arttırdığı, Barret mukozasında adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı, bu nedenlerle adiponektinin barret adenokarsinomunun karsinogenезinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (68).

Renal hücreli karsinomu olan hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalarda sağlıklı bireylere göre serum adiponektin düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve kronik myeloproliferatif hastalıklı (KMPH) olguların sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada KLL ve KMPH'de serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Bu araştırmacılar adiponektin düzeylerindeki bu azalmaya myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarda arttığı bilinen proinflamatuvar sitokinlerin sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar interferon tedavisi uygulanan KMPH'li olguların serum adiponektin düzeylerinin, tedavi görmeyen KMPH'li olgulara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (69).

2.6.4. Eikosapentaenoik asit kullanımının adiponektin düzeyleri üzerine etkisi

Keiko Kondo ve arkadaşlarının (70) yaptığı bir çalışmada 8 hafta boyunca artan düzeylerde balık yağı verilen genç. obez olmayan Japonların; serum adiponektin düzeylerinde artış olduğu ve bu çalışmada balık yağı alan hastalar arasından bayanlarda erkeklere göre daha yüksek adiponektin düzeyleri gözlenmiş ve bunun testosteronun inhibitör etkisinden dolayı olabileceği ileri sürülmüştür. Serum adiponektin düzeylerindeki artışın omega-3 yağ asitlerinin konsantrasyonunun artışından çok omega-6 yağ asitlerinin konsantrasyonunun artışı ile daha korele olduğu görülmüş. Sonuç olarak genç, obez olmayan Japon bayanlarda artan serum adiponektin düzeyleri ile omega-3 yağ asit alımı arasında korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

2.7. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA

2.7.1. Yapısı, salınımı ve etkileri

Tümör nekrozis faktör alfa enflamasyonun temel aracısıdır. Dokuların yıkım ve tamirinde (doku şekillenmesi) etkilidir. Enflamasyon bölgesindeki hastalıklı hücrelerin ölümünün uyarılması sırasında TNF fibroblast büyümesini uyarır. Kan damarlarını tahrip edebilir ama aynı zamanda anjiyogenik faktörleri uyarır. Aynı şekilde malign dokularda bulunan yüksek miktardaki TNF selektif olarak tümör kan damarlarını tahrip eder. Fakat bu sitokin uzun süreli üretildiğinde, endojen tümör destekleyicisi gibi davranabilir, tümör büyümesi ve yayılımı için gerekli doku şekillenmesine ve stromal gelişimine katkıda bulunabilir (71).

Tümör nekrozis faktör alfa; insan ovaryan, meme, prostat, mesane ve kolorektal kanser, lenfomalar ve lösemilerde malign ve/veya stromal hücrelerde sıklıkla IL1, IL6 ve makrofaj koloni stimüle edici faktörlerle beraber tespit edilmektedir (71).

Epitelyomal over kanserinde epitelyal tümör adalarında tümör grade ile uyumlu olarak TNF mRNA bulundu. Tümör nekrozis faktör alfa reseptörü tümör ve stromal hücrelerde bulunur. p75 reseptörü over kanserlerinde lökosit ile infiltre olan yerlerde lokalizedir. Bu da parakrin ve otokrin etkilerini telkin etmektedir. Meme kanserinde tümör epitelinde anjiyogenezde anahtar bir enzim olan timidin fosforilazı düzenleyen TNF' nin temel kaynağı, tümörü infiltre eden makrofajlardır (72).

Prostat kanserinde tümör hücrelerinin TNF üretimi androjene cevapsızlıkla orantılıdır. Non-Hodgkin Lenfomada, myelojenik lösemide ve kronik lenfositik lösemide yüksek miktarlarda dolaşan TNF ve onun çözünür reseptörü, kötü prognozla ilişkilidir (73).

2.7.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkisi

Tümör nekrozis faktör alfanın obezite ve insülin direnci patogenezinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde düzeyleri artmıştır (74,75). Obez bireyler kilo verdiklerinde ise TNF- α düzeylerinde düşme olur (75). Bununla birlikte anoreksiya nervozada da hem TNF- α hem de reseptörünün plazma seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Beta adrenerjik uyarılma da TNF- α sekresyonunu artırır (76). Büyüme hormonu TNF- α 'nın negatif regülatörüdür (77). Büyüme hormonu eksikliği nedeniyle büyüme hormonu replasmanı alanlarda serum TNF- α düzeylerinde artış olur. Kronik glukokortikoid tedavisi de TNF- α ekspresyonunu inhibe eder. Yağ dokusunda sistemik etkiden çok parakrin bir etki gösterdiğine inanılmaktadır (78).

Tümör nekrozis faktör alfa, trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer protein ve asetil koenzim A sentetazın üretimini baskılar, lipolizi aktive eder, yağ dokusunda non-esterifiye yağ asidlerini ve glikozu dokuya alan ve depolayan genleri, adipogenez ve lipogenezle ilişkili genlerin transkripsiyonunu baskılar. Adiponektin ve insülin üretimini azaltırken, leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır. Çizgili kasda insülin reseptör substrat-1 ile ilişkili fosfotidilinozitol-3-kinaz aktivitesini azaltmaktadır. Yine adipozit ve miyositlerde GLUT4 gen ekspresyonunu baskılar. Ayrıca insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insülin etkisini bozmaktadır (79).

2.7.3. Tümör nekrozis faktör alfa salınımı ve kanser arasındaki ilişki

Tümör nekrozis faktör alfa ile kanser arasındaki ilişki bölgeye infiltre olmuş lenfosit ve makrofaj sayısına bağlıdır. Lokal olarak salınan TNF- α önemli antitümör sitolitik etkisi olan bir sitokindir. Tümör üzerine olan etkisi, makrofajlarda salınımını artırdığı süper oksit radikalleri sitotoksik T-lenfosit ve natural killer hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini uyarmasından kaynaklanır. Tümör nekrozis faktör alfanın kombine etkisi sayesinde, kendine duyarlı olmayan tümör hücrelerini de öldürür. İnsan kolorektal adenokarsinom hücrelerinde yapılan bir çalışmada, TNF- α salgılayan makrofajların yalnızca %1 oranında olduğu belirlenmiştir. Eğer tümör bölgesinde TNF salgılayan makrofaj infiltrasyonu arttırılırsa, kanser tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir (80).

Meme tümörü ve solid tümörlü hastaların serum TNF- α düzeylerinin yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Tümör nekrozis faktör alfa konsantrasyonları ve meme tümörü prognozu arasında bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle, TNF- α meme tümörü uygun tedavi planlanması konusunda yararlı bir alternatif olabilir. Meme tümörü hücre hattı olan MCF-7 tümör hücre proliferasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca hücre apoptozisini uyarır. Bazı tümör hücrelerinin TNF- α salgıladıkları belirlenmiştir. Fakat bu tümörler lokalize oldukları dokuda TNF- α 'ya karşı direnç geliştirdiği için, daha fazla büyüyemezler (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniği ve Selçuk Üniversitesi Selçuk Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Polikliniğine başvuran yeni tanı konularak takibe alınan hematolojik maligniteli (lösemi + lenfoma) ve solid doku tümörlü vakalar çalışma kapsamına alındı. Bu araştırmada yaşları 3-19 arasında değişen; 34 hematolojik maligniteli (21 erkek, 13 kız) ve 11 solid doku tümörlü (6 erkek, 5 kız) çalışma kapsamına alındı. Araştırma süresince 4 hasta kemik iliği nakline giderken, 1 hasta tedavisinin devamı için bir başka merkeze başvurdu, 4 hasta ise takip sürecinde iken kaybedildi. Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya hasta yakınlarının iznini gösteren aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra başlandı. Kanserli hastaların enerji gereksinimlerinin sağlıklı çocuklara göre % 140 fazla olduğu göz önüne alınarak; hematolojik maligniteli ve solid doku tümörlü vakalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grupta kendi içinde yaş grubuna göre 4 yaş altı hastalara standart ürün verilirken; 4 yaş üstü hastalara ise standart + 2,2 gr/gün EPA içeren omega-3 den zengin beslenme ürünleri verildi.

Hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde antropometrik ölçümlerine (boy, kilo, BMI, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı), cilt kalınlıklarına (triceps ve biceps) 0. , 1. , 2. , 3. , 4. , 5. , 6. aylarda bakılırken; biyokimyasal tetkiklere (HDL, LDL, TRİGLİSERİD, TOTAL KOLESTEROL, CRP, PREALBUMİN, ALBUMİN, TRANFERRİN) ve özel testlerden (ADİPONEKTİN, GHRELİN ve TNF- α) değerlerine 0. , 3. , 6. aylarda bakıldı.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri

- Tedavi sürecinde kaybedilen hastalar,
- Transplantasyona giden hastalar,
- Başka bir merkeze tedavi devamı için giden hastalar,
- Çocuk anne uyumsuzluğu olan hastalar,
- Takibe düzenli gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ölçümler

Hastaların **tanı anında (0)** , **1** , **2** , **3** , **4** , **5** , **6** aylarda standart bir terazi ile ağırlıkları ölçüldü. Ayakkabıları çıkarılarak ayakta boy ölçümü yapıldı.

BMI = ağırlık(kg)/boy²(m²) formülü ile vücut kitle indeksi hesaplandı.

Vücut yağ yüzdesinin belirlenmesi için her açıda 10 g/sq mm basınç uygulayan Holtain marka skinfold kaliper kullanıldı. Ölçümler hasta ayakta dik dururken sağ taraftan alındı. Deri kalınlığının ölçümünde başparmak ile işaret parmağı arasındaki deri altı yağ tabakası ve kalınlığı kas dokusundan ayrılacak kadar hafifçe yukarı çekildi. Kaliper parmaklardan yaklaşık 1cm uzağa yerleştirildi ve tutulan deri katlaması kalınlığı kaliper üzerindeki göstergeden 2-3 saniye arasında okundu. Bu teknikle triceps ve biceps bölgesinden cilt katlantıları ölçüldü.

Bel çevresi ölçümü; en alt kaburga kemiği ile krista iliyaka arası bulunup orta noktadan geçen çevre mezür ile ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise hastanın yanında durularak en yüksek noktadan çevre ölçümü yapıldı. Bel/kalça ve bel/boy oranlarına bakıldı.

Serum örneklerinin toplanması

Tüm olgulardan tanı anında, tedavinin 3. ve 6. aylarında serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, prealbümin, transferrin serum ghrelin, adiponektin ve TNF- α düzeyleri için numune alındı.

Gece yarısı en az 10 saatlik açlığı takiben sabah 08.00 ile 09.00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Hemen çalışılacak numuneler laboratuara gönderildi. Özel testler için ayrılan kan örnekleri ise antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınıp ilk 1 saat içinde +4 derecede 3000 rpm'de 15 dakika santrifüje edildi ve elde edilen örnekler epandorflara konularak -80 derecede saklandı.

Serum örneklerinin çalışılması

Rutin tetkikler, hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarındaki otomatik cihazlar ile ölçüldü.

Total kolesterol, Trigliserid, HDL, ARCHTECT CI 16000 marka ticari oto analizörle, kolorimetrik metotla çalışıldı ve sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. Serum **LDL** düzeyleri ise $TK=LDL+HDL+TG/5$ formülüyle hesaplandı.

CRP, PREALBUMİN, TRANFERRİN, ARCHITECT CI 16000 marka ticari oto analizörle, immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı.

Ghrelın, PHOENIX PHARMACEUTICALS, INC Marka 603061 ve 603329 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı ve 0,1 ng/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

Adiponektin, eBIOSCIENCE firmasının 72435004 ve 72604004 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı ve 0,01 ng/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

TNF- α , eBIOSCIENCE firmasının 72695016 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda pg/mL olarak hesaplandı ve 2,3 pg/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

Sonuçların değerlendirilmesi

Sonuçların tamamlanmasından sonra **hematolojik maligniteli(lösemi + lenfoma)** olgular ile **solid doku tümörlü** hasta grupları arasında; antropometrik ölçümler, cilt kalınlıkları, BMI ölçümleri, bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi ölçümlerinin **0. , 1. , 2. , 3. , 4. , 5. , 6.** aylardaki değişim oranlarına, ayrıca biyokimyasal testler (prealbümin, transferrin, kolesterol paneli, CRP) ve adiponektin, ghrelın ve TNF- α gibi spesifik testlerin **0. ay, 3. ay, 6. aylar** arasındaki değişim oranlarına bakıldı.

Tümör farkı gözetmeksizin **4 yaş altı** ve **4 yaş üstü** hasta grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Bu gruplarda da her grup kendi içinde **0-3.ay, 0-6.ay, 3-6. aylarda ki** antropometrik ölçümlerde, biyokimyasal testlerde ve spesifik testlerde ki artış oranlarına bakıldı.

Ayrıca yaş farkı gözetmeksizin **hematolojik maligniteli (lösemi + lenfoma) ve solid doku tümörlü** hasta grubu olmak üzere iki ayrı grup oluşturuldu. Bu gruplarda da her grup kendi içinde **0-3.ay, 0-6.ay, 3-6. aylardaki** antropometrik ölçümlerde, biyokimyasal testlerde ve spesifik testlerde ki artış oranlarına bakıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm analizler SPSS 16 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Verilerin tanımlayıcı sonuçları ortalama \pm standart sapma (mean \pm SD) şeklinde ifade edildi. Hastaların tekrarlanan ölçümleri arasındaki farkların önemi, *Wilcoxon matched pairs testi* ile değerlendirildi. Hematolojik maligniteli ve solid doku tümörlü olguların ölçümleri arasındaki farkın önemliliği, *Mann Whitney U testi* ile karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar için p değeri 0,05'den küçük olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 3-19 arasında değişen (ortalama $12 \pm 4,9$ yıl) 34 hematolojik maligniteli (21 erkek, 13 kız) ve 11 Solid doku tümörlü (6 erkek, 5 kız) olgu dahil edildi. Hematolojik maligniteli olguların 18'i ALL, 9'u AML, 7'si lenfoma tanısı almıştı. Solid doku tümörlerinin ise 2'si SSS tümörü, 4'ü rabdomiyosarkom, 3'ü osteosarkom, 1'i nazofarenks ca ve 1 tanesi ise Williams tm'ü tanısı almıştı. Tedavi ve takip sürecinde hematolojik maligniteli olguların 2'si kaybedilirken, 4'ü kemik iliği transplantasyonu için ve 1 tane olgu da tedavisini başka merkezde yürütmek üzere ayrıldı ve çalışmadan çıkarıldı. Solid doku tümörlü vakaların ise 2'si takip sürecinde kaybedildi. Ayrıca çalışma kapsamına alınan kanserli hastalar yaş gruplarına göre 2 gruba ayrıldı. Dört yaş altı olan gruba standart enteral ürün verilirken; 4 yaş üstü gruba ise standart + EPA içeren enteral ürün desteği verildi.

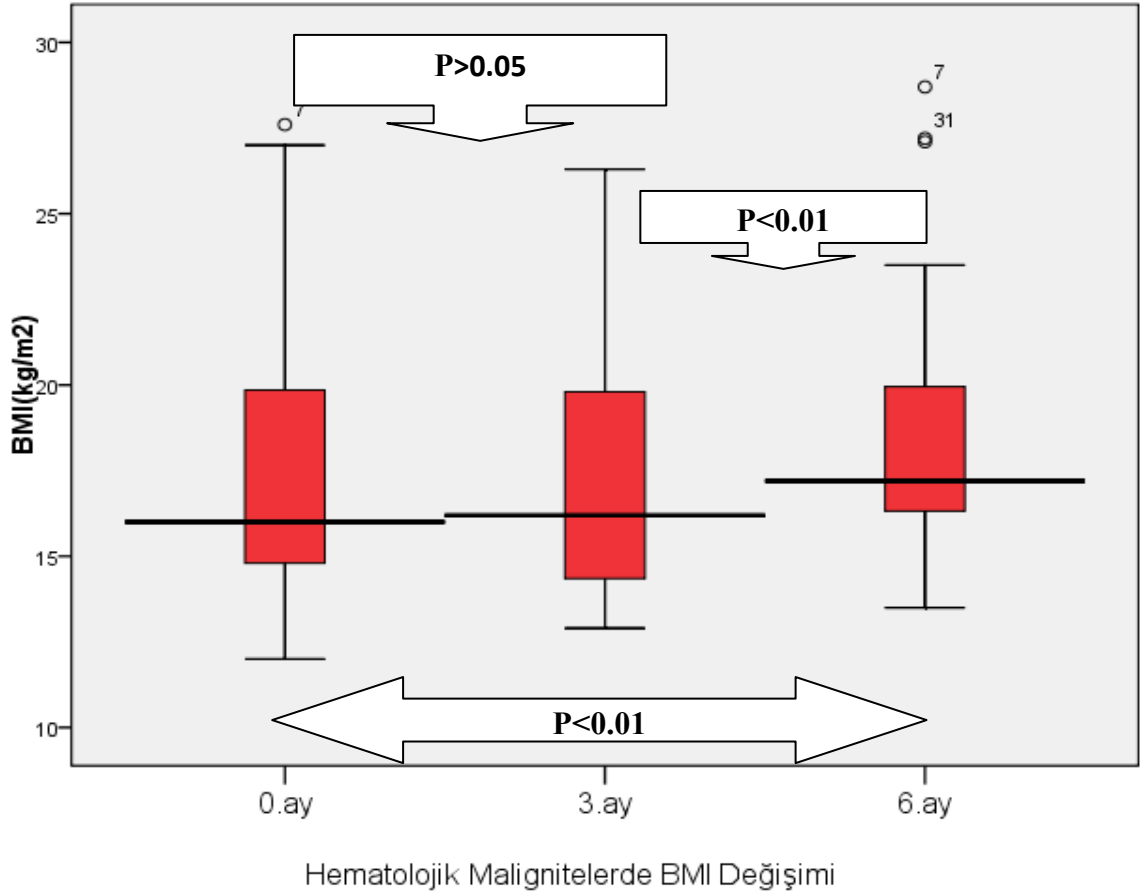
Hematolojik maligniteli olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylarda ortalama ağırlık, boy, BMI, triceps(TDKK), biceps deri kıvrım kalınlıkları (BDKK), bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, albümin, prealbümin, transferrin, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, TNF- α , adiponektin ve ghrelin değerleri Tablo 9 ' da görülmektedir.

Tablo 9. Hematolojik maligniteli olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri

HEMATOLOJİK MALİGNİTELER	0. AY (n:34) ORTALAMA±SS	3. AY (n:29) ORTALAMA±SS	6. AY (n:27) ORTALAMA±SS
VA(kg)	34,72±19,08	35,98±19,82	38,72±22,03 ^{d,g}
BOY(cm)	135,60±30,82	138,40±30,67	138,11±30,22 ^{d,g}
BMI(kg/m2)	17,25±3,62	17,50±3,95	18,50±4,12 ^{h,f}
BELÇEVRESİ(cm)	64,53±14,03	67,93±15,54 ^c	72,00±15,79 ^{d,g}
BEL/KALÇA ORANI	0,89±0,06	0,90±0,062	0,90±0,80 ¹
BEL/BOY ORANI	0,47±0,064	0,49±0,062	0,52±0,058 ^{c,g}
TRİCEPS(mm)	8,61±3,62	10,00±4,22 ^a	12,14±5,00 ^{d,g}
BİCEPS(mm)	5,55±2,79	6,42±2,83 ^c	7,58±3,35 ^{d,g}
ALBUMİN(g/dl)	3,68±0,47	4,24±0,54 ^a	4,34±0,47 ^g
TRANFERRİN(mg/dl)	191,04±73,91	200,76±59,20	209,95±59,86
PREALBUMİN(mg/dl)	17,39±7,01	21,13±8,71	22,41±10,38 ¹
KOLESTEROL(mg/dl)	144,14±40,65	139,51±33,95	148,18±35,85
TRİGLİSERİD(mg/dl)	130,39±88,27	130,80±73,99	123,98±83,32
HDL(mg/dl)	25,75±10,66	36,94±12,77 ^a	39,87±14,11 ^g
LDL(mg/dl)	90,56±35,47	74,85±28,98 ^b	81,57±32,30
CRP(mg/dl)	28,81±32,17	16,81±44,57 ^c	16,97±40,73 ¹
TNF-α(pg/ml)	26,41±12,05	25,53±1,31 ^c	29,18±24,73 ^{1,c}
GHRELİN(ng/ml)	59,61±28,76	71,91±30,78 ^c	76,59±27,98 ^g
ADİPONEKTİN(ng/ml)	42572±16551	47958±20139	49396±26897

- a. 0-3.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- b. 0-3.ay değerler arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- c. 0-3.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- d. 3-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- e. 3-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- f. 3-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- g. 0-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- h. 0-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- ı. 0-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık

Olguların ağırlık, boy değerlerinde 0-6. ve 3-6. aylar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı artışlar tespit edildi ($p<0,001$). Buna karşılık BMI de 3-6. aylarda anlamlı artış olmakla birlikte ($p<0,05$), 0-6. aylar arasındaki artışın daha belirgin olduğu görüldü ($p<0,01$). Olguların BMI deki değişim, şekil 3'te görülmektedir.

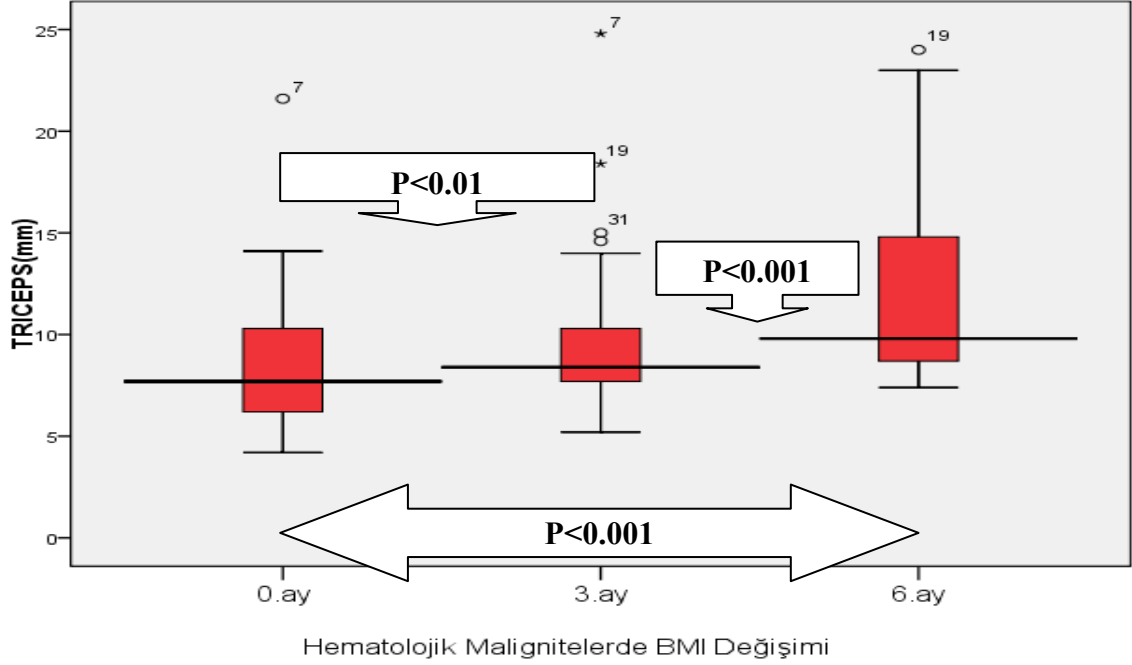


Şekil 3. Hematolojik malignitelerde BMI' deki değişiklikler

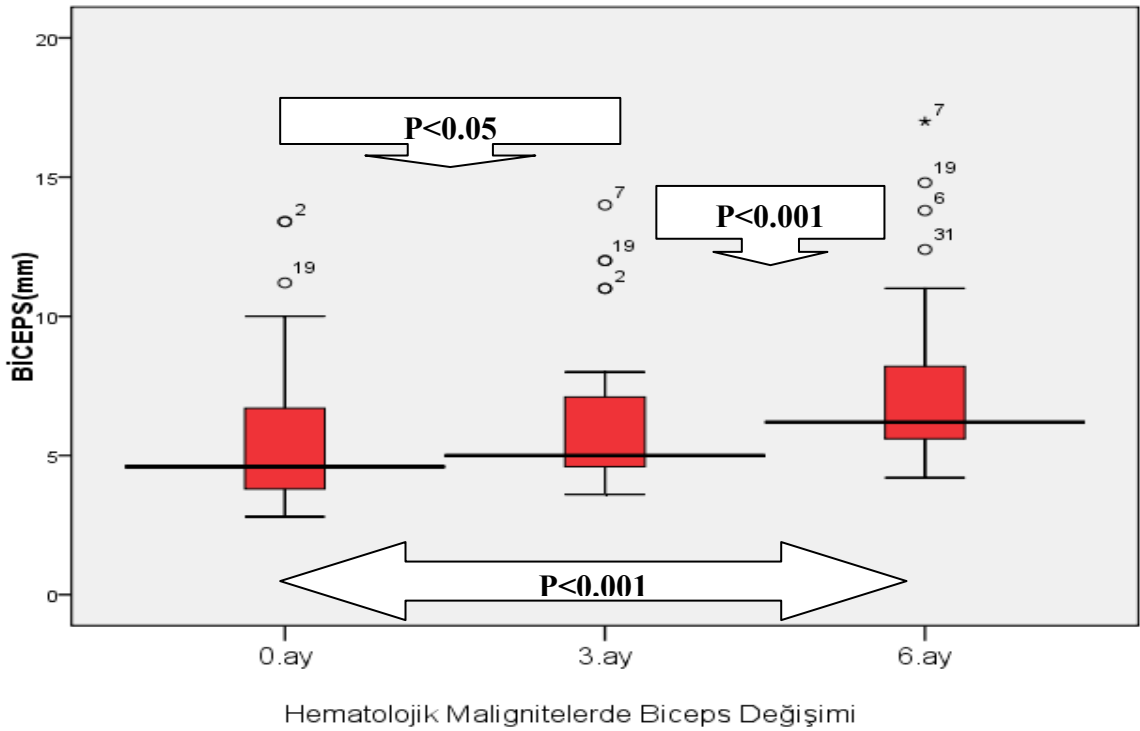
Olguların TDKK ölçümlerinde 0-3, 3-6 ve 0-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı ($p<0,001$). Öte yandan olguların BDKK ölçümlerinde 0-3. aylar arasında anlamlı bir artış olmakla birlikte ($p<0,05$), 3-6. aylar arasında ($p<0,001$) ve 0-6. aylar arasında ise $p<0,01$ 'lik anlamlı istatistiksel artışlar saptanmıştır. Şekil 4 ve Şekil 5'de sırası ile TDKK ve BDKK değişimleri görülmektedir.

Olguların bel çevresi ölçümlerinde 0-6. ve 3-6. aylar arasında istatistiksel olarak $p<0,001$ 'lik anlamlı düzeyde artışlar görülürken; 0-3. aylar arasında ki artışlar ise belirgin olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır ($p<0,05$).

Olguların bel/kalça çevresi ölçümlerinde 0-6. aylar arasında ($p<0,05$) ve bel/boy oranları ölçümlerinde 0-6. aylar arasında ($p<0,001$), 0-3. aylar arasında ($p<0,05$) ve 3-6. aylar arasında ($p<0,01$) düzeyinde anlamlı istatistiksel artışlar görülmüştür.

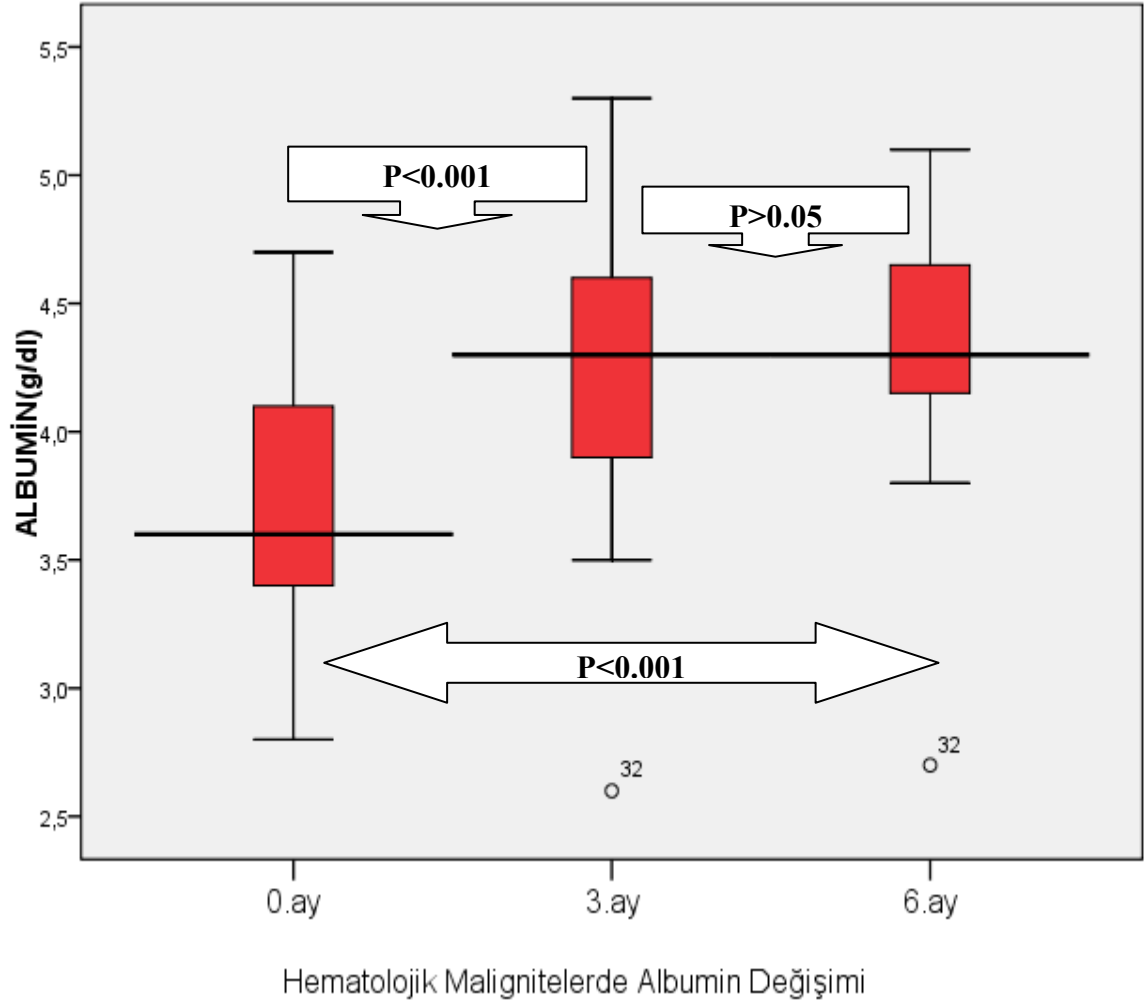


Şekil 4. Hematolojik malignitelerde triceps deri kıvrım kalınlıklarındaki değişiklikler



Şekil 5. Hematolojik malignitelerde biceps deri kıvrım kalınlıklarındaki değişiklikler

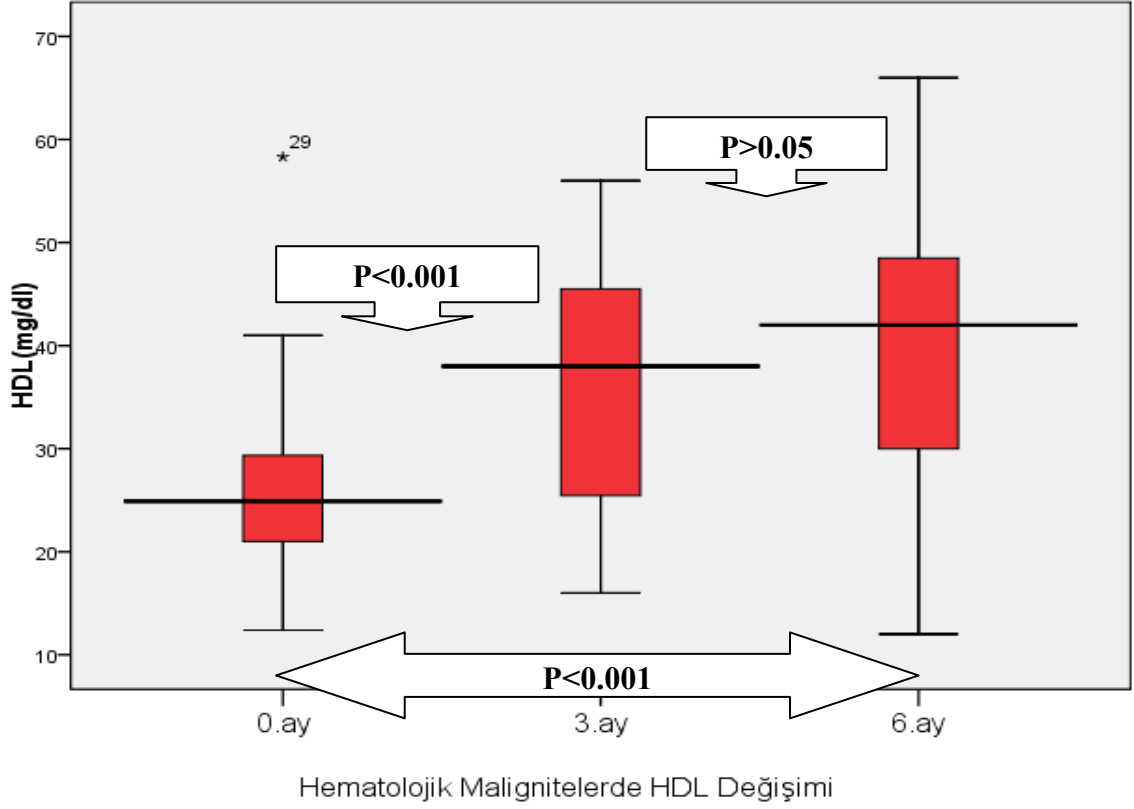
Serum Albümin düzeyleri açısından 0-3. ay ve 0-6. aylar arasında anlamlı istatistiksel artışlar saptandı ($p<0,001$). Albümin düzeylerinin tanı anına göre 6. ayda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($3,68 \pm 0,47$ g/dl'ye karşılık $4,24 \pm 0,54$, $p=0$). 3-6. aylar arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Olguların serum albümin düzeylerindeki değişiklikler şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6. Hematolojik malignitelerde serum albümin değerlerindeki değişiklikler

Olguların 0-6. aylar arasında prealbümin değerlerindeki ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($17,39 \pm 7,01$ mg/dl'ye karşılık $22,41 \pm 10,38$ $p=0,041$). 3-6. aylar arasındaki ölçümlerde ise istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Olguların 0-6 ve 0-3. aylar arasında HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken; 3-6. aylar arasında belirgin bir fark görülmedi ($p>0,286$). Olguların HDL değerlerindeki değişiklikler şekil 7'de görülmektedir.



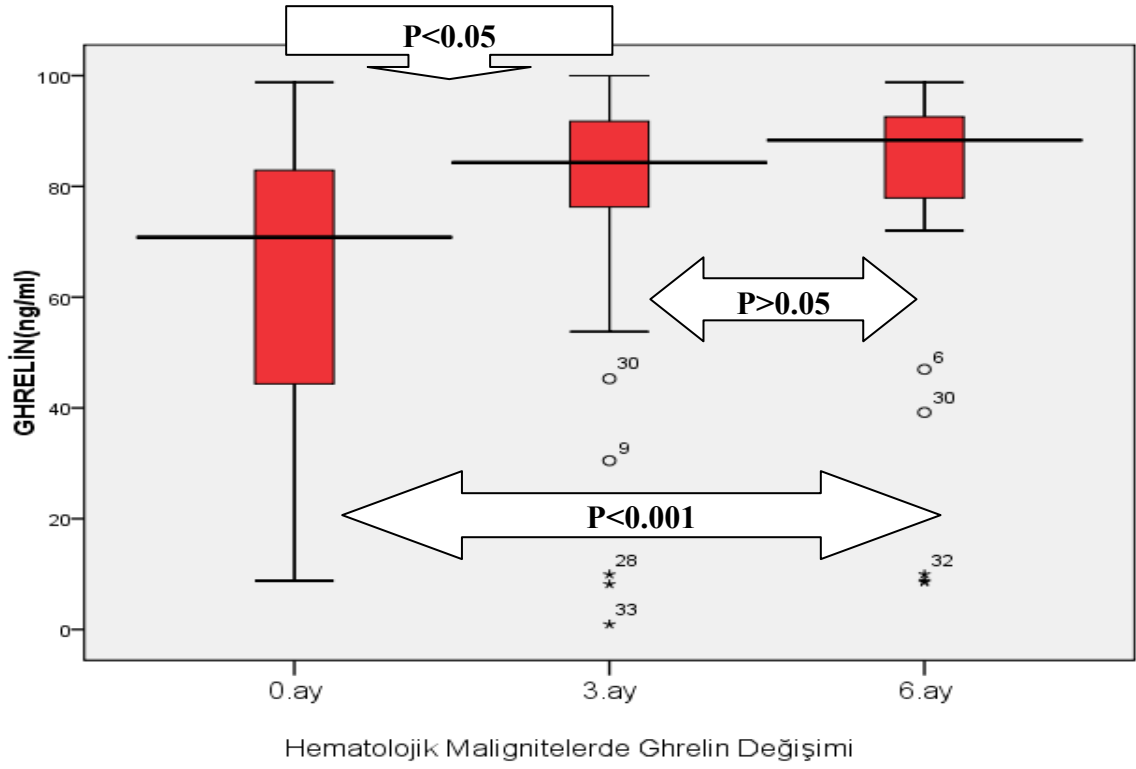
Şekil 7. Hematolojik maligniteli olguların serum HDL ölçümlerindeki değişiklikler

Serum CRP değerlerinde 0-3 ve 0-6. aylarda istatistiksel düzeyde anlamlı düşüşler görülmüştür (*tanı anında ortalama 28,81 ± 32,17 mg/dl iken 6.ayda ortalama 16,97 ± 40,73 mg/dl p=0,04*).

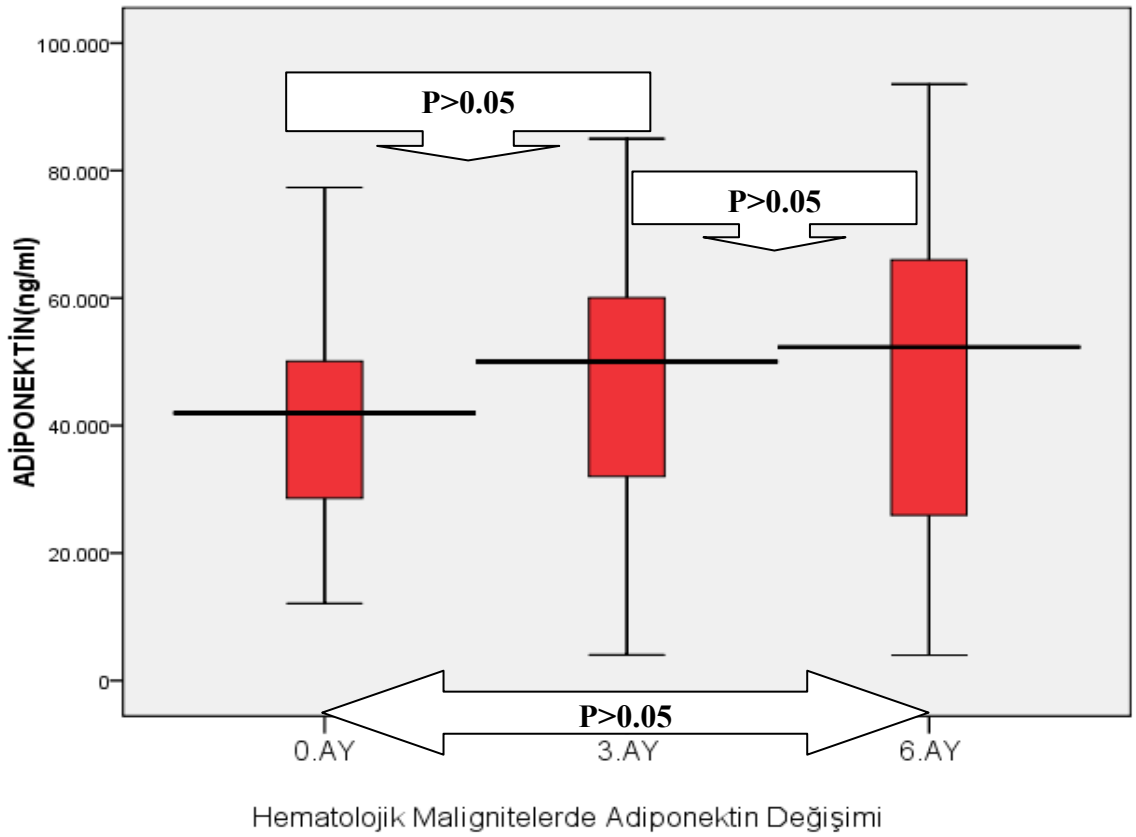
Tümör nekrozis faktör alfa ölçümlerinde 0-3. aylar arasında istatistiksel olarak azalma yönünde anlamlılık görülürken ($p<0,05$); 3-6 ve 0-6. aylar arasında anlamlı artışlar görülmüştür. ($p<0,05$, $p<0,01$). Tümör nekrozis faktör alfa değeri tanı anında ortalama $26,41 ± 12,05$ pg/ml ölçülürken; 6. ayda $29,16 ± 24,73$ pg/ml olarak ölçüldü.

Serum Ghrelin düzeyi, tanı anı ile kıyaslandığında 3. ve 6. aylarda anlamlı fark görülürken ($59,61 ± 28,76$ ng/ml 'ye karşılık sırası ile $71,91 ± 30,78$ ng/ml ve $76,59 ± 27,98$ ng/ml, $p=0,001$); 3 ve 6. ay değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Şekil 8).

Serum adiponektin düzeyi, EPA destekli enteral ürün alan olgularda tanı anına göre 3. ve 6. aylarda anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 9).



Şekil 8. Hematolojik maligniteli olguların serum ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler



Şekil 9. Hematolojik maligniteli olguların serum adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler

Solid doku tümörlü olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylarda ortalama ağırlık, boy, BMI, TDKK, BDKK, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, albümin, prealbümin, transferrin, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, TNF- α , adiponektin ve ghrelin değerleri Tablo 10 ' da görülmektedir.

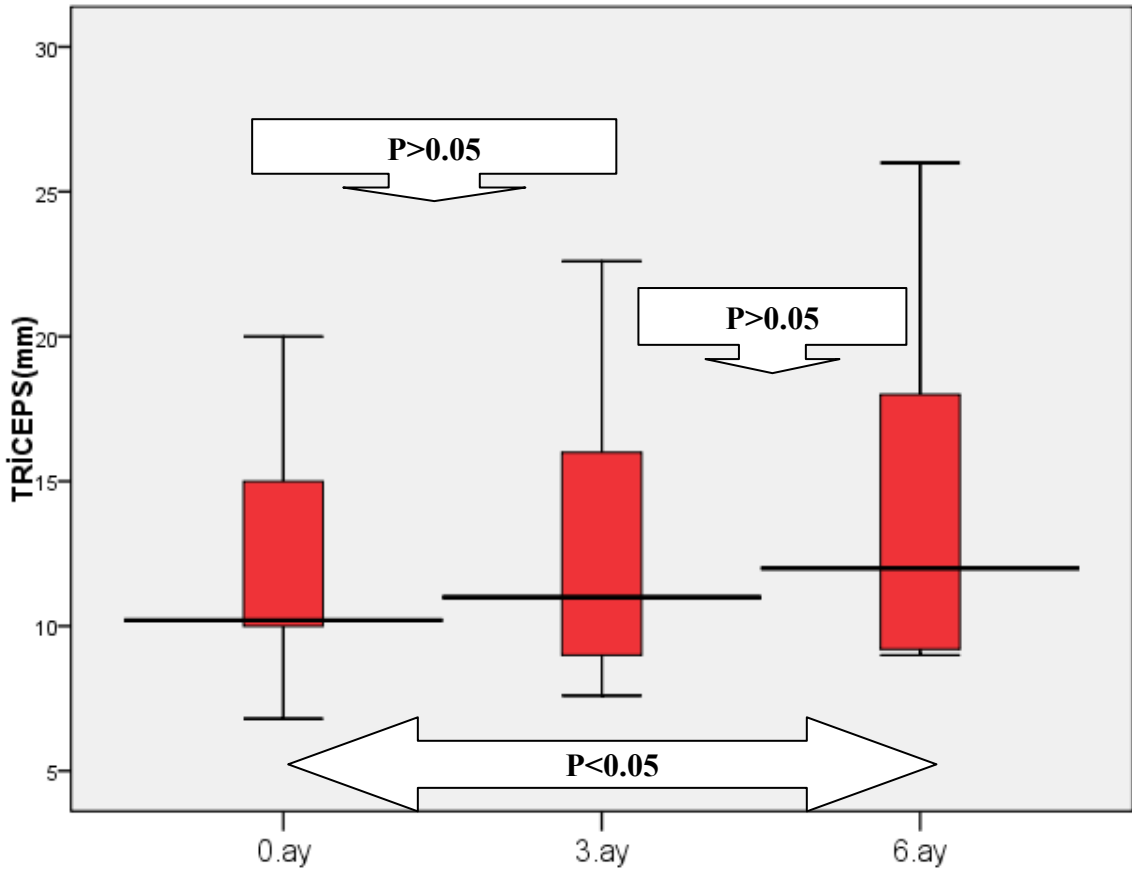
Tablo 10. Solid doku tümörlü olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri

SOLID DOKU TÜMÖRLERİ	0. AY (n:11) ORTALAMA\pmSS	3. AY (n:11) ORTALAMA\pmSS	6. AY (n:9) ORTALAMA\pmSS
VA(kg)	37,09 \pm 22,80	37,03 \pm 23,11	36,53 \pm 23,77 ^{h,f}
BOY(cm)	131,63 \pm 36,81	136,30 \pm 35,97	132,44 \pm 35,30
BMI(kg/m2)	19,20 \pm 2,47	18,84 \pm 3,08	18,70 \pm 3,50
BELÇEVRESİ(cm)	66,81 \pm 14,75	66,72 \pm 14,92	63,77 \pm 15,19
BEL/KALÇA ORANI	0,89 \pm 0,048	0,90 \pm 0,050	0,88 \pm 0,065
BEL/BOY ORANI	0,51 \pm 0,070	0,51 \pm 0,062	0,48 \pm 0,061
TRİCEPS(mm)	12,41 \pm 4,4	13,38 \pm 5,34	14,35 \pm 6,42 ¹
BİCEPS(mm)	8,63 \pm 3,60	9,01 \pm 3,79	10,46 \pm 4,09 ^{1,f}
ALBUMİN(g/dl)	4,11 \pm 0,29	4,06 \pm 0,25	4,13 \pm 0,52
TRANFERRİN(mg/dl)	267,22 \pm 61,43	205,00 \pm 33,97 ^c	202,00 \pm 54,76 ¹
PREALBUMİN(mg/dl)	17,86 \pm 3,86	16,81 \pm 5,72	17,33 \pm 5,54
KOLESTEROL(mg/dl)	147,18 \pm 23,90	146,81 \pm 35,67	153,00 \pm 34,86
TRİGLİSERİD(mg/dl)	123,45 \pm 58,83	104,36 \pm 47,95	168,77 \pm 119,34
HDL(mg/dl)	38,35 \pm 9,09	39,36 \pm 11,05	34,33 \pm 11,73
LDL(mg/dl)	83,79 \pm 21,56	88,38 \pm 28,98	84,15 \pm 36,60
CRP(mg/dl)	12,73 \pm 11,63	16,01 \pm 15,98	11,70 \pm 13,47
TNF-α(pg/ml)	22,86 \pm 0,91	24,97 \pm 2,61 ^c	23,68 \pm 3,73
GHRELİN(ng/ml)	32,13 \pm 35,31	15,77 \pm 12,79	22,91 \pm 23,12
ADİPONEKTİN(ng/ml)	45476 \pm 15886	34891 \pm 12286	58300 \pm 16111 ^f

- a. 0-3.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- b. 0-3.ay değerler arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- c. 0-3.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- d. 3-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- e. 3-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- f. 3-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- g. 0-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- h. 0-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- i. 0-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık

Solid doku tümörlü olguların tanı anına göre EPA içeren enteral ürün desteği sonrasında 0. , 3. ve 6. aylarda kilo ve BMI ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Boy ölçümlerinde ise 0-6 ve 3-6. aylar arasındaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken (sırası ile $p<0,01$ ve $p<0,05$); 0-3. ay arasında belirgin bir fark görülmedi ($p>0,05$).

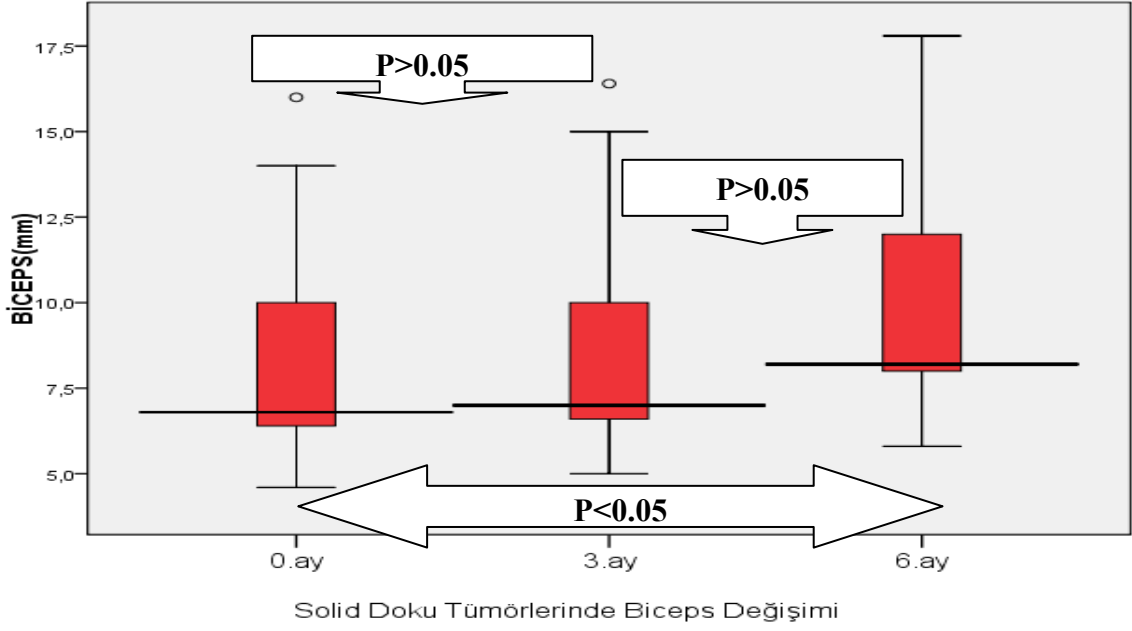
Antropometrik ölçümlerden TDKK ölçümünde ise tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylar arasında anlamlı değişiklikler varken ($12,41 \pm 4,4$ mm 'ye karşılık sırası ile $13,38 \pm 5,34$ mm. ve $14,35 \pm 6,42$ mm. $p=0,028$); 3-6. aylar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 10).



Solid Doku Tümörlerinde Triceps Değişimi

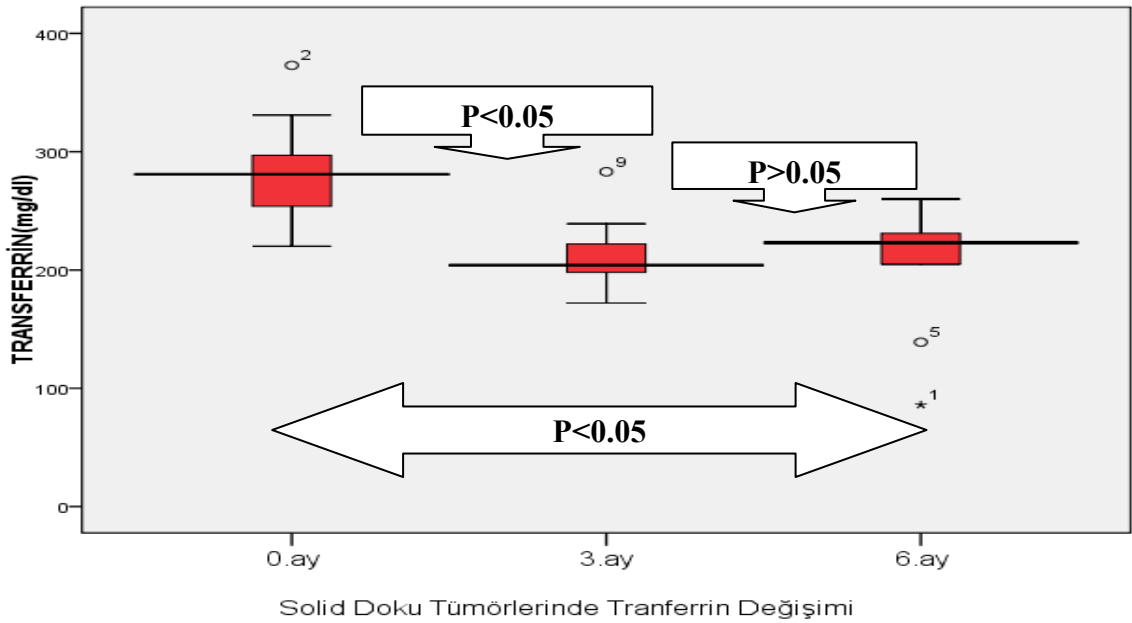
Şekil 10. Solid doku tümörlü olgularda triceps deri kıvrım kalınlık ölçümlerindeki değişiklikler

Olguların BDKK ölçümlerinde 0-6, 3-6. aylarda anlamlı bir artış görülürken ($p<0,05$); 0-3. aylar arasında belirgin bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 11).



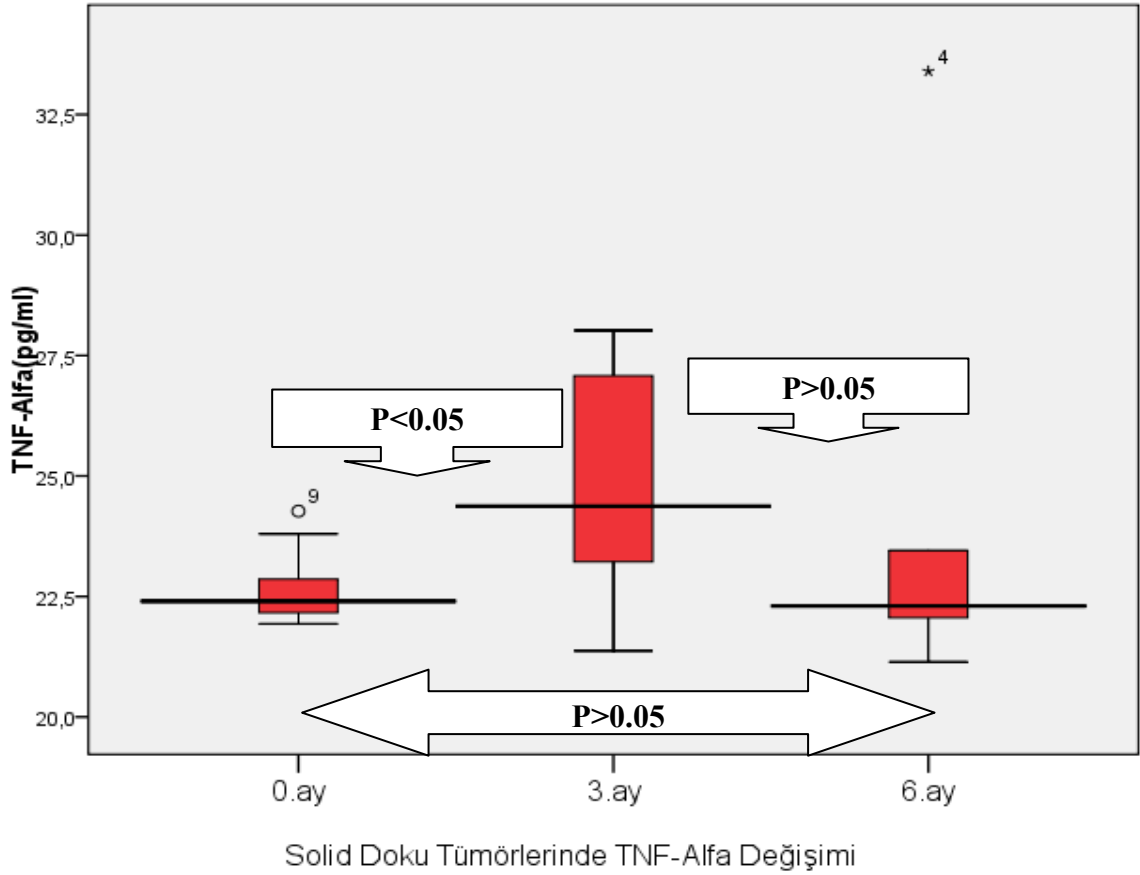
Şekil 11. Solid doku tümürlü olgularda biceps deri kıvrım kalınlık ölçümündeki değişiklikler

Olguların serum albümin, prealbümin, HDL değerlerinde EPA içeren enteral ürün desteği sonrası 0. , 3. ve 6. aylardaki takiplerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Ancak serum transferrin değerinde tanı anına göre 3 ve 6. aylar arasında azalma lehine anlamlı bir fark varken ($267,22 \pm 6,43 \text{ mg/dl}$ 'ye karşılık sırası ile $205,00 \pm 3,97 \text{ mg/dl}$ ve $202,00 \pm 54,76 \text{ mg/dl}$, $p=0,015$); 3-6. aylar arasında belirgin bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Olguların transferrin değişimi şekil 12'de görülmektedir.



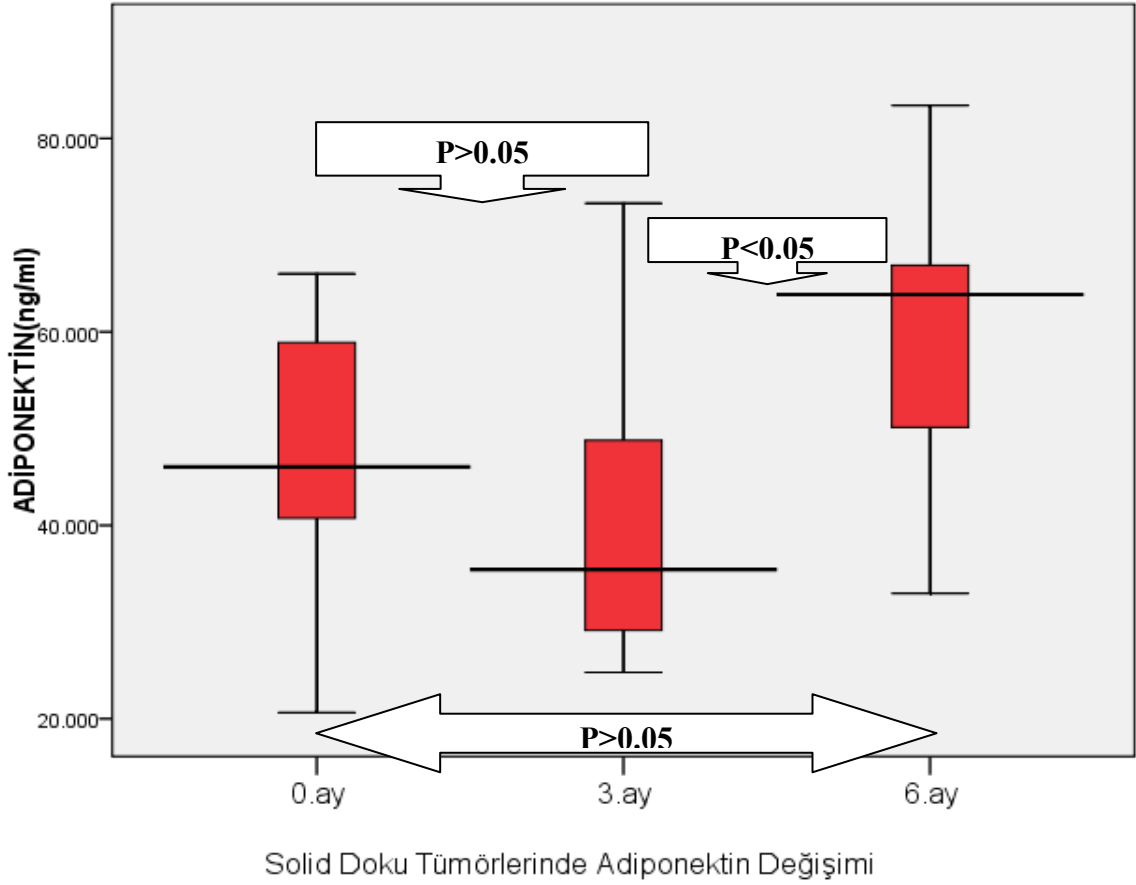
Şekil 12. Solid doku tümürlü olgularda serum transferrin ölçümlerindeki değişiklikler

Tümör nekrozis faktör alfa değerlerinde tanı anına kıyasla 3. aydaki ölçümlerinde istatistiksel anlamlı bir artış varken ($p<0,05$); 6. aydaki ölçüm değerlerinde ise tanı anına göre artmış olmasına rağmen anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$) (Şekil 13).



Şekil 13. Solid doku tümörlü olgularda TNF- α ölçümlerindeki değişiklikler

Eikosapentaenoik asit içeren enteral ürün desteği alan olgularda serum ghrelin düzeylerinde aylar arasında belirgin bir fark gözlenmezken; adiponektin düzeylerinde tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Tanı anına göre 3. ayda adiponektin değeri düşerken (45476 ± 15886 ng/ml. 'ye karşılık 34891 ± 12286 ng/ml. , $p=0,343$); 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen artış saptandı (58300 ± 16111 ng/ml.). 3-6. aylar arasında ise artış lehine istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). Olguların adiponektin ölçümlerindeki değişimler şekil 14'de görülmektedir.



Şekil 14. Solid doku tümürlü olgularda serum adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler

Dört yaş üstü kanserli olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylarda ortalama ağırlık, boy, BMI, TDKK, BDKK, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, albümin, prealbümin, transferrin, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, TNF- α , adiponektin ve ghrelin değerleri Tablo 11 ' de görülmektedir.

Dört yaş üstü kanserli olguların kilo ölçümlerinde tanı anına göre 3. ayda artış saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ancak 0-6. ay ve 3-6. ay ölçümlerinde anlamlı istatistiksel fark mevcuttu (sırası ile $p<0,02$ ve $p<0,001$).

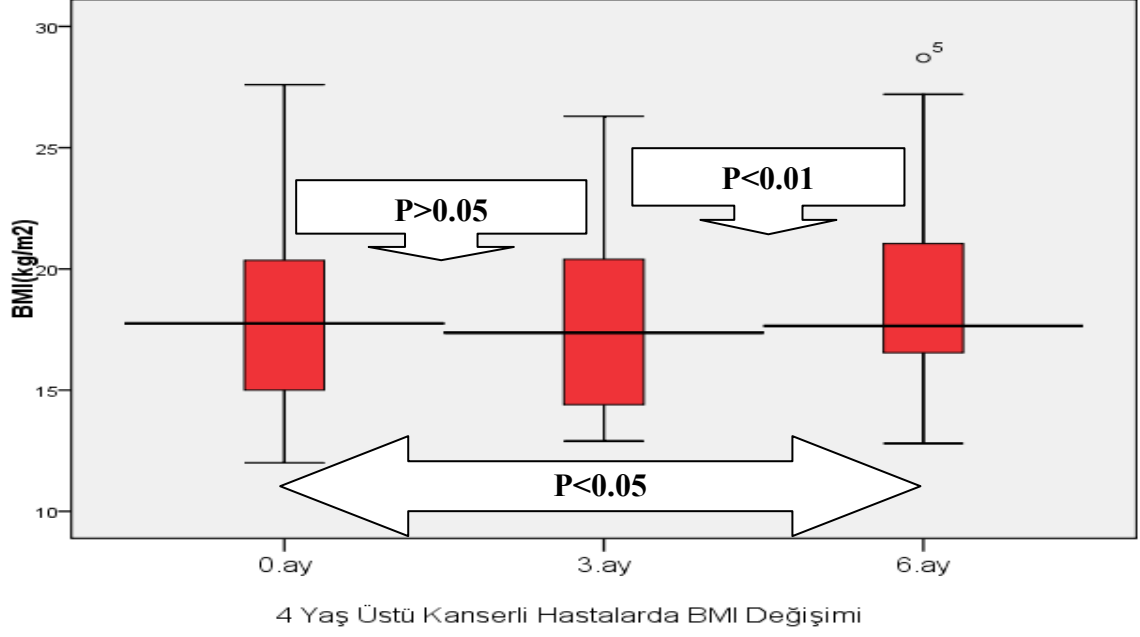
Olguların boy ölçümlerinde 0-6. ve 3-6. aylar arasında belirgin istatistiksel fark mevcut iken ($p<0,001$); 0-3. aylar arası boy ölçümlerinde fark yoktu.

BMI ölçümlerinde 0-6. aylar arası ($p<0,05$) ve 3-6. aylar arası ($p<0,01$) ölçümlerde anlamlı fark mevcuttu. Ancak 0-3. aylar arası tanı anına göre BMI değerinde artış olmasına rağmen anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 15).

Tablo 11. Dört yaş üstü kanserli olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri

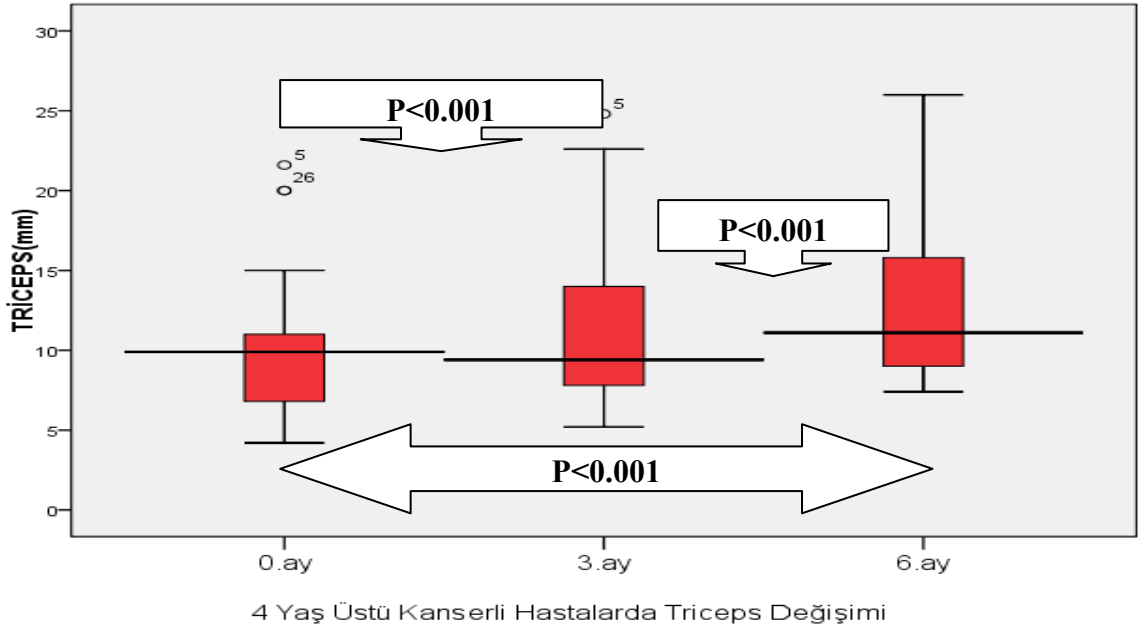
DÖRT YAŞ ÜSTÜ KANSERLİ HASTALAR	0. AY (n:38) ORTALAMA±SS	3. AY (n:34) ORTALAMA±SS	6. AY (n:30) ORTALAMA±SS
VA(kg)	39,47±18,72	40,41±19,43	42,92±21,24 ^{d,h}
BOY(cm)	143,54±26,40	146,67±25,23	145,56±25,96 ^{d,g}
BMI(kg/m2)	17,95±3,59	18,06±3,92	18,88±4,1 ^{e,i}
BELÇEVRESİ(cm)	68,43±12,62	70,92±13,98	73,36±15,11 ^{f,h}
BEL/KALÇA ORANI	0,88±0,058	0,90±0,067 ^c	0,90±0,07
BEL/BOY ORANI	0,47±0,067	0,49±0,060	0,50±0,05
TRİCEPS(mm)	9,82±4,39	11,37±4,97 ^a	13,43±5,60 ^{d,g}
BİCEPS(mm)	6,59±3,45	7,46±3,44 ^c	8,88±3,77 ^{d,g}
ALBUMİN(g/dl)	3,79±0,50	4,19±0,50 ^b	4,2±0,50 ^g
TRANFERRİN(mg/dl)	202,77±78,80	199,87±51,17	205,86±58,16
PREALBUMİN(mg/dl)	17,00±6,62	19,82±8,42	21,93±10,03
KOLESTEROL(mg/dl)	140,47±29,02	143,41±36,71	149,83±35,21
TRİGLİSERİD(mg/dl)	123,44±73,70	127,42±70,86	141,72±97,63
HDL(mg/dl)	28,97±10,74	38,52±12,73 ^a	38,99±13,82 ^g
LDL(mg/dl)	85,14±27,70	78,66±31,58	80,54±33,27
CRP(mg/dl)	25,35±30,95	18,48±41,69	17,90±39,50
TNF-α(pg/ml)	25,85±11,47	25,31±1,80 ^c	27,69±22,91 ^{e,i}
GHRELİN(ng/ml)	49,37±32,11	54,69±36,13	61,64±35,19 ⁱ
ADİPONEKTİN(ng/ml)	42178±15656	42263±18274	51147±26260 ^{f,h}

- a. 0-3.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- b. 0-3.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- c. 0-3.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- d. 3-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- e. 3-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- f. 3-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- g. 0-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- h. 0-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- i. 0-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık



Şekil 15. Dört yaş üstü kanserli olgularda BMI ölçümlerindeki değişiklikler

Olguların TDKK ölçümlerinde tanı sürecinden başlanılabirakından 3. ve 6. aylar arası ölçümlerinin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir artış mevcuttu (sırası ile $9,82 \pm 4,39$ mm. $11,37 \pm 4,97$ mm. ve $13,43 \pm 5,60$ mm. $p=0,00$) (Şekil 16).



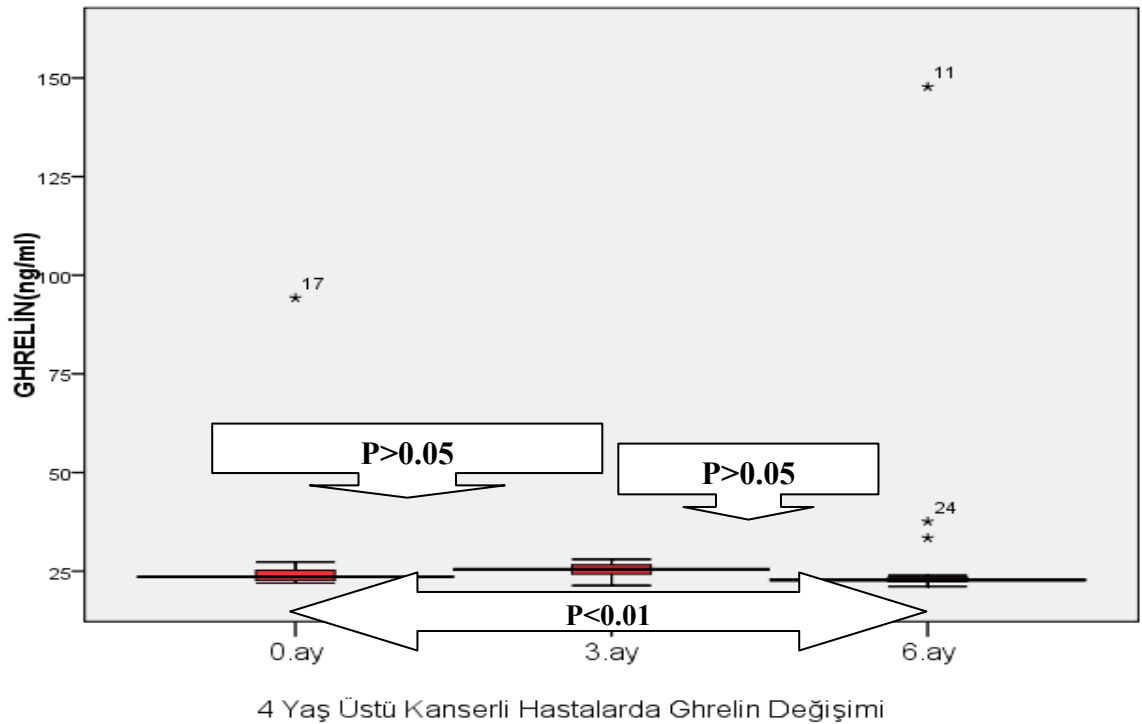
Şekil 16. Dört yaş üstü kanserli olgularda triceps deri kıvrım kalınlıkları ölçümlerindeki değişiklikler

Serum transferrin, prealbümin ölçümlerinde aylar arası anlamlı bir fark görülmezken; serum albümin değerinde ise tanı anına göre 3. ve 6. aylar arasında anlamlı bir fark vardı ($3,79 \pm 0,50$ g/dl 'ye karşılık sırası ile $4,19 \pm 0,50$ g/dl ve $4,2 \pm 0,50$, $p=0,001$). 3-6. aylar arası serum albümin değerinde ise artış olmasına rağmen anlamlı bir fark görülmedi.

Serum HDL ölçümlerinde 0-3. ve 0-6. aylar arası anlamlı bir fark mevcutken ($p<0,001$), 3-6. aylar arası ölçümlerde serum HDL düzeyinde artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

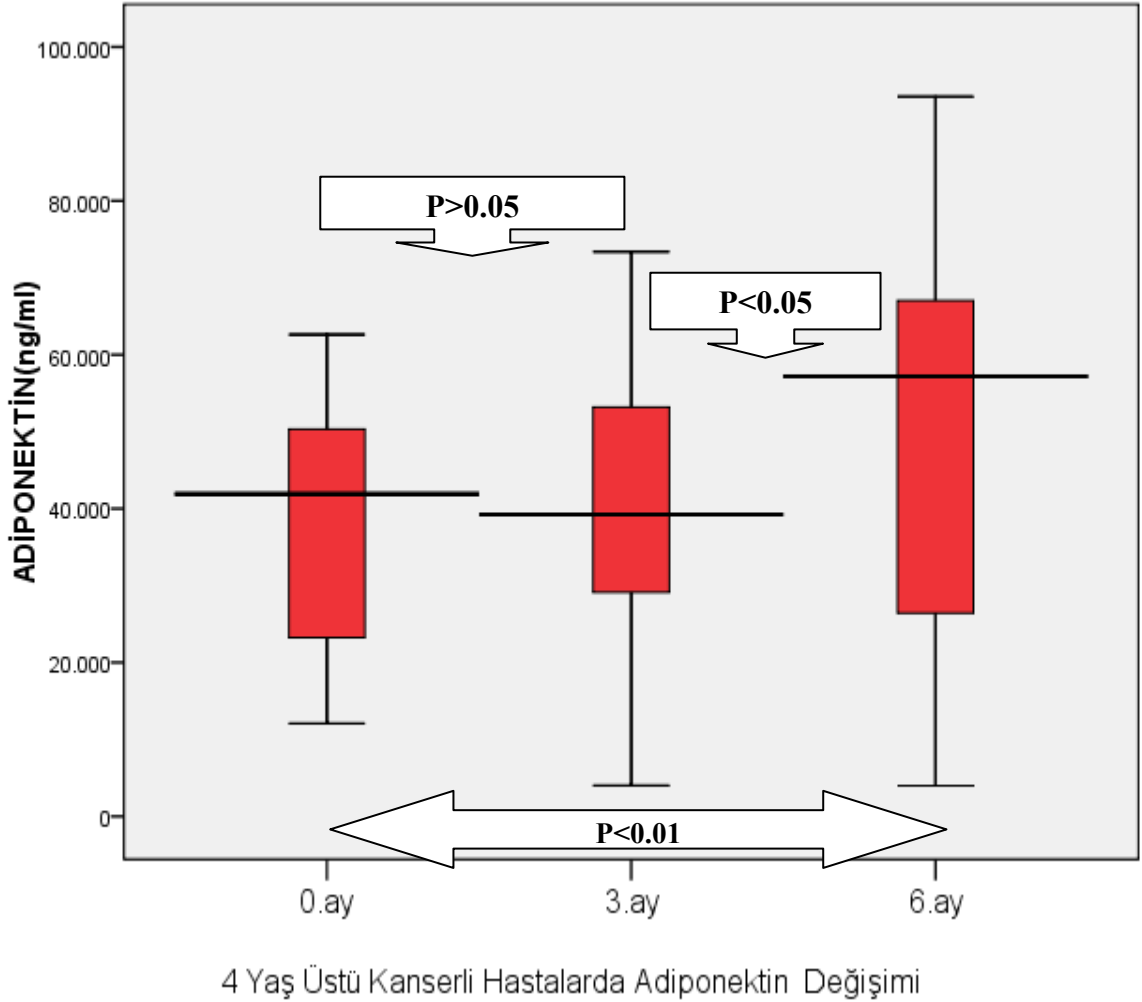
Olguların TNF- α değerlerindeki ölçümlerde 0-6. ve 3-6. aylar arası ölçümlerde tanı anına göre anlamlı düzeyde artışlar görülmüştür ($25,85 \pm 11,47$ pg/ml. 'ye karşılık sırası ile $25,31 \pm 1,80$ pg/ml. ve $27,69 \pm 22,91$ pg/ml. $p=0,043$).

Serum ghrelin düzeylerinde tanı anına kıyasla artışlar görülürken; sadece 0-6. aylar arası ölçümlerde ortalama serum ghrelin değerinde istatistiksel anlamlı artışlar kaydedildi ($49,37 \pm 32,11$ ng/ml. 'ye karşılık $61,64 \pm 35,19$ ng/ml. $p=0,005$). Olguların serum ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler şekil 17'de görülmektedir.



Şekil 17. Dört yaş üstü kanserli olguların serum ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler

Serum adiponektin ölçümlerinde ise 0, 3. ve 6. aylar arasında ortalama serum adiponektin düzeylerinde artış görülürken (42178 ± 15656 ng/ml'ye karşılık sırası ile 42263 ± 18274 ng/ml. ve 51147 ± 26260 ng/ml. $p=0,01$); 0-3. aylar arası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Olguların serum adiponektin düzeylerindeki değişim şekil 18'de görülmektedir.



Şekil 18. Dört yaş üstü kanserli olguların serum adiponektin ölçümlerindeki değişiklikler

Dört yaş altı kanserli olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylarda ortalama ağırlık, boy, BMI, TDKK, BDKK, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, albümin, prealbümin, transferrin, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, TNF- α , adiponektin ve ghrelin değerleri Tablo 12 ' de görülmektedir.

Tablo 12. Dört yaş altı kanserli olguların tanı anında (0). , 3. ve 6. aylardaki ölçümleri

DÖRT YAŞ ALTI KANSERLİ HASTALAR	0. AY (n:7) ORTALAMA±SS	3. AY (n:6) ORTALAMA±SS	6. AY (n:6) ORTALAMA±SS
VA(kg)	12,64±2,67	12,83±1,70	14,41±2,47 ¹
BOY(cm)	87,42±8,71	88,00±8,85 ^c	92,33±6,77 ¹
BMI(kg/m²)	16,49±2,48	16,80±2,47	16,90±1,60
BELÇEVRESİ(cm)	46,95±3,97	48,75±2,89	52,83±3,31 ^{1,f}
BEL/KALÇA ORANI	0,92±0,045	0,92±0,060	0,92±0,031
BEL/BOY ORANI	0,53±0,042	0,55±0,048	0,57±0,032 ¹
TRİCEPS(mm)	8,00±1,64	8,2±0,59	9,03±1,12 ^f
BİCEPS(mm)	4,77±1,04	5,26±1,07	5,41±1,48
ALBUMİN(g/dl)	3,77±0,29	4,18±0,40	4,4±0,45
TRANFERRİN(mg/dl)	247,11±64,36	213,70±68,27	218,51±61,12
PREALBUMİN(mg/dl)	20,23±3,86	20,90±7,21	17,21±6,22
KOLESTEROL(mg/dl)	168,85±63,80	130,83±5,49	147,16±38,22
TRİGLİSERİD(mg/dl)	157,25±118,62	101,51±50,44	102,50±69,06
HDL(mg/dl)	28,10±16,46	32,43±7,71	36,00±13,43
LDL(mg/dl)	109,30±49,50	78,09±9,58	90,59±32,48
CRP(mg/dl)	22,31±19,01	5,91±2,57	5,43±4,66
TNF-α(pg/ml)	23,90±1,26	25,77±1,36 ^c	28,38±14,02
GHRELİN(ng/ml)	74,07±27,72	69,45±42,34	77,27±34,65
ADİPONEKTİN(ng/ml)	49275±19438	63160±17524	53994±16625

- a. 0-3.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- b. 0-3.ay değerler arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- c. 0-3.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- d. 3-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- e. 3-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- f. 3-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık
- g. 0-6.ay değerleri arasında p<0,001 düzeyde anlamlılık
- h. 0-6.ay değerleri arasında p<0,01 düzeyde anlamlılık
- i. 0-6.ay değerleri arasında p<0,05 düzeyde anlamlılık

Dört yaş altı olgulara bakıldığında kilo ve boy değerlerinde 0-6. aylar arası ölçümlerde istatistiksel anlamlı artışlar bulundu ($p<0,05$). Ancak BMI, TDKK, BDKK ölçümlerinde takip sürecinde artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Serum albümin değerlerinde 0, 3, 6. aylardaki ölçümlerinde tanı anına göre artışlar olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (*sırası ile $3,77\pm 0,79$ g/dl'ye karşılık $4,18 \pm 0,40$ g/dl ve $4,4 \pm 0,45$ g/dl, $p=0,116$).*

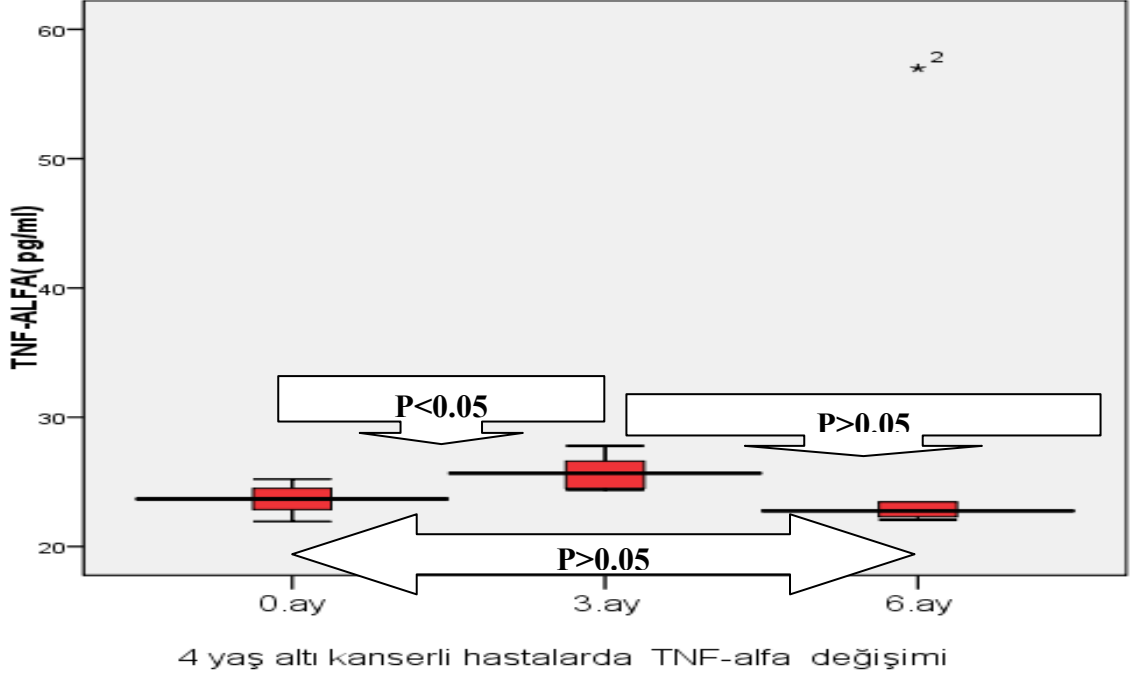
Olguların serum prealbümin değerlerinde 0-6. aylar arası değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tanı anına göre ortalama serum prealbümin değerinin düştüğü görüldü.

Serum transferrin değerlerinde tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı olmasa da düşüşler olduğu görüldü (*$247,11 \pm 64,36$ mg/dl 'ye karşılık sırası ile $21,70 \pm 68,27$ mg/dl ve $218,51 \pm 61,12$ mg/dl, $p=0,345$).*

Aynı şekilde serum CRP değerlerinde de tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı olmasa da düşüşler olduğu görüldü (*$22,31 \pm 19,01$ mg/dl'ye karşılık sırası ile $5,91 \pm 2,57$ mg/dl ve $5,43 \pm 4,66$ mg/dl, $p=0,116$).*

Serum HDL düzeylerinde tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylar arasında artışlar görülürken; LDL düzeylerinde ise düşüşler görüldü. Ancak bu ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

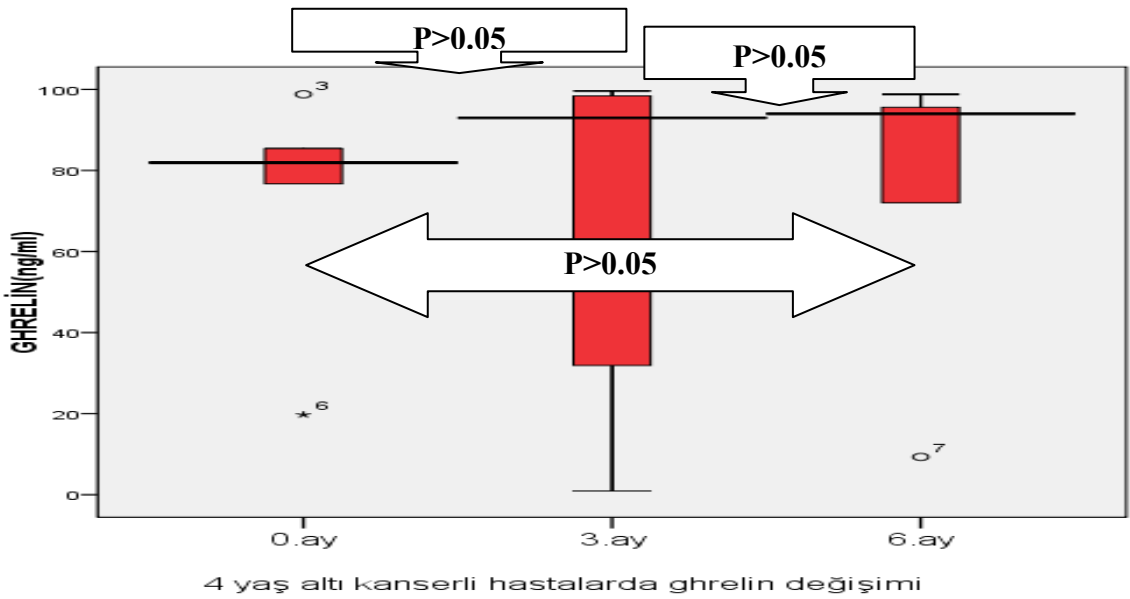
Serum TNF- α değerlerinde 0, 3, 6. aylarda artışlar görülürken sadece 0-3. aylar arası ölçümlerde anlamlı bir fark bulundu (*$23,90 \pm 1,26$ pg/ml'ye karşılık $25,77 \pm 1,36$ pg/ml, $p=0,046$).* Olguların TNF- α değerlerindeki değişimler şekil 19'da görülmektedir.



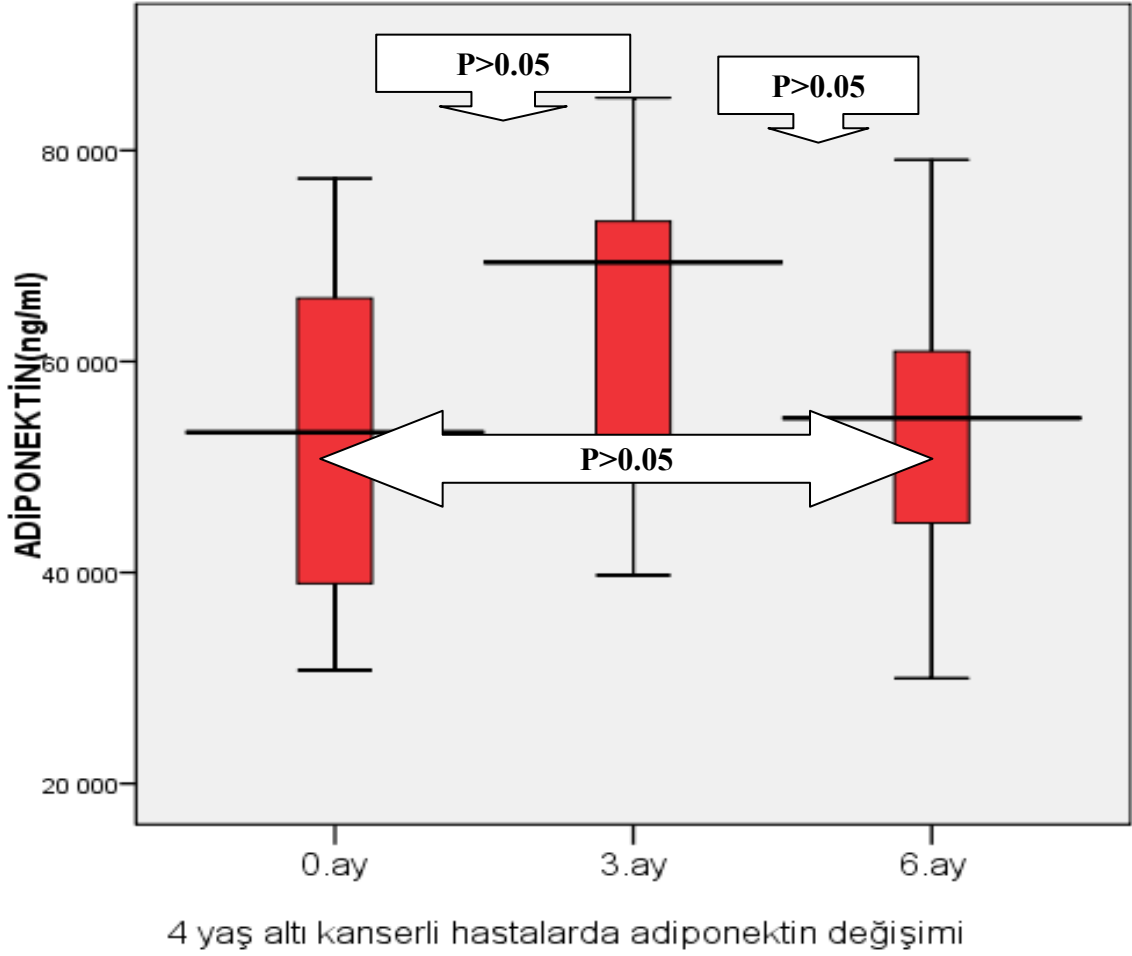
Şekil 19. Dört yaş altı kanserli olguların serum TNF- α ölçümlerindeki değişiklikler

Olguların serum ghrelin değerlerinde 0-6. aylar arasında artış görülürken istatistiksel anlamlı fark yoktu ($74,07 \pm 27,72$ pg/ml'ye karşılık $77,27 \pm 34,65$ pg/ml, $p=0,686$). Olguların ghrelin değişimi şekil 20'de görülmektedir.

Serum adiponektin düzeylerine bakıldığında tanı anına göre 6. ayda artışlar görülürken (49275 ± 19438 ng/ml'ye karşılık 53994 ± 16625 ng/ml, $p=0,917$); anlamlı bir fark bulunamadı. Olguların adiponektin değişimi şekil 21'de görülmektedir.



Şekil 20. Dört yaş altı kanserli olguların serum ghrelin ölçümlerindeki değişiklikler



Şekil 21. Dört yaş altı kanserli olguların serum adiponektin ölçümlerindeki değışiklikler

Kanserli olgular tümör cinsine göre karşılaştırıldığında görüldü ki; solid doku tümörlü olguların tanı anında hematolojik maligniteli olgulara göre BMI, TDKK, serum transferrin, HDL ve TNF- α değeri daha yüksekti ($p < 0,05$). Ayrıca 0, 3. ve 6. aylarda serum ghrelin ölçümleri hematolojik maligniteli olgularda solid doku tümörlerine göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,005$). Diğer parametreler açısından hematolojik maligniteli olgular ile solid doku tümörlü olgular arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların tümör cinsine göre karşılaştırılması

	HEMATOLOJİK MALİGNİTELER ORTALAMA±SS	SOLİD DOKU TÜMÖRLERİ ORTALAMA±SS	P DEĞERİ
KİLO-0(kg)	34,72±19,08	37,09±22,80	P>0,05
KİLO-3(kg)	35,98±19,82	37,03±23,11	P>0,05
KİLO-6(kg)	38,72±22,03	36,53±23,77	P>0,05
BOY-0(cm)	135,60±30,82	131,63±36,81	P>0,05
BOY-3(cm)	138,40±30,67	136,30±35,97	P>0,05
BOY-6(cm)	138,11±30,22	132,44±35,30	P>0,05
BMI-0(kg/m2)	17,25±3,62	19,20±2,47	P<0,05
BMI-3(kg/m2)	17,50±3,95	18,84±3,08	P>0,05
BMI-6(kg/m2)	18,50±4,12	18,70±3,50	P>0,05
TRİCEPS-0(mm)	8,61±3,62	12,41±4,46	P<0,05
TRİCEPS-3(mm)	10,00±4,22	13,38±5,34	P<0,05
TRİCEPS-6(mm)	12,14±5,00	14,35±6,42	P>0,05
TRANSFERRİN-0 (mg/dl)	191,04±73,91	267,22±61,43	P<0,05
TRANSFERRİN-3 (mg/dl)	200,76±59,20	205,00±33,97	P>0,05
TRANSFERRİN-6 (mg/dl)	209,95±59,86	202,00±54,76	P>0,05
HDL-0(mg/dl)	25,75±10,66	38,35±9,09	P<0,05
HDL-3(mg/dl)	36,94±12,77	39,36±11,05	P>0,05
HDL-6(mg/dl)	39,87±14,11	34,33±11,73	P>0,05
TNF-α-0(pg/ml)	26,41±12,05	22,86±0,91	P<0,05
TNF-α-3(pg/ml)	25,53±1,31	24,97±2,61	P>0,05
TNF-α-6(pg/ml)	29,18±24,73	23,68±3,73	P>0,05
GHRELİN-0(ng/ml)	59,61±28,76	32,13±35,31	P<0,05
GHRELİN-3(ng/ml)	71,91±30,78	15,77±12,79	P<0,05
GHRELİN-6(ng/ml)	76,59±27,98	22,91±23,12	P<0,05
ADİPONEKTİN-0 (ng/ml)	42572±16551	45476±15886	P>0,05
ADİPONEKTİN-3 (ng/ml)	47959±20139	34891±12286	P<0,05
ADİPONEKTİN-6 (ng/ml)	49396±26897	58300±16111	P>0,05

5. TARTIŞMA

Kanserli hastalarda sağ kalımlarda hem tedaviye hem de hastalığa bağlı olarak yaygın şekilde beslenme sorunları görülmektedir. Beslenme pediatrik kanserli hastalarda sağ kalımda önemli bir rol oynar. Çocuklarda beslenme sadece günlük enerji gereksinimini karşılamak için değil aynı zamanda çocuğun büyüme ve gelişiminin devamı için de gereklidir. Kanserli hastalarda beslenme; tedavinin daha iyi tolere edilebilmesi, kanser tekrarının azaltılması, hastanede kalış süresinin ve enfeksiyon riskinin azaltılması ve beklenen yaşam süresinin artırılması için çok önemlidir.

Kemoterapi alan hastalarda protein/enerji malnütrisyonu sıklığı yaşa, kanserin evresine, sağaltımın yoğunluğuna ve sosyoekonomik koşullara bağlı olarak %8-60 arasında değişir (16). Malnütrisyon, ilaçların farmakokinetiklerini bozarak toksisite artışına ve kemoterapi gecikmelerine neden olabilir (82,110).

Çocuklarda ileri evre Wilms tümörü, nöroblastom, rabdomiyosarkom, Ewing ailesi tümörleri, bazı Hodgkin-dışı lenfomalar, baş boyun tümörleri, akut myeloid lösemi, yüksek riskli akut lenfoblastik lösemi, relaps olmuş lösemiler, yüksek dereceli SSS tümörlerine uygulanan intensif, kombine kemoterapiler ve kök hücre uygulamaları malnütrisyona daha sık yol açar (83).

Kaşeksi ilerleyici yağ dokusu ve yağsız vücut dokusunun kaybı ile giden bir sendromdur. İlerlemiş kanser olgularının %80'inde kaşeksi; ödem, anemi, çabuk doyma, kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizlikle kendini gösterir. Kaşeksi performansı, yaşam kalitesini ve kemoterapiye verilen yanıtı azaltırken; kemoterapiye ait toksisiteyi artırır. Kaşeksi patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Ama bunların arasında en önemlisi yapım ve yıkım arasında dengesizlik olmasıdır. Bunda da en önemli rolü sitokinler oynar. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 kaşeksi sendromunun patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Proinflamatuvar sitokinler iştah artışında rol oynayan ghrelin sekresyonunu azaltırken; ghrelinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salınımını inhibe eder (108).

Kuzey kanser araştırma ve tedavi merkezinin küçük hücreli olmayan 200 akciğer kanserli kaşeksili vaka üzerinde yapılan çalışmada anti-TNF ajanı olarak 'infliksimab' denenmiştir. Ayrıca AIDS için üretilen anti-TNF ajanı 'talidomide' denenmiştir.

Sonuç olarak görülmüştür ki anti-TNF ajanları yağsız vücut kitlesinin artmasında, kilo kaybının önlenmesinde ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesinde önemli role sahiptir. Kaşekside aynı zamanda antienflamatuar sitokinler ile proinflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik de gözlenir. Bu durum göz önünde bulundurularak antienflamatuar sitokinler IL-4, IL-10, IL-12, IL-15 kaşeksi sendromu tedavisinde kullanılabilir ve kaşekside görülen etkileri kısmen geriletebilir (19).

Kanserli hastalarda beslenme tedavisinin amacı, kilo kaybını önleyerek hastanın fonksiyonel kapasitesini iyileştirmektir. Erişkin kanser hastalarında yapılan birkaç çalışmada EPA ve omega-3 yağ asidi içeren enteral beslenme desteğinin antikaşektik etkisi olduğu gösterilmiştir (84). Kanser kaşeksisinin patogeneğinde proinflamatuar sitokinlerin artması, proteolitik yolların aktivasyonu ile birlikte akut faz reaktanlarının artışı gelir. EPA bu yolların hepsinde karşıt mekanizma ile çalışır (45).

Biz çalışmamızda prospektif olarak yeni tanı konulan ve tedavi gören 11 solid doku tümörlü ve 34 hematolojik maligniteli(ALL, AML ve Lenfoma) olguda 2 kutu/gün(2,2g) EPA ve protein, enerji yoğun beslenme desteği sonrası tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek kilo kaybının önlenmesini, beslenme durumunun değerlendirilmesini (antropometrik ölçümler, deri kıvrım kalınlıkları, lipid profili, prealbümin ve albümin gibi beslenme ile ilişkili biyokimyasal parametreler), proinflamatuar sitokinler olan TNF- α ve CRP düzeylerine ve beslenme fizyolojisinde önemli olan ghrelin ve adiponektin düzeylerine bakılmasını amaçladık.

Çeşitli kanserlerde EPA içeren enteral beslenme ürünleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. İleri evre pankreatik kanserli hastalarda EPA içeren beslenme ürünleri sonrası akut faz reaktanlarında azalma, metabolik parametrelerde düzelme ve yağsız vücut kitlesinde artışlar gözlemlenmiştir. Eikosapentaenoik asit alan pankreas kanserli olgularda iştah ve performanslarında artışlar görülmüştür (45). Bizim çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalar ile solid doku tümörlü hastalar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı bir ilişki gözlenmezken; solid doku tümörlü olguların tanı anında ortalama BMI değerlerinin hematolojik maligniteli olgulara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,028).

Jho DH ve arkadaşlarının (45) yaptığı çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hematolojik maligniteli olgularda ortalama vücut ağırlığında ($34,72 \pm 19,08$ kg 'a karşılık sırası ile $35,98 \pm 19,82$ kg ve $38,72 \pm 22,03$ kg, $p=000$) ve BMI' de ($17,25 \pm 3,62$ 'e karşılık sırası ile $17,50 \pm 3,95$ ve $18,50 \pm 4,12$, $p=0,01$) tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylarda artışlar kaydedildi. Ancak solid doku tümörlü olgularda takip sürecinde ortalama vücut ağırlığında ($37,09 \pm 22,80$ kg'a karşılık sırası ile $37,03 \pm 23,11$ kg ve $36,53 \pm 23,77$ kg, $p=0,498$) ve BMI 'de ($19,2 \pm 2,47$ 'e karşılık sırası ile $18,84 \pm 3,08$ ve $18,70 \pm 3,5$, $p=0,515$) azalma gözlemlendi.

Bu bulgu Bayram I. ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışma ile uyumlu idi. O çalışmada lösemili hastalarda vücut ağırlığı ve BMI 'deki artışların solid doku tümörlü olgularda gözlenmediği ve bunun EPA 'nın lösemi hücrelerini lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve kemoterapiye daha hassas hale getirdiği belirtilmiştir. Ayrıca çalışmamızda bir başka dikkat çeken husus ise solid doku tümörlü hasta grubunun vaka sayısının hematolojik maligniteli gruba göre daha az olduğu idi.

Gastrointestinal malignitesi olan hastalar üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda; operasyon öncesi EPA ile beslenen hastalarda hastanede kalış süresi, operasyon sonrası komplikasyonlar azalmakta, immün sistem gelişmekte ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri azalmaktadır. Omega-3 yağ asitleri postoperatif enfeksiyon sıklığını azaltmakta ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını geliştirmektedir. EPA'nın immün sistem üzerine olumlu etkileri ve postoperatif enfeksiyon sıklığında azaltması perioperatif immünonutrisyon olarak kullanımı teşvik etmektedir (45). Jho DH ve arkadaşlarının (45) yaptığı çalışmada EPA 'nın VEGF 'nin ligand ve reseptörünün sayısını, tümöre gelen kan akımını azaltarak tümör büyümesi engellediği de gösterilmiştir.

Aoife M. ve arkadaşlarının (85) özafajektomili hastalar üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise EPA desteği alan olguların kontrol grubuna göre yağsız vücut kitlesindeki kaybın belirgin derecede az olduğu ayrıca proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-10 ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubuna göre azalma gösterdiği bulunmuş. Bizim çalışmamızda hematolojik maligniteli ve solid doku tümörlü hasta grupları arasında tanı anında ortalama TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttu. Hematolojik maligniteli olgularda tanı anında ortalama TNF- α düzeyleri daha yüksek olarak bulundu ($p=0,001$).

Ayrıca literatürden farklı olarak hematolojik maligniteli ($26,41 \pm 12,05$ pg/ml 'e karşılık $29,18 \pm 24,73$ pg/ml, $p=0,046$) ve solid doku tümörlü ($22,86 \pm 0,91$ pg/ml 'ye karşılık $23,68 \pm 3,73$ pg/ml, $p=0,953$) hasta gruplarında ortalama TNF- α düzeylerinde tanı anına kıyasla 6. ayda daha yüksek değerler elde edildi.

Sonuç olarak TNF- α değerinin yüksek bulunması artmış insülin direnci ile açıklanabileceği gibi ayrıca kontrol grubuna kıyasla EPA desteği alan hastalarda daha düşük TNF- α değerleri elde edilebilir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun olmaması nedeni ile TNF- α değerlerindeki bu düşüş görülemediği olabilir.

Tashiro ve arkadaşları (47) yanıklı ratlarda omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin immün fonksiyonlara etkisine bakmışlardır. Omega-3 infüzyonunun serum TNF- α , IL-10 düzeyini düşürdüğünü ve nitrojen tutulumunun arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, omega-3 infüzyonu sonucunda deri hipersensitivitesinin de iyileştiğini rapor etmişlerdir.

Barbara S. ve arkadaşlarının (4) evre 3 küçük hücreli akciğer kanserli 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 2 g EPA+ 0,9 g DHA enteral ürün desteği alan hastaların 2-4 hafta sonra vücut ağırlığının, 3-5 hafta sonra yağsız vücut kitlesinin, 5 hafta sonra ise üst-orta kol çevresinin arttığını ve bir proinflatuar sitokin olan IL-6 düzeyinin düştüğü görülmüştür.

Moses ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışmada EPA desteğinin fiziksel aktiviteyi ve fonksiyonları artırdığı gösterilmiştir.

Morlion ve arkadaşlarının (48) postoperatif hastalarda 5 gün süreyle verilen parenteral balıkyagının, granüositlerdeki LTB5/LTB4 oranının birkaç kat arttığını ve lökositler üzerinde immünomodülatör etki yaptığını belirtmişlerdir.

Bayram I. ve arkadaşlarının (84) 52 pediatrik kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalardan 33'üne normal beslenmelerine ek olarak EPA içeren enteral ürün desteği sonrası 6. ayın sonundaki takiplerde EPA desteği alan hastaların standart ürün alan hastalara göre remisyon süresinin kısaldığı, vücut ağırlığı ve BMI 'deki artışların kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur.

Kerem M. ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada gastrik kanserli olgularda serum prealbümin ve albümin değeri kanser kaşeksili olgularda sağlıklı ve kaşeksisi olmayan gruba göre daha düşük bulundu. Ayrıca CRP düzeyi kanserli olgularda daha yüksek bulundu.

Bizim çalışmamızda ortalama prealbümin değeri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yokken; ortalama albümin değerleri bakıldığında solid doku tümörlü olgularda tanı anında albümin değerleri daha yüksek olarak bulundu ($p=0,005$).

Hematolojik maligniteli hastalarda vücut ağırlığı ve BMI 'deki artışa paralel olarak albümin ve prealbümin değerlerinde tanı anına kıyasla 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü. Ortalama albümin değeri sırası ile tanı anında $3,68 \pm 0,47$ g/dl iken 6. ayda $4,34 \pm 0,47$ g/dl ($p<0,001$) olarak bulundu. Ortalama prealbümin değeri ise tanı anında $17,39 \pm 7,01$ mg/dl iken 6. ayda $22,41 \pm 10,38$ mg/dl ($p<0,041$) olarak bulundu. Solid doku tümörlü olgularda ise BMI ve vücut ağırlığındaki azalma ile paralel olarak albümin ve prealbümin değerlerinde artışlar görülmedi. Kerem M. ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmaya bakıldığında kanserli hastalarda albümin ve prealbümin değerleri azalmış bulunurken; bu çalışmada hematolojik maligniteli hasta grubunda EPA içeren enteral ürün desteği sonrası tanı anına kıyasla 6. ayda anlamlı istatistiksel artışlar görüldü.

Hem Yu ve arkadaşları (88) hem de Wright ve arkadaşlarının(111) çalışmasında ALL'li ve solid tümörlü çocuklarda prealbümin beslenme durumunu değerlendirmede en hassas parametre olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da prealbümin değerlerindeki artışın vücut ağırlığı ve BMI 'deki artışa paralel olması bu literatürü desteklemektedir.

Brennan ve arkadaşlarının (89) çalışmasında plazma proteinlerinden albümin, retinol bağlayıcı protein (RBP), transferin ve prealbüminin visseral protein durumunu gösterdiği ancak akut faz reaktanları olduğu için düzeylerinin ateş ve enfeksiyon gibi diğer etmenlerden etkilenebileceği ve kanserli çocuklarda konsantrasyonlarının baskılanmış olabileceği belirtilmiştir. Transferin yarılanma ömrü 8-9 gündür, albümine göre protein enerji malnütrisyonlu çocuklarda daha iyi bir göstergedir. Ancak enfeksiyon ve demir yetersizliğinde transferin artabilir (90).

Malvy ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada transferrinin malnütrisyona eşlik eden bir gösterge olduğu, ancak prealbümin kadar hassas olmadığı ileri sürülmektedir. Bizim çalışmamızda solid doku tümörlü olgularda tanı anında ortalama transferrin düzeyi hematolojik maligniteli olgulara göre daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

Hematolojik maligniteli hastalarda EPA desteği sonrası tanı anına kıyasla 6. ayda transferrin değeri artmasına rağmen ($191,04 \pm 73,91$ mg/dl 'e karşılık $209,95 \pm 59,86$ mg/dl, $p=0,259$); istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Solid doku tümörlü olgularda ise vücut ağırlığı ve BMI kaybına korele olarak 0-3. ve 0-6. aylar arasında istatistiksel anlamlı düşüşler görüldü ($267,22 \pm 61,43$ mg/dl 'ye karşılık sırası ile $205,00 \pm 33,97$ mg/dl ve $202,00 \pm 54,76$ mg/dl, $p=0,015$). Bu bulgularda göstermektedir ki beslenme durumunun belirlenmesinde transferrin önemli bir belirteçtir.

Kerem M. ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada akut faz yanıtının önemli göstergelerinden biri olan C-reaktif protein düzeyi kanserli hastalarda yüksek düzeylerde bulunmuştur. Çalışmamızda EPA içeren enteral ürün desteği verdiğimiz iki grup arasında ortalama CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki yokken; hematolojik maligniteli hasta grubunda CRP düzeylerinde 0-3. ve 0-6. aylar arasında tanı anına kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($28,81 \pm 32,11$ mg/dl' ye karşılık sırası ile $16,81 \pm 44,57$ mg/dl ve $16,97 \pm 40,73$ mg/dl, $p=0,04$). Solid doku tümörlü grupta ise tanı ile kıyaslandığında CRP değerlerinde azalma görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı değildi ($12,73 \pm 11,63$ mg/dl'ye karşılık $11,70 \pm 13,47$ mg/dl, $p=0,889$). Bu durum solid doku tümörlü hasta sayısının az olması ve bu grupta takipte belirgin kilo ve BMI 'de artış görülmemesi ile açıklanabilir.

Fiorenza ve arkadaşlarının (91) 530 kanserli hasta ile 415 kanserli olmayan kontrol grubu üzerinde yapmış olduğu çalışmada total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol kanserli hastalarda daha düşük bulunurken, trigliserid düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Moschovi ve arkadaşlarının (92) çalışmasında da tanı anında lipit profilinde değişiklikler gözlenmiş, düşük HDL kolesterol, artmış trigliserid, artmış LDL kolesterol gözlenmiştir. Ancak remisyon sırasında bu değerlerin normale döndüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da iki grup arasında sadece HDL değerleri açısından tanı anında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı.

Solid doku tümörlü olgularda, hematolojik maligniteli olgulara göre tanı anında ortalama HDL değerleri daha yüksekti ($p=0,001$). Hematolojik maligniteli olgularda tanı anı ve 6. aylar arası değerlendirme yapıldığında trigliserid ve LDL değerleri tanı anına kıyasla azalma gösterirken istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

HDL değerleri ise 0-6. aylar arasında tanı anına kıyasla anlamlı ölçüde yüksekti ($25,77 \pm 10,66 \text{ mg/dl}$ 'ye karşılık $39,87 \pm 14,11 \text{ mg/dl}$, $p=000$). Solid doku tümörlü olgularda ise LDL ve trigliserid değerlerin tanı anına kıyasla artma görülürken, HDL değerinde ise hematolojik maligniteli olguların aksine düşüşler görüldü. Solid doku tümörlü olgularda ise proinflamatuvar sitokinlerin ör: TNF- α artmış olarak bulunması, vücut ağırlığı ve BMI 'de artışların görülmemiş olması nedeni ile kolesterol panelinde bu tarz bir değişiklik görülmüş olabilir.

Yeni tanı almış ALL'li çocukların tanı anındaki beslenmeleri sağlıklı dönemdeki beslenmeleriyle karşılaştırıldığında %54'e yakın azalmalar gözlenmiştir. Kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığı ile beslenme durumu değerlendirildiğinde yaşına göre yeterli ve dengeli beslenemeyen çocuklarda yeterli ve dengeli beslenen çocuklara göre tedaviyi bırakma ve tedaviye yanıtızlığa bağlı ölümler daha fazladır. Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı irka bağlı olarak değişiklik göstereceği için gelişmekte olan ülkelerde kol ölçümleri önerilmektedir (93).

Oğuz A. ve arkadaşlarının (94) yaptığı bir çalışmada 62 hasta ve 31 sağlıklı çocukta boy, ağırlık, üst orta kol çevresi(MUAC) ve triceps deri kıvrım kalınlığı ölçüldü. Hastaların boya göre ağırlık değerleri normal olmasına karşın, MUAC ve TDKK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). İntarabdominal solid tümörlü olan hastaların MUAC ve TDKK değeri ekstraabdominal solid tümörlü olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Bu çalışmada EPA içeren enteral ürün desteği verdiğimiz hematolojik maligniteli olgularda eş zamanlı tanı anından 6. aya kadar ki takiplerde cilt altı yağ dokusunun önemli bir göstergesi olan TDKK ve BDKK 'da istatistiksel anlamlı artışlar tespit edildi ($8,61 \pm 3,62 \text{ mm}$ 'ye karşılık sırası ile $10,00 \pm 4,22 \text{ mm}$ ve $12,14 \pm 5,00 \text{ mm}$, $p=000$), ($5,55 \pm 2,79 \text{ mm}$ 'ye karşılık sırası ile $6,42 \pm 2,8 \text{ mm}$ ve $7,56 \pm 3,35 \text{ mm}$, $p=0,001$).

Aynı zamanda bel çevresi, yağ oranının göstergesi olan; bel/kalça oranı hematolojik maligniteli olgularda tanı anında düşükken EPA ile destek sonrası anlamlı istatistiksel artışlar tespit edildi (*tanı anında $0,89 \pm 0,061$ iken 6. ayda $0,90 \pm 0,80$ mm, $p=0,017$*). Bu bulgulardan da anlaşılabilceği kadar ile Oğuz A. ve arkadaşlarının (94) da işaret ettiği gibi kanserli hastalarda bu parametrelerde azalma görülürken; bizim çalışmamızda EPA içeren enteral ürün desteği sonrası TDKK, BDKK ve bel/kalça oranlarında artışlar görülmüştür. Bu ise kanserli hastalarda EPA desteği sonrası cilt altı yağ dokusunda artışların sağlanabileceğini göstermektedir.

Kanser kaşeksili hastalarda kas dokusunda ki insülin duyarlılığı azalmakta; EPA insülinin kas dokusu üzerindeki duyarlılığını artırmaktadır. Ayrıca kanserli hastalarda erken dönemde EPA desteği verilmesinin kas yıkımını azalttığına işaret edilmiştir (95). Aynı makalede EPA'nın kas yıkımını azaltıcı etkisinin birkaç mekanizma ile olduğu; bunlardan birincisinin kas yıkımının ve apoptozisinin azaltılması, ubiquitin-proteozom yolağının baskılanması ve proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması, ikincisi; kas dokusunda insülin duyarlılığının artırılması ve protein, kalori alımının artırılması ile kas dokusunda protein sentezinin artırılması, üçüncü ve son mekanizma ise dolaylı olarak kemoterapi yan etkilerinin ve kemoterapiye olan direncin artırılarak kas yıkımını azalttığına işaret edilmiştir.

Bizim çalışmamızda orta kol kas çevresi ölçümleri yapılmadı. Literatürde de belirtildiği gibi EPA desteği alan hastalarda protein yıkımı azalmakta dolayısıyla kas kütlesi kaybı azalmaktadır. Kas kütlesinin ve protein rezervinin göstergesi olan orta kol kas çevresi (MUAC) ölçümlerinin EPA desteği alan hastalarda artmış olması beklenilir.

Adiponektin yağ dokusundaki adipositokin ailesinin bir üyesidir. Salınımı, yağ dokusu üretimi, insülin ve IGF-1 uyarısı ile artar. Dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunan adiponektinin proinflamatuvar sitokinlerin azaltılması, insülin duyarlılığının gelişmesi ve yağ asidi metabolizmasının artmasına bağlı olarak pozitif yönde etkileri vardır. Adiponektin konsantrasyonu leptin, IL-6 ve TNF- α gibi diğer adipositokinlerin aksine çocuklarda ve yetişkinlerde vücut yağ miktarı ile ters ilişkilidir (96).

Güçlü bir antienflamatuar etkisi vardır, kilo alımı ile düzeyleri arasında ters etki vardır. Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır. Kilo kaybı ile eş zamanlı olarak adiponektin düzeyleri artar. Tip 2 DM, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, insülin direncinin olduğu durumlarda örn: obezite gibi adiponektin düzeyleri düşmektedir (87).

Jamieson ve arkadaşlarının (87) yaptığı bir çalışmada ise kilo kaybı olan akciğer kanserli olgularda düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmiştir. Yine Wolf I. ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada ise kolon ve meme kanserli olgularda adiponektin düzeyi ile kaşeksi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Aynı çalışmada adiponektin düzeyleri gastrik kanserli olgularda sağlıklı ve kaşeksisi olmayan gruba göre yüksek bulundu ve BMI ile adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu (87).

Adiponektin düzeylerinin ise vücut yağ oranı, bel/kalça oranı ve abdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (97). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glikoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleri ile negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (98). C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (99). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü (rozigitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (100).

Erarslan ve arkadaşları (101) 23 kolorektal kanserli hastalarda adiponektin seviyelerine bakmış ve kolorektal kanser ve adenomu olan hastalarda adiponektin düzeylerini (*sırasıyla* $7,1 \pm 3,4 \mu/ml$, $7,4 \pm 3,75 \mu/ml$) kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulmuş ($9,2 \pm 3,8 \mu/ml$) ve bu farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Kanserli ve adenomlu gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir.

Avcu ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu bir çalışmada kronik lenfositer lösemi (KLL) ve myeloproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda, adiponektin serum düzeylerine bakılmış. Kronik lenfositer lösemili hastalarda adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüş. Yine myeloproliferatif hastalık tanılı hastalarda kontrol grubuna

göre adiponektin seviyeleri daha düşük bulunmuş. Myeloproliferatif hastalık tanılı hastalarda interferon tedavisi alan ve almayan grup karşılaştırılmış; interferon tedavisi alan hastalarda adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuş.

Petridou ve arkadaşları (103) tarafından myeloblastik lösemili çocuklarda adiponektin düzeylerine bakılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Akut miyelositer lösemili hastaların serum adiponektinin düzeyleri daha düşük rapor edilmiş. Ancak T- ALL ve B- ALL'li hastalar ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar ışığında bakıldığında; kilo alımı, yağ dokusu artımı, proinflamatuvar sitokinlerin azalması ör: TNF- α ve insülin duyarlılığının artması ile birlikte adiponektin düzeylerinde artışlar beklenilir. Ayrıca literatürde de belirtildiği gibi kanserli olgularda tanı anında adiponektin düzeyleri düşük olarak bulunmaktadır. Bizim çalışmamıza bakıldığında tanı anında hematolojik maligniteler ile solid doku tümörleri arasında adiponektin düzeyleri açısından tanı anı ve takip sürecinde istatistiksel anlamlı farklılıklar yoktu. Ancak hematolojik maligniteli hasta grubunda istatistiksel anlamlı olamasa da ($p < 0,055$) adiponektin düzeylerinde tanı anına kıyasla artışlar tespit edildi (42572 ± 16551 ng/ml 'ye karşılık 6. ayda 49396 ± 26897 ng/ml, $p = .055$). Solid doku tümörlerinde de adiponektin değerlerinde tanı anına kıyasla artışlar kaydedildi (45476 ± 15886 ng/ml 'ye karşılık 58300 ± 16111 ng/ml, $p = 0,173$).

Varady ve arkadaşlarının (104) yaptığı bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen hastalarda lipid profili değişmeden adiponektin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bueno ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada da farklı yağ çeşitleri verilen ratlarda kan serum düzeylerinin EPA alan grupta yüksek olarak bulunmuş.

Fragopoulou ve arkadaşlarının (104) 310 erkek ve 222 kadın yunanlı üzerinde yaptığı bir çalışmada omega-3 den zengin Akdeniz diyeti alan kişilerin kan adiponektin düzeyleri yüksek olarak bulunmuş.

Kratz ve arkadaşlarının (104) obez 60 kadın, 10 erkek yaptığı bir başka çalışmada 3-12 hafta takip boyunca izokalorik diyet verilen kişilerde adiponektin düzeyleri artmazken, EPA alan kişilerde adiponektin düzeylerinin arttığı gözlenmiş.

Itoh ve arkadaşlarının (104) 52 metabolik sendromlu hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada 1,8 gr/gün EPA alan test grubunda yüksek adiponektin düzeyleri gözlenirken; serum LDL, HDL düzeylerinde ve kan basında değişiklik gözlemlenmemiş ($p<0.01$). Yapılan çalışmaların sonucunda görülmüştür ki doymuş yağ asitlerinden zenginleştirilmiş diyet adiponektin düzeyini düşürürken; poliansatüre yağ asidi veya omega-3 yağ asidi ile zenginleştirilmiş diyet sonrası serum adiponektin düzeylerinde artışlar görülmektedir (104).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak EPA içeren enteral ürün desteği alan her iki grupta da adiponektin düzeylerinde artışlar saptandı. Ancak istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Bundan dolayı randomize çift kör kontrollü daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalar ile kanserli hastalarda EPA içeren enteral ürün desteği sonrası adiponektin düzeylerinde ki değişim daha net ortaya konulabilir.

Ghrelin ön hipofizden salınan GH Salınımı düzenleyen; daha çok gastrointestinal sistem tarafından üretilen vücut ağırlığı ve yeme davranışı üzerine etkili peptid yapılı bir hormondur. Memelilerin enteroendokrin oksintik hücrelerinden birinci derecede üretilmektedir (87).

İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda, çölyak, bulimia nevroza, kansere bağlı anoreksiya ve kaşekside artmaktadır. Bu artış vücut kitle indeksi (VKİ) düştükçe daha da belirginleşmektedir. Hepatosellüler karsinomlu hastalarda ghrelin seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Fakat gastrik ve mukoepidermoid karsinomlarda ghrelin üreten hücrelerin yok olduğu immunohistokimya ve RIA ile gösterilmiş olup, RT-PCR ile bu durum doğrulanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, büyüme hormonu ile kanserler arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Ghrelin, büyüme hormonu salınımını arttırdığı için ghreline bağlı metastaz olma ihtimalide teorik olarak artmaktadır (105).

Shimizu Y. ve arkadaşlarının (87) yaptığı bir çalışmada akciğer, kolon ve göğüs kanserli olgularda total ghrelin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Yalnız ghrelin düzeyleri ile kanser kaşeksi arasındaki bilgiler çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir.

Mustafa Kerem ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada serum ghrelin düzeyleri gastrik kanserli olgularda sağlıklı ve kaşektik olmayan gruba göre yüksek bulunurken BMI 'deki azalma ile serum ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon, yaş ile ise pozitif korelasyon bulundu.

Whatmore ve arkadaşlarının (106) 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır. Ghrelin ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanamamıştır. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada Ghrelin düzeyleri açısından hematolojik maligniteli olgular ile solid doku tümörlü olgular karşılaştırıldığında tanı anı ($p<0,022$), 3.($p<000$) ve 6.($p<000$) aylarda istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttu. Solid doku tümörlü olgularda tanı ve takip sürecinde ghrelin düzeyleri hematolojik maligniteli hasta grubuna kıyasla düşüktü. Hematolojik maligniteli olgularda tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylar arasında ghrelin düzeylerinde istatistiksel anlamlı artışlar görüldü ($59,61 \pm 28,76$ ng/ml 'ye karşılık sırası ile $7,81 \pm 30,78$ ng/ml ve $76,59 \pm 27,98$ ng/ml, $p=0,001$). Solid doku tümörlerinde ise tanı anına kıyasla 3. ve 6. aylar arası ghrelin değerlerinde ise istatistiksel anlamlı olmayan düşüşler gözlemlendi ($32,13 \pm 35,31$ ng/ml 'ye karşılık sırası ile $15,77 \pm 12,79$ ng/ml ve $22,91 \pm 23,12$ ng/ml, $p=0,575$).

Alfons Ramel ve arkadaşlarının (107) Avrupalı genç erişkin obezlerde üzerinde yaptığı bir çalışmada EPA ve DHA desteğinin kilo kaybından bağımsız olarak açlık insülin düzeylerini azalttığını ve düşük açlık insülin düzeylerinin de artmış ghrelin ve azalmış leptin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. EPA ve DHA desteği alan olgularda ki ghrelin düzeylerindeki artışın bayanlarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir.

Vücut ağırlığı, yağ dokusu ve BMI 'deki artışlar ile ghrelin düzeyleri arasında negatif bir ilişki beklenirken; bizim çalışmamızda vücut ağırlığı ve BMI artışlar gördüğümüz hematolojik maligniteli olgularda ghrelin düzeylerinde de eş zamanlı artışlar gözlemlendi. Solid doku tümörlü olgularda ise vücut ağırlığı ve BMI düzeylerinde azalmaya paralel olarak ghrelin düzeylerinde azalma gözlemlendi. Bu durumun Shimizu ve arkadaşlarının makalesinde de belirtildiği gibi kanserli hastalarda total ghrelin düzeylerinin yüksek olabileceği, en önemlisi Alfons Ramel ve arkadaşlarının (107) yaptığı çalışmada da EPA

ve DHA desteği alan olgularda açlık insülin düzeylerinin azaldığı ve buna paralel olarak ghrelin düzeylerinde de artışlar gözlenmesi ile açıklanabilir. Kanserli hastalarda diyetdeki EPA-DHA 'nın ghrelin düzeyleri ve insülin duyarlılığı üzerine etkisini araştıran uzun dönem, daha geniş hasta gruplarında, çift kör randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca bu çalışmamızda kanserli olguları tümör cinsini göz önüne almaksızın yaş gruplarına göre sınıflandırıp incelediğimizde; 4 yaş altı sadece standart ürün verdiğimiz olgularda vücut ağırlığında tanı anına kıyasla 6. ayda istatistiksel anlamlı artışlar kaydedildi ($p=0,046$). Ancak diğer antropometrik ölçümlerde, prealbümin, albümin ve transferrin gibi beslenmenin önemli göstergeleri olan biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişimler gözlenmedi.

Dört yaş üstü standart + EPA içeren enteral ürün desteği verilen olgularda ise altı aylık takip sürecinde tanı anına kıyasla vücut ağırlığı, BMI, TDKK, BDKK, bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerde istatistiksel anlamlı artışlar kaydedildi. Ayrıca biyokimyasal parametrelerde serum albümin ve HDL kolesterol değerlerinde tanı anına kıyasla anlamlı istatistiksel artışlar kaydedildi. Adiponektin, ghrelin ve TNF- α değerlerinde ise 0-6. aylar arasında istatistiksel anlamlı artışlar kaydedildi. Vücut yağ oranı, büyüme hızı ve yaş faktörü göz önüne alınarak iki grup kendi içinde bakılan parametreler arasındaki ilişki açısından kıyaslanamadı.

Sonuç olarak; Eikosapentaenoik asit içeren enteral ürün desteğinin antikaşektik, antiinflamatuvar ve tümör supresör etkisi çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmada 6 aylık takip sonrası EPA içeren enteral ürün desteği alan hematolojik maligniteli olgularda vücut ağırlığında ve BMI 'de artışlar görülürken; solid doku tümörlü olgularda ise vücut ağırlığında ve BMI 'de azalmalar gözlendi.

Aynı zamanda serum prealbümin, albümin, HDL kolesterol ve transferrin değerlerindeki artışlar hematolojik maligniteli olgularda daha belirgindi. Hematolojik maligniteli olgularda CRP değerlerinde tanı anına kıyasla anlamlı düşüşler elde edildi. Bu durum literatür ile uyumlu olarak EPA desteğinin akut faz cevabı üzerine azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Adiponektin ve ghrelin değerleri hematolojik maligniteli olgularda tanı anına kıyasla yüksek olup, bu bulgu daha önceki çalışmalarda uyumluydu. Bu durum EPA desteği sonrası açlık insülin düzeylerinin düşük olması ve artmış insülin duyarlılığı ile açıklanabilir.

Tümör nekrozis faktör alfa değerleri ise literatürde belirtilenin aksine her iki grupta da tanı anına göre artmış olarak bulundu. EPA 'nın antiinflamatuvar etkinliği olmakla birlikte, bu durumun daha geniş hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Standart ürün + EPA desteği alan hasta grubunun sadece standart ürün alan hasta grubuna göre vücut ağırlı, BMI, albümin ve HDL kolesterol düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu görüldü. Ancak bu değerlendirmenin vücut yağ oranı, büyüme hızı ve yaş faktörü de göz önüne alınarak daha geniş hasta gruplarında çift kör randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hematolojik maligniteli olgularda standart enteral ürün + 2,2 gr/gün EPA içeren enteral ürün desteği sonrası kilo, boy, BMI, TDKK, BDKK, bel/kalça oranı, bel çevresi ve bel/boy oranlarında 6. ayın sonunda anlamlı olarak arttığı,
2. Hematolojik maligniteli olgularda serum albümin, prealbümin ve HDL kolesterol düzeylerinde 6. ayın sonunda anlamlı olarak arttığı, serum LDL kolesterol düzeyinin ise 6. ayın sonunda anlamlı olarak düştüğü,
3. Hematolojik maligniteli olgularda serum CRP değerlerinde 0-3. ve 0-6. aylar arasındaki ölçümlerde anlamlı düşüşler gözlemlendiği,
4. Hematolojik maligniteli olgularda serum TNF- α değerlerinde 0-3. aylar arasındaki ölçümlerde anlamlı düşüşler görülürken; 3-6. ve 0-6. aylar arasındaki ölçümlerde anlamlı artışların gözlemlendiği,
5. Hematolojik maligniteli olgularda serum adiponektin ve ghrelin değerlerinde 0-3. ve 0-6. aylar arasındaki ölçümlerde anlamlı artışların olduğu,
6. Solid doku tümörlü olgularda standart enteral ürün + 2,2 gr/gün EPA içeren enteral ürün desteği sonrası kilo, BMI, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranlarında 6. ayın sonunda düşüşler görülürken; TDKK, BDKK ve boy değerlerinde ise anlamlı artışlar görüldüğü,
7. Solid doku tümörlü olgularda serum albümin, prealbümin, lipid profilinde ve ghrelin değerlerinde 6. ayın sonunda anlamlı değişiklik gözlenmediği,
8. Solid doku tümörlü olgularda serum transferrin değerlerinde 0-3. ve 0-6. aylar arasındaki ölçümlerde anlamlı düşüşlerin olduğu,
9. Solid doku tümörlü olgularda TNF- α değerlerinde 0-3. aylar arası anlamlı artışlar görülürken; 3-6. ve 0-6. aylar arası anlamlı bir değişiklik gözlemlenmediği,
10. Solid doku tümörlü olgularda adiponektin değerlerinde 0-3. ve 0-6. aylar arasında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmezken; 3-6. aylar arasında ki ölçümlerde anlamlı artış olduğu,
11. Hematolojik maligniteli olgular ile solid doku tümörleri arasında tanı anı (0) BMI, TDKK, BDKK, serum albümin, transferrin ve HDL kolesterol değerlerinde anlamlı bir ilişki varken; bu değerlerin solid doku tümörlü olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu,
12. Serum TNF- α değerinin tanı anında hematolojik maligniteli olgularda solid doku tümörlü olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu,

13. Serum ghrelin düzeylerinin 0. , 3. ve 6. aylarda hematolojik maligniteli olgularda solid doku tümörlü olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu,
14. Dört yaş altı standart enteral ürün desteği alan kanserli olgularda kilo, boy, bel çevresi ve bel/boy oranında 6. ayın sonunda anlamlı artışlar görülürken; BMI, BDKK, TDKK ve bel/kalça oranında anlamlı değişiklik gözlenmediği,
15. Dört yaş altı standart enteral ürün desteği alan kanserli olgularda serum albümin, transferrin, prealbümin, lipid profili, CRP, ghrelin ve adiponektin değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı,
16. Dört yaş altı standart enteral ürün desteği alan kanserli olgularda TNF- α değerlerinde 0-3. aylar arasında anlamlı artışlar görülürken; 0-6. ve 3-6. aylar arasında anlamlı değişiklik görülmediği,
17. Dört yaş üstü standart enteral ürün + 2,2 gr/gün EPA içeren enteral ürün desteği alan kanserli olgularda kilo, boy, BMI ve bel çevresi ölçümlerinde 0-6. ve 3-6. aylar arasında anlamlı artışlar görülürken; TDKK ve BDKK ölçümlerinde ise 0-3. , 3-6. ve 0-6. aylar arasında anlamlı artışların olduğu,
18. Dört yaş üstü kanserli olgularda serum albümin ve HDL kolesterol değerlerinde 3. ve 6. ayın sonundaki ölçümlerde anlamlı artışların olduğu, LDL kolesterol değerlerinde ise 3. ayın sonunda anlamlı azalmalar görülürken; 3-6. ve 0-6. aylar arasında ise anlamlı değişiklik olmadığı,
19. Dört yaş üstü kanserli olgularda serum TNF- α değerlerinde 0-3. , 3-6. ve 0-6. aylar arası anlamlı artışların görüldüğü,
20. Dört yaş üstü kanserli olgularda serum Ghrelin ve adiponektin değerlerinde 6. ayın sı-onunda anlamlı artışların görüldüğü tespit edilmiştir.

7. ÖZET

Serkan M. Çocukluk çağı hematolojik maligniteleri ve solid doku tümörlerinde; eikosapentaenoik asit içeren beslenme ürünlerinin adipokinler ve ghrelin üzerine etkileri.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya-2012

Giriş ve Amaç: Kanserli hastalarda beslenme; tedavinin daha iyi tolere edilebilmesi, kanser tekrarının azaltılması, hastanede kalış süresinin ve enfeksiyon riskinin azaltılması ve beklenen yaşam süresinin artırılması için çok önemlidir. Kanser kaşeksisi performansı, yaşam kalitesini ve kemoterapiye verilen yanıtı azaltırken; kemoterapiye ait toksisiteyi artırır. Kaşekside kilo kaybını önlemeye yönelik birçok çalışma olsa da bu çalışmalar kilo kaybını önlemede yetersiz kalmaktadır. Kanserli hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; omega-3 yağ asidi olan EPA ile beslenmenin antikaşektik etkisinin yanında iştah ve performans üzerine de olumlu etkileri vardır. Bu çalışmanın amacı, EPA içeren enteral ürün desteği sonrası tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek kilo kaybının önlenmesi, beslenme durumunun değerlendirilmesi ve beslenme fizyolojisinde önemli olan TNF- α , ghrelin ve adiponektin üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya yeni tanı 34 hematolojik maligniteli (lösemi + lenfoma) ve 11 solid doku tümörlü çocuk dahil edildi. Olguların tanı anında (0), 3. ve 6. ayın sonunda antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, BMI, TDKK, BDKK, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı), biyokimyasal parametreleri (serum albümin, prealbümin, transferrin, CRP ve lipid profili) ve spesifik testlerden serum TNF- α , adiponektin ve ghrelin değerleri ölçüldü.

Sonuç ve Yorum: EPA içeren enteral ürün desteği alan hematolojik maligniteli olgularda vücut ağırlığında ve BMI 'de artışlar görülürken; solid doku tümörlü olgularda ise vücut ağırlığında ve BMI 'de azalmalar gözlemlendi. Aynı zamanda serum prealbümin, albümin, HDL kolesterol ve transferrin değerlerindeki artışlar hematolojik maligniteli olgularda daha belirgindi. Hematolojik maligniteli olgularda CRP değerlerinde tanı anına kıyasla anlamlı düşüşler elde edildi. Adiponektin ve ghrelin değerlerinde ise hematolojik maligniteli olgularda tanı anına kıyasla daha yüksek değerler elde edildi. Benzer bulguların solid doku tümörlü olgularda görülmemiş olması, solid doku tümörlerinde artmış insülin direnci ve zenginleştirilmiş çoklu doymamış yağ asitlerinin lösemi hücrelerini lipid peroksidasyonuna ve kemoterapiye daha hassas hale getirmiş olması ile açıklanabilir.

Bu sonuçlar, EPA içeren enteral ürün ile beslenmenin tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek kilo kaybını önlediğini, antropometrik ölçümlerde ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal parametrelerde de iyileşme sağladığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, kaşeksi, beslenme, eikosapentaenoik asit, ghrelin, adiponektin, TNF- α

8. ABSTRACT

Serkan M. *Effects of nutrition products containing eicosapentaenoic acid on adipokines and ghrelin in childhood hematological malignancies and solid tissue tumors.*

Necmettin Erbakan University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, Konya-2012

Introduction and Aim: Nutrition for cancer patient is quite important for better toleration of treatment, decrease in recurrence of cancer, reduction in duration of hospital stay and infection risk and increase in life expectancy. While performance of cancer cachexia reduces quality of life and response to chemotherapy, it increases toxicity pertaining to chemotherapy. Although there are numerous studies oriented at prevention of weight loss in cachexia, such studies are insufficient in prevention of weight loss. The studies conducted on cancer patients show that nutrition with the omega-3 fatty acid EPA has anti-cachexia effect as well as positive effects on appetite and performance. The aim of this study to investigate into prevention of weight loss that may emerge during the treatment process following enteral product support containing EPA, evaluation of nutrition status and effects on TNF- α , ghrelin and adiponectin; which are significant in nutrition physiology.

Materials and Methods: This study included 34 children with new diagnosis hematological malignancy (leukemia + lymphoma) and 11 children with new diagnosis solid tissue tumor. Anthropometric measurements (body weight, height, BMI, TDKK, BDKK, waist circumference, waist to hip ratio and waist/height ratio) were conducted in diagnosis time (0), at the end of month 3 and 6 and biochemical parameters (serum albumin, prealbumin, transferrin, CRP and lipid profile) and serum TNF- α , adiponektin and ghrelin values among specific tests were measured.

Results and Conclusion: While the cases with hematological malignancy taking enteral product support which contains EPA showed increases in body weight and BMI; decrease in body weight and BMI of the cases with solid tissue tumor were observed. At the same time, increases in serum prealbumin, albumin, HDL cholesterol and transferrin values were more evident in the cases with hematological malignancy. Meaningful reductions in CRP values in the cases with hematological malignancy were obtained compared to the time of diagnosis. On the other hand, higher values were obtained in adiponectin and ghrelin values in the hematological malignancy compared to the time of diagnosis.

That similar findings were not existent in the cases with solid tissue tumor can be explained with the fact that increased insulin resistance and enrichment with polyunsaturated fatty acids in solid tissue tumors make the leukemia cells more sensitive to lipid peroxidation and chemotherapy. These results suggest that nutrition with enteral products containing EPA prevents weight loss to arise during the treatment process, and provided improvements in anthropometric measurements and biochemical parameters used in assessment of nutrition status.

Key Words: Cancer, cachexia, nutrition, eicosapentaenoic acid, ghrelin, adiponectin, TNF- α .

9. KAYNAKLAR

1. Destky AS, Mclaughlin JR, Bake JP, Johnston N, Whittaker MD, Mendelson RA, et al. What is subjective global assesment of nutritional status. Journal of parenteral and enteral nutrition.1987;11:8-13.
2. Terezie Tolar M. Nutrition in children with cancer. XV. Türk pediatrik onkoloji grubu ulusal pediatrik kanser kongresi kongre kitabı; 2008 Mayıs 19-22; İzmir.
3. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. Cancer research. 2001;61(9): 3604–9.
4. Van der Meij B.S, Langius JAE, Smith EF, Spreeuwenberg MD, vonBlomberg BME, Heijboer AJ, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. J. nutrition 2010;140:1774-80.
5. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored patient-generated subjective global assessment as a nutrition assessment tool in patients with cancer. European journal of clinical nutrition. 2002;56(8):779–85.
6. Neumann CG, Jelliffe DB, Zerfas AJ, Jelliffe EFP. Nutritional assessment of the child with cancer. Cancer research. 1982;42(2 suppl):699-12.
7. Jaime-Perez JC, Gonzalez-Llano O, Herrera-Garza JL, Gutierrez-Aguirre H, Vazquez-Garza E, Gomez-Almaguer D. Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern México: A 5-year experience. Pediatr blood cancer. 2008;50(2 Suppl):506-8.
8. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. Kidney Int. 2000;58(6):2512-7.
9. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. Trends Endocrinol Metab. 2004;15(6) 259-63.
10. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. Neuropeptides 1999;33(5):329-38.
11. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Frank, Hu FB. Relationship Between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27(7): 1680-7.
12. Rocha GA, Rocha EJ, Martins CV. The effects of hospitalization on the nutritional status of children. J. Pediatr. (Rio J). 2006;82(1):70-4.
13. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Hospital length of stay and nutritional status. Curr opin clin nutr metab care. 2005;8(4):397-2.
14. Wunderlich M.S, Tobias A. Relationship between nutritional status indicators and lenght of hospital stay for patients with diverticular disease. J. Am. dietetic assoc. 1992;92(4): 429–33.
15. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. Int J. cancer Suppl. 1998;11:48-51.
16. Reilly JJ, Weir J, McCool JH, Gibson BE. Prevalance of protein-energy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. J. Pediatric gastroenterol nutr 1999;29(2):194-7.
17. Bond SA, Han AM, Wootton SA, Kohler JA. Energy intake and basal metabolic rate during maintenance chemotherapy. Arch. dis. child. 1992;67(2):229-32.
18. Adrassy RJ, Chwals WJ. Nutritional support of the pediatric oncology patient. Nutrition. 1998;14(1):124-9.
19. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. Curr. pin. clin. nutr. metab care. 2008;11(4):400-7. Review.
20. Saka B. Beslenme ve Kanser. XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2011Ekim 82-85;İstanbul.

21. Milman A, Frongillo EA, de Onis M, Hwang JY. Differential improvement mong countries in child stunting is associated with long-term development and specific interventions. *J. Nutr.* 2005;135(6):1415-22.
22. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr blood cancer.* 2005;45(7):881-91.
23. Delbecque-Boussard L, Gottrand F, Atebo S, Nelken B, Mazingue F, Vic P, et al. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *Am. J. clin. nutr.* 1997;65(1): 95-100.
24. Canqiano C, Cascino A, Ceci F, Laviano A, Mulieri M, Muscaritoli M, et al. Plasma and CSF tryptophan in cancer anorexia. *J. neural transm. gen sect.* 1990;81(3):225-33.
25. Philip Lanzkowsky. Nutritional support. *Manual of pediatric hematology and oncology.* Fifth edition. 2011; 941-46.
26. Steinberg EP, Anderson GF. İmplications of medicare's prospective payment system for speciialized nutrition services. *Nutr Clin Pract* 1986; 10(1): 3-8.
27. Donaldson SS. Effects of therapy on nutritional status of the pediatric cancer patient. *Cancer research.* 1982;42(2 suppl.):729-36.
28. Yıldırım T. Kanserli çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesi. (Uzmanlık tezi). İstanbul: Kartal eğitim ve araştırma hastanesi; 2004. 11-14p.
29. Argiles JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003;35(4):405-9.
30. Sakurai Y, Klein S. Metabolic alteration in patients with cancer: nutritional implications. *Surg today.* 1998;28(3):247-57.
31. Kien CL, Camitta BM. Increased whole-body protein turnover in sick children with newly diagnosed leukemia or lymphoma. *Cancer res.* 1983;43(11):5586-92.
32. Pisters PW, Pearlstone DB. Protein and aminoacid metabolism in cancer cachexia: investigative techniques and therapeutic interventions. *Crit. Rev. clin lab sci.* 1993;30(3):223-72.
33. Antillon F, de Maselli T, Garcia T, Rossi E, Sala A. Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in the central american pediatric hematology oncology association (AHOPCA): preliminary data from guatemala. *pediatr blood cancer.* 2008;50(2 Suppl):502-5.
34. Jaime-Perez JC, Gonzalez-Llano O, Herrera-Garza JL, Gutierrez-Aquirre H, Gomez-Almaquer D. Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern México: A 5-year experience. *Pediatr blood cancer.* 2008;50(2 Suppl):506-8.
35. Kurugöl Z, Egemen A, Cetingül N, Oztop S, Kavakli K, Nisli G. Nutritional status of children with leukemia. *Med pediatr oncol.* 1997;28(4):321-2.
36. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin. nutr.* 2007;26(3):289-301. Epub 2007 Mar 21.
37. Saner G. Beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Pediatrici, Neyzi O, Ertuğrul T, 3.baskı, nobel tıp kitapevi, İstanbul.* 2002;204-9.
38. Mei Z, Grummer-Strawn L. Standard deviation of anthropometric Z-scores as a data quality assessment tool using the 2006 WHO growth standards: a cross country analysis. *bull world health organ.* 2007;85(6):441-8.
39. Pencharz PB. Assessment of protein nutritional status in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2 Suppl):445-6.
40. Garlick P, Pencharz PB, Reeds P. Protein and amino acids. In: *Dietary refeence intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. macronutrients.* Institute of medicine of national acadamy of sciences pres; 2002/2005.pp 589-768.
41. Hasler CM. Functional Food; benefits, concern and challenges a position paper from the american council on science and health. *J. nutr.* 2002;132(12):3772-81.
42. Ertek S, Karatan O. Böbrek hastalıklarının tedavisinde omega-3 yağ asitlerinin yeri. *Ankara üniv. tıp fak mecmuası* 2004;57(4):249-255.

43. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European j. clin. nutr.* 2002; 56: 14-19.
44. Leary SD, Ness AR, Emmett PM, Davey Smith G, Headley JE; ALSPAC study team. Maternal diet in pregnancy and offspring blood pressure. *Arch. dis. child* 2005;90: 492-93.
45. Jho DH, Cole SM, Lee EM, Espat NJ. *Integr. cancer ther.* 2004 Jun;3(2):98-111. Review.
46. Furukawa K, Tashiro T, Yamamori H. Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation. *Ann surg.* 1999; 229:55.
47. Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Furukawa K. n-3 versus n-6 polyunsaturated fatty acids in critical illness. *Nutrition.* 1998;14:551-53.
48. Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, Perkar M, Fürst P. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. *Metabolism.* 1996;45:1208-13.
49. Schauder P, Rohn U, Schafer G, Korff G, Schenk HD. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor expression by lymphocytes in the postoperative period. *Br. J. Nutr.* 2002;82(suppl 1):103-13.
50. Chen H, Li D, Roberts GJ, Saldeen T, Mehta JL. Eicosapentanoic acid inhibits hypoxia-reoxygenation-induced injury by attenuating upregulation of MMP-1 in adult rat myocytes. *Cardiovasc res.* 2003;59: 7-13.
51. Goel DP, Maddaford TG, Pierce GN. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac sarcolemmal Na(+)/H(+) exchange. *Am. J. physiol heart circ. Physiol.* 2002;283:1688-94.
52. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. clin. endocrinol. metab.* 2001;86(12): 5992.
53. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Endocr. metab. disord.* 2002;3(4):325-38. Review.
54. Vallejo C, Gomez G, Chacatas C and et al. Enriched protein diet - modified ghrelin expression and secretion in rats. *Regulatory peptides.* 2004;121(1-3):113-19.
55. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends endocrinol. metab.* 2004;15(6):259-63.
56. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol metab. clin. n. am.* 2001;30(3):765-85.
57. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707-9.
58. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin; discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in endocrinology and metabolism.* 2001;12:118-22.
59. Chopin LK, Veveris-Lowe TL, Philipps AF, Herington AC. Co-expression of GH and GHR isoforms in prostate cancer cell lines. *Growty horm. IGF resp.* 2002;12(2):126-36.
60. Duxbury MS, Waseem T, Ito H, Robinson MK, Zinner MJ, Ashley SW et al. Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem. biophys res. commun.* 2003;309(2):464-8.
61. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel GHR-P, in healthy humans. *Clin sci(Lond).* 2003;105(4):431-35.
62. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern. med.* 1999;38(2):202-6.
63. Berg, AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends endocrinol. metab.* 2002;13(2):84-9.
64. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm. metab. res.* 2002;34(9):469-74.

65. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. clin. endocrinol. metab.* 2001;86(5):1930-5.
66. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J. clin. endocrinol. metab.* 2001;86(8):3815-9.
67. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. biol. chem.* 2002;277(840):37487-91.
68. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-63.
69. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkka E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion. a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy res.* 2003;55(1-2):53-8.
70. Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S, et al. Effects of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy Japanese subjects. *Atheroscler. thromb.* 2010;17(6):628-37. Epub 2010 Mar 18.
71. Naylor MS, Stamp GWH, Foulkes WD, Eccles D, Balkwill FR. Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. *J. clin. invest.* 1993;91(5):2194-206.
72. Leek RD, Landers R, Fox SB, Ng F, Harris AL, Lewis CE. Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Br. j. cancer* 1998;77(12):2246-51.
73. Warzocha K, Salles G, Bienvenu J, Bastion Y, Dumontet C, Renard N, et al. Tumor necrosis factor ligand-receptor system can predict treatment outcome in lymphoma patients. *J. clin. oncol.* 1997;15(12): 499-508.
74. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J clin invest.* 1995;95(5):2409-15.
75. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. clin. invest.* 1995;95(5):2111-9.
76. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J. clin. endocrinol. metab.* 1999;84(6):2126-33.
77. Chen XL, Lee K, Hartzell DL, Dean RG, Hausman GJ, McGraw RA, et al. Adipocyte insensitivity to insulin in growth hormone-transgenic mice. *Biochem biophys res commun.* 2001;283(4):933-7.
78. Bulow B, Ahren B, Erfurth EM. Increased leptin and tumour necrosis factor alpha per unit fat mass in hypopituitary women without growth hormone treatment. *Eur. j. endocrinol.* 2001;145(6):737-42.
79. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin cell dev. biol.* 1999;10(1):19-29.
80. Beissert S, Bergholz M, Waase I, Lepsien G, Schauer A, Pfizenmaier K, et al. Regulation of tumor necrosis factor gene expression in colorectal adenocarcinoma: In vivo analysis by in situ hybridization. *Proceedings of the national academy sciences of the U. S. A.* 86(13):5064-68.
81. Blankenstein T, Qin Z.H, Uberle K, Muller W, Rosen H, Volk H.D, et al. Tumor suppression after tumor cell-targeted tumor necrosis factor alpha gene transfer. *J. exp. med.* 1991;173(5):1047-52.
82. Sala A, Pencharz P, Barr RD, Children cancer and nutrition: A dynamic triangle in review. *Cancer.* 2004;100(4):677-87.

83. Mauer AM, Burgess JB, Donaldson SS, et al. Special nutritional needs of children with malignancies: a review. *J. parenter enteral nutr.* 1990;14(3):315-24.
84. Bayram I, Erbey F, Celik N, Nelson JL, Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr blood cancer.* 2009;52(5): 571-74.
85. Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Brannelly N, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial *Surg.* 2009;249(3):355-63.
86. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br. j. cancer.* 2004;90(5):996–1002.
87. Kerem M, Ferahköse Z, Yılmaz UT, Pasaoğlu H, Ofluoğlu E, Bedirli A, et al. Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. *World j. gastroenterol.* 2008;14(23):3633-41.
88. Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar RP. Nutritional status of children with leukemia. *Med. mediatr oncol.* 1994;22(2):73-7.
89. Brennan BM. Sensitive measures of the nutritional status of children with cancer in hospital and in the field. *Int j. cancer suppl.* 1998;11:10-3.
90. Young VR, Marchini JS, Cortiella J. Assessment of protein nutritional status. *J. nutr.* 1990;120:1496-2.
91. Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int. j. clin. lab. res.* 2000;30(3):141-5.
92. Moschovi M, Trimis G, Apostolakou F, Papassotriou I, Tzortzotou-Stathopoulou F. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J. pediatr. hematol. oncol.* 2004;26(5):289-93.
93. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia; a multivariate analysis. *Arch. dis. child.* 1999;71(4):304-10.
94. Oğuz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoğlu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr. Hematol. oncol.* 1999;16(1):35-41.
95. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br. j. cancer.* 2011;105(10):1469-73.
96. Martin LJ, Woo JG, Geraghty SR, Altaye M, Davidson BS, Banach W, et al. Adiponectin is present in human milk and is associated with maternal factors. *Am. j. clin. nutr.* 2006; 83(5):1106–11.
97. Stringer DM, Sellers EA, Burr LL, Taylor CG. Altered plasma adipokines and markers of oxidative stress suggest increased risk of cardiovascular disease in first nation youth with obesity or type 2 diabetes mellitus. *Pediatr. diabetes.* 2009;10(4):269-77.
98. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin sci (Lond).* 2002;103:137-42.
99. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003;107(5):671-4.
100. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tamita M, Matsubara K, et al. Effects of Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2002;51(3):314-7.
101. Erarslan E, Türkay C, Köktener A, Koca C, Solak Y. Kolorektal kanserli ve adenomlu hastalarda serum adiponektin ve visseral yağ düzeyi ilişkisi. *Cumhuriyet tıp dergisi.* 2012;34:380-85.
102. Avcu F, Ural A, Yılmaz M, Bingöl N, Nevruz O. Kayser C. Association of plasma adiponectin concentrations with chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative diseases. *Int. j. hem.* 2006;83(3):254–8.

103. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikaloti SK, Trichopoulos D. The childhood hematology oncology group. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *B. j. can.* 2006;94(1):156 – 60.
104. Reis CE, Bressan J, Alfenas RC. Effect of the diet components on adiponektin levels. *Nutr. Hosp.* 2010;25(6):881-8. Review.
105. S Aydın. Discovery of ghrelin hormone: Research and Clinical Applications. *Turk j. biochem.* 2007;32(2):76-89. Review.
106. Yis U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi.* 2005;48:196-201. Derleme.
107. Ramel A, Parra D, Martínéz JA, Kiely M, Thorsdottir I. Effects of seafood consumption and weight loss on fasting leptin and ghrelin concentrations in overweight and obese european young adults. *Eur. j. nutr.* 2009;48(2):107-14.
108. Bennani-Baiti N, Davis MP. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. *Am. j. hosp. palliat Care.* 2008;25(5):407-11. Review.
109. Malvy DJ, Arnaud J, Burtschy B, Sommele D, Leverger G, Dostalova L, et al. Antioxidant micronutrients and childhood malignancy during oncological treatment. *Med. pediatri. oncol.* 1997;29(3):213-7.
110. Andrassy RJ, Chwals WJ. Nutritional Support of the pediatric oncology patient. *Nutrition.* 1998;14(1):124-29.
111. Wright JA, Ashenburg CA, Whitaker RC. Comparison of methods to categorize under nutrition in children. *J. pediatri.* 1994;124(6):944-6.