



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ONKOLOJİ HASTALARININ SERUM GHRELİN VE
LEPTİN HORMONLARI SEVİYELERİ İLE NUTRİSYONEL
RİSKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kübra KAYIKÇI

Danışman: Doç. Dr. Muzaffer Katar

TOKAT- 2023

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Muzaffer Katar danışmanlığında hazırlamış olduğum “Onkoloji Hastalarının Serum Ghrelin ve Leptin Hormonları Seviyeleri ile Nutrisyonel Risklerinin Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../2023

Kübra Kayıkçı



TEŞEKKÜR

Başta hayatımın her adımında ve aldığım her kararda en büyük destekçim olan babama ve anneme,

Hayatımın 20 yıllık sürecinde olduğu gibi yetişkin hayatıma adım atarken de beni yalnız bırakmayıp yükümü hafifleten canım kardeşime,

Her başarı ve zorlukta benimle birlikte olan aileme,

Yüksek lisans sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bilgisiyle yol gösteren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Muzaffer Katar'a,

Tezimin örneklem toplama sürecini kolaylaştıran Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Başak'a,

Bölüm hocalarımız Sayın Doç. Köksal Deveci, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Figen Güzelgöl'e,

Üniversite hayatımın başından itibaren yanımda olan desteğini hep hissettiğim, akademik rehberim, kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zehra Margot Çelik'e,

Çalışmaya başladığım süreçten itibaren desteğini esirgemeyen ve tecrübesiyle yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. M. Sait Keleş'e,

Üniversite yıllarımdan itibaren desteklerini hep hissettiğim Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Hümeysra İslamoğlu ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Güleren Sabuncular'a,

Eğitim hayatımın her kademesinde emeği geçen bütün hocalarıma,

Koşulsuz desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim, yaşadığım tüm zorluklarda bir adım ötemde olan ve pes etmeme asla izin vermeyen bütün arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

*Bu tez çalışmasını eğitim sürecimi hep bir adım ileriye götürmek için onlarla
geçireceğim zamandan kısararak hayatımı şehirler arası eğitim hayatı yolcuğuna
dönüştürdüğüm canım aileme ithaf ediyorum.*



ÖZET

ONKOLOJİ HASTALARININ SERUM GHRELİN VE LEPTİN HORMON SEVİYELERİ İLE NUTRİSYONEL RİSKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kayıkçı, Kübra

Yüksek Lisans, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muzaffer Katar

Ağustos, 2023, xiv+64 sayfa

Amaç: Kanser, hücrelerin genetiğindeki bozulmalar sonucu kontrolsüz çoğalmasıyla sonuçlanan multifaktöriyel bir hastalıktır. Hala her yıl binlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmaktadır. Beslenme, genetik yatkınlık, tütün kullanımı, radyasyon vb. faktörler hastalığa neden olabilmektedir. Kanserin en önemli komplikasyonlarından birisi malnutrisyonun bir ileri evresi olan kanser kaşeksisidir. Yapılan son çalışmalarda 4 ya da 5 hastadan birinin kaybının nedeni olduğunu söylenmiştir. Ancak tam olarak nedeni ve tedavisi bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı kanser hastalarındaki açlık-tokluk regülasyonunda rol alan ghrelin ve leptin hormon düzeyleriyle hastaların nutrisyonel risklerini ve besin tüketim sıklığını ölçen anketlerin verilerini inceleyerek bu hormonların kaşeksi üzerine etkisi olup olmadığını incelemektir.

Materyal ve Metot: Araştırma grubu bir yıl boyunca kemoterapi kliniğine başvuran hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Hastalar 18-85 yaş arasındadır ve morbid obez değildir. Çalışma katılan hastaların 47'si kadın 38'i erkektir. Hastalara hastaneye geldikleri gün NRS-2002 ve Besin Tüketim Sıklığı Anketi uygulanmıştır. Hormon analizi ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 26.0 kullanılmıştır.

Bulgular: NRS-2002 skoru yüksek hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre daha yüksektir ($p<0,001$). Kadın hastaların serum ghrelin hormon seviyeleri erkek hastalara göre daha yüksektir ($p=0,004$). Gastrointestinal sistem kanseri hastalarının serum ghrelin seviyesi diğer kanserler grubuna göre daha düşük ($p<0,001$), NRS-2002 skoru diğer kanserlere göre daha yüksektir ($p<0,001$). Buna karşın gastrointestinal kanser türleri arasında ghrelin hormonu açısından bir fark yoktur ($p=0,008$). Serum leptin hormonunda NRS-2002 skoru ($p=0,382$), yaş ($p=0,252$), cinsiyet ($p=0,219$) ve hastalık türüne ($p=0,129$) özgü istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Sonuç: Gastrointestinal sistem kanser hastalığı mevcudiyeti, kadın cinsiyeti ve yaş artışı kanser hastalarında beslenme riski için önemli faktörlerdir. Bu parametrelere sahip hastalar beslenme riski için ayrıca değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kanser, Ghrelin, Leptin, Kaşeksi, NRS-2002

ABSTRACT

Kayıkçı, Kübra

Master's Thesis,

Advisor: Assoc.Dr. Muzaffer Katar

August 2023, xiv+64 pages

Objective: Cancer is a multifactorial disease that results in uncontrolled proliferation of cells as a result of genetic deterioration. It still causes thousands of deaths every year. Nutrition, genetic predisposition, tobacco use, radiation, etc. factors can cause disease. One of the most important complications of cancer is cancer cachexia, which is an advanced stage of malnutrition. In recent studies, it has been said that it is the cause of the loss of one out of 4 or 5 patients. However, the exact cause and treatment are unknown. The aim of our study is to examine the effects of ghrelin and leptin hormones, which play a role in the regulation of hunger and satiety in cancer patients, as well as the nutritional risks of patients and the data of questionnaires measuring the frequency of food consumption, and whether these hormones have an effect on cachexia.

Materials and Methods: Research group was randomly selected among patients who applied to the chemotherapy clinic for one year. The patients are between the ages of 18-85 and are not morbidly obese. Of the patients participating in the study, 47 were female and 35 were male. NRS-2002 and the Food Consumption Frequency Questionnaire were administered to the patients on the day they came to the hospital. Hormone analysis of the patients was measured by ELISA method. SPSS 26.0 was used to evaluate the data.

Results: The mean age of patients with high NRS-2002 scores was higher than the other group ($p<0.001$). Serum ghrelin hormone levels of female patients were higher than male patients ($p=0.004$). The serum ghrelin level of gastrointestinal system cancer patients was lower than the other cancers group ($p<0.001$), and the NRS-2002 score was higher than the other cancers ($p<0.001$). On the other hand, there is no difference between gastrointestinal cancer types in terms of ghrelin hormone ($p=0.008$). There was no statistically significant difference in serum leptin hormone specific to NRS-2002 score ($p=0.382$), age ($p=0.252$), gender ($p=0.219$) and disease type ($p=0.129$).

Conclusion: Presence of gastrointestinal system cancer, female gender and increasing age are important factors for nutritional risk in cancer patients. Patients with these parameters should be evaluated separately for nutritional risk.

Keywords: Cancer, Ghrelin, Leptin, Cachexia, NRS-2002

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
EKLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 KANSER.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Risk Faktörleri	4
2.1.2.1 Tütün Tüketimi	4
2.1.2.2 Enfeksiyon Riski	4
2.1.2.3 Alkol Tüketimi.....	5
2.1.2.4 Beslenme	6
2.1.2.5 Fiziksel Aktivite ve Obezite.....	7
2.1.2.6 Hava, Su, Toprak ve Besin Kontaminasyonları.....	8
2.1.3. Semptomlar ve Teşhis	10
2.1.4 Tedavi	12
2.1.4.1 Radyoterapi	12
2.1.4.2 Kemoterapi.....	13
2.1.4.3 Kök Hücre Tedavisi	13
2.1.4.4 Hormonal Tedaviler	14
2.1.4.5 Cerrahi Yöntemler.....	15

2.2 KANSER KAŞEKSİSİ.....	15
2.3. GHRELİN HORMONU.....	19
2.3.1 Ghrelin	19
2.3.2 Ghrelin ve Kanser	22
2.4 LEPTİN HORMONU.....	24
2.4.1 Leptin ve Kanser.....	25
2.5 NRS-2002.....	27
2.6 BESİN TÜKETİM SIKLIĞI ANKETİ	29
3. MATERYAL VE METOT	30
3.1. Kullanılan Malzemeler	31
3.2. ELISA.....	31
3.1.1 Deney Prosedürü.....	33
3.2. NRS-2002	33
3.3. Besin Tüketim Sıklığı Anketi	34
3.4. İstatistiksel analiz	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKÇA.....	50
EK.1 NRS 2002.....	68
EK.2 FFQ(BESİN TÜKETİM SIKLIĞI)	69
EK.3 ETİK KURUL ONAYI.....	71
ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

BKİ: Beden Kütle İndeksi

CAS: Kaşeksi Sendromu

DASH: Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyet Yaklaşımları

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ELISA: Enzim-bağlı İmmunosorbent Ölçüm Yöntemi

EIA: Enzim İmmometrik Yöntem

FFQ: Besin Tüketim Sıklığı Anketi

HER-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü-2

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterkölin-6

NRS-2002: Nutrisyonel Risk Skoru-2002

RDA: Önerilen Besin Tüketimi

PG-SGA: Hasta Odaklı Subjektif Global Değerlendirme

SGA: Subjektif Global Değerlendirme

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kanser Tanı Yöntemleri

Şekil 2: Kanser Tedavi Yöntemleri

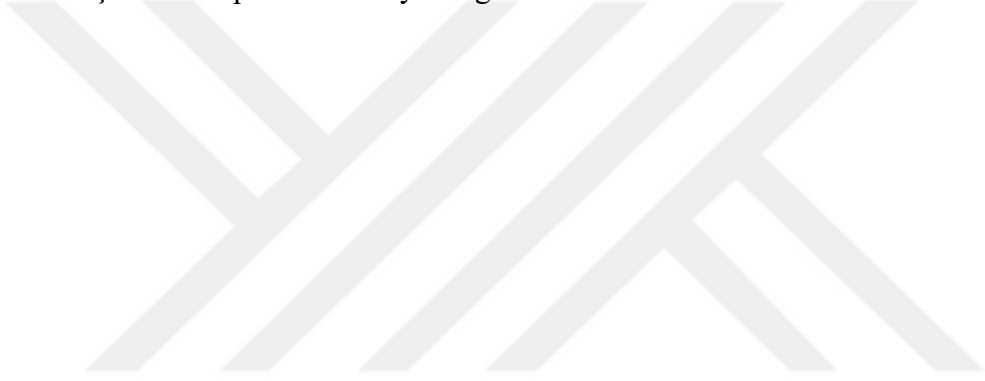
Şekil 3: Ghrelin hormonu

Şekil 4: ELISA Prensibi

Şekil 5: Standart Solüsyonlarının Seri Dilüsyon ile Hazırlanması

Şekil 6: Ghrelin Kalibrasyon Eğrisi

Şekil 7: Leptin Kalibrasyon Eğrisi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kaşeksi sınıflandırması

Tablo 2: Kaşeksi Tanım Kriterleri

Tablo 3: Kaşeksi evreleme skoru

Tablo 4: Normallik Testi

Tablo 5: Grupların Kanser Türüne Göre Yaş Verileri ve Karşılaştırılması

Tablo 6: Grupların Nutrisyonel Risk Skoruna Göre Yaş Verileri ve Karşılaştırılması

Tablo 7: Cinsiyetlere Göre Yaş Dağılımı

Tablo 8: Cinsiyet ile Hastalık Türü Arasındaki İlişki

Tablo 9: Hastalık Türlerine Göre Hasta Sayısı Dağılımı

Tablo 10: Nutrisyonel Risk Skorlarının Serum Hormon Seviyeleriyle İlişkisi

Tablo 11: Yaş ile Serum Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişki

Tablo 12: Cinsiyet ile Serum Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişki

Tablo 13: Hastalık Türü ile Serum Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişki

Tablo 14: Kanser Türleri ve Serum Ghrelin Hormonu Arasındaki İlişki

Tablo 15: Nutrisyonel Risk Skoru ile Hastalık Türleri Arasındaki İlişki

Tablo 16: Besin Tüketim Sıklıkları Yüzdeleri

EKLER

EK.1: NRS-2002

EK.2: BESİN TÜKETİM SIKLIĞI ANKETİ (FFQ)

EK.3: ETİK KURUL ONAYI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, uzun yıllardır üzerine çalışılan ancak hala dünyadaki ölümlerin yüksek oranından sorumlu hastalıktır. Kanserın sebepleri arasında genetik etmenler, tütün tüketimi, enfeksiyon, beslenme, hava/toprak/su kontaminasyonu, fiziksel aktivite azlığı, obezite ve metabolik hastalıklar gibi hastalıklar sayılabilmektedir. Kanser hastalığının semptomları hastalığa özgüdür. Örneğin beyin kanseri hastalarında baş dönmesi, bulantı gibi şikayetler mevcutken pankreas kanseri hastalarında iştahsızlık, kilo kaybı gibi faktörler görünmektedir (Chang vd., 2022; Lamba vd., 2022). Kanser tedavisi için radyoterapi, kemoterapi, cerrahi girişim, immünoterapi, hormonal tedavi, mamografi, kök hücre tedavisi gibi bireye ve hastalığa özgü çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Baykara, 2016).

Kanser kaşeksisi, kanser hastalığında patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen metabolizmadaki değişikliklere bağlı meydana geldiği düşünülen multifaktöriyel bir sendromdur. Yapılan çalışmalarda hala dört hastadan birinin (bazı çalışmalarda beş hastadan birinin) kanser kaşeksisi nedeniyle vefat ettiği söylenmektedir. Kaşektik hastalarda yeterli beslenme desteği sağlandığında dahi durum geriye çevrilemeyebilir. Bu sebeple kaşeksi için daha geniş çaplı araştırmalara gerek vardır.

Çalışmadaki amacımız açlık-tokluk regülasyonunda merkezi rol oynayan ghrelin ve leptin hormonlarının serum seviyeleri ile klinikte hastaların beslenme desteğine gereksinimlerini ölçen Nutrisyonel Risk Skoru-2002 skorları ve Besin Tüketim Sıklığı anketi verileri ile serum ghrelin ve leptin hormon seviyelerinin malnütrisyon riski üzerine etkisi olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KANSER

Kanser, hücre DNA'sında bozulmalarla birlikte hücrenin kontrolsüzce büyümesi sonucu meydana gelen hastalıktır. Bu değişikliklerde genetik ve çevresel birçok faktör etkilidir (Sundberg vd., 1998).

2.1.1 Epidemiyoloji

Kanser küresel olarak en önemli yaşam kalitesi düşürücü ve ölüm nedeni olan hastalıklardan biridir. 2018 yılında yapılan bir çalışmada yaklaşık 18 milyon yeni vaka tespit edildiği ve 9 milyon kanser kaynaklı ölüm gerçekleştiği belirtilmiştir. Erkeklerde en yaygın görülen kanser türü prostat kanseri ve kadınlarda en yüksek oranda görülen kanser türü meme kanseri olurken her iki cinsiyette de en yaygın ölüm nedeni akciğer kanseri olmuştur (Ferlay vd., 2019). Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı 2020 raporunda ise her iki cinsiyet için de en yüksek insidans meme kanserindeyken onu ikinci sırada prostat kanseri takip etmektedir. Ancak cinsiyet bazlı insidansla erkeklerde en yüksek oran akciğer kanserindedir ve onu ikinci sırada prostat kanseri takip etmektedir. Cinsiyet faktörü dahil edilmeden en yüksek mortalite oranı akciğer kanserindeyken cinsiyet bazlı bakıldığında kadınlarda en yüksek mortalite nedeni meme kanseri erkeklerde ise yine akciğer kanseri olduğu görülmektedir (International Agency for Research on Cancer, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&population=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_ca

[ncer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D](#) Erişim tarihi: 15.06.2023).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada pankreas kanserinin kanser nedenli ölümler arasında üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir (Stoffel vd., 2023). Karaciğer kanseri epidemiyolojisi ise enfeksiyon, alkol kullanımı gibi faktörlere bağlı değişiklik gösterse de 2010-2019 yılları arasında yapılan bir çalışmada sadece Amerika’da arttığı söylenmiştir (Huang vd., 2022). Mesane kanseri epidemiyolojisi için ise erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha fazla olduğu ve vakalarda sigara içmenin riski %50 oranına kadar artırdığı söylenmiştir (Lobo vd., 2022). Sonuç olarak kanser epidemiyolojisi risk faktörlerine maruziyetin farklılığı nedeniyle bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir.

Türkiye İstatistik Kurumu’nun (TÜİK) yaptığı çalışmalar incelendiğinde ise iyi ve kötü huylu tümörler ülke genelinde ikinci sırada ölüm nedenidir. Alt hastalık grupları olarak incelendiğinde ise bu oranın %29,7’si gırtlak, soluk borusu, bronş ve akciğerin kötü huylu tümörleri olarak görülmektedir. Kansere bağlı ölümlerin en sık görüldüğü il %17,8 ile Ankara olurken en az olduğu il %7,9’la Kilis olmuştur (TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri; 2021. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-45715> Erişim Tarihi: 13.06.2023)

2.1.2 Risk Faktörleri

2.1.2.1 Tütün Tüketimi

Sigara tüketimi cinsiyet faktöründe erkek nüfusta, yaş dağılımında erişkin nüfusta, gelir düzeyi baz alındığında gelişmiş ülkelerde daha yüksek görülmesine karşın kadın nüfus tüketimi, genç tüketici oranı ve düşük gelirli ülkelerde tüketilme oranı da yüksektir. Bir araştırmaya göre 2015 yılında tahmini 1,3 milyon kişi herhangi bir tütün ürünü tüketmekte ve bu kişilerin %80'i bu ürünü günlük olarak tüketmektedir. Yapılan çalışmalar sigaranın yaklaşık 20 kanser türüyle de ilişkisi olduğunu göstermiştir. Sigara tüketimini azaltmak için davranış değişikliğini baz alan eğitimlerin çocukluktan itibaren verilmeye başlanması bir halk sağlığı politikası olabilir (WHO, 2020).

TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması 2022 verilerine göre tütün ürünü tüketimi 2019 yılında %28 oranında iken 2022'de %28,3 oranına yükselmiştir. Hiç tütün kullanmayan bireylerin oranı 2019 yılında %68,7 iken 2022 yılında %68 oranına gerilemiştir. (TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırmaları; 2022. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747> Erişim Tarihi: 13.06.2023). Buradaki çıkarım tütün ürünleri tüketiminin artışına bağlı olarak ilerleyen yıllarda solunum sistemi kanserlerinde artış olabilir ve bu konuda önleyici müdahale planları hazırlanmalıdır.

2.1.2.2 Enfeksiyon Riski

Helikobakter pilori enfeksiyonu mide kanseri için önemli risk faktörlerinden birisidir. Çin'de yapılan bir kohort çalışmasında 500 non-cardia mide kanseri, 437 kardial mide kanseri incelenmiştir. Çalışmada immunoblot tekniği kullanılarak helikobakter

pilori analizi yapılmış ve non-kardia mide kanseri vakalarının %78.5'i, kardial mide kanseri vakalarının %62'sinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanmıştır (Yang vd., 2021). Bir diğer enfeksiyon risk faktörü ise hepatitlerdir. Kronik hepatiti olan yaklaşık 12 bin hastayla yapılan bir kohort çalışmasında Hepatit C virüsü taşıyıcısı olmanın karaciğer kanseri yanında rektum ve pankreas gibi birçok kanser türü için ek bir risk faktörü olduğu söylenmiştir (Allison vd., 2015). Mevcut meta-analiz çalışmalarının derlendiği bir çalışmada ise hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının pankreas kanseri için risk oluşturabileceği söylenmiştir (Fiorino vd., 2013).

2.1.2.3 Alkol Tüketimi

Alkol kullanımı uzun vadede sağlık için risk teşkil etmektedir. Bu riskin önemlilerinden birisi de kanser riskidir. Yapılan bir çalışmada günlük 30 gramdan fazla alkol tüketiminin pankreas kanseri riskini %95 oranında artırdığı tespit edilmiştir (Yang vd., 2021). Mide kanseri ve alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi incelemek için 80 çalışmayı (68'i vaka kontrol, 12'si kohort olmak üzere) içeren bir meta analiz yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre mide kanseri ile alkol tüketimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Mide kanseri riski bölgelere göre genetik yatkınlık, *Helicobacter pylori* gibi çeşitli risk faktörlerinden öncelikli olarak etkilense de mide kanserinin ayrı ayrı bölgesel değerlendirmesinde de alkol tüketimi ile pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (Deng vd., 2021). Yapılan gözlemsel çalışmalarda da meme kanseri ve alkol tüketimi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak meme kanseri ve over kanseri ile alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi inceleyen kapsamlı bir genom analizi çalışmasında veriler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Zhu vd., 2020). Güney Kore'de kolorektal kanser ile alkol tüketimini inceleyen 3700 gönüllüyle yapılan (925'i kanser hastası) bir vaka kontrol

çalışmasının sonucuna göre ise alkol tüketimi ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ek olarak çalışma, alkol tüketimi miktarı arttıkça kanser riskinin arttığını söylemektedir (Lee vd., 2019). TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması 2010-2022 yıllarında yapılan araştırma verilerine göre hiç alkol kullanmayan birey oranı %74,9'dan %83,3'e yükselmiştir. Kadın cinsiyetinde alkol tüketme oranı erkek cinsiyetine göre ciddi oranda daha düşüktür (TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırmaları; 2022. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747> Erişim Tarihi: 13.06.2023). Bu durumda alkole bağlı kanser riskinin erkek bireylerde daha yüksek olduğu söylenebilir.

2.1.2.4 Beslenme

Yeterli ve dengeli beslenme birçok hastalık için koruyucu rol üstlenirken beslenme düzenindeki yanlışlıklar hastalıklara neden olabilmektedir. Sağlıksız beslenme alışkanlığı, yanlış pişirme yöntemleri, temiz besine ulaşamama gibi faktörler nedeniyle yetersiz beslenme düzeni kanser için risk faktörü olabilir. 40-69 yaş arası yaklaşık 33 bin kişiyle pankreas kanseri ve beslenme ilişkisini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Bireyler yaklaşık 23 yıl takip edilmiş; beslenme alışkanlıklarına ek olarak yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, fiziksel aktivite, sigara tüketimi gibi birçok faktör değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre sağlıklı bir diyetin pankreas kanseri riskini azalttığı bulunmuştur (Afshar vd., 2023). Bir diğer çalışma ise meme kanseri hastalarına uygulanan DASH (Diet Approaches to Stop Hypertension) modelinin etkisinin araştırıldığı çalışmadır. DASH diyeti hipertansiyonu olan bireyleri hedef alan bir tıbbi beslenme tedavisi yöntemidir. DASH diyeti 984 bireye uygulanmış (477'si hasta) ve diyetle uyum yüzdesi arttıkça meme kanseri riskinde %30'a varan azalma saptanmıştır.

Ancak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Toorang vd., 2022). **Nitrit ve nitratın** kolorektal kanserle olan ilişkisinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında diyetle nitrat alımının kolorektal kanser riskini ciddi oranda artırdığı ancak su gibi içeceklerle nitrit alımının ilişkisi olmadığı söylenmiştir (Hosseini vd., 2021). Nitrat oluşumu özellikle kırmızı et grubunun fazla pişirilmesi sonucu oluşan kömürleşmiş tabakada bulunarak diyetle alınır. İtalya’da 9 yıl boyunca yaklaşık 1300 hastayla (690’ı mesane kanseri hastası) yapılan çok merkezli bir çalışmada sebze, meyve ve yoğurt tüketiminin hastalık riskini azaltırken, özellikle kızartılmış kırmızı et tüketiminin hastalık riskini artırdığı söylenmiştir (Di Maso vd., 2019). California Men’s Health Study çalışmasında diyet kaynaklı inflamasyonla prostat kanseri arasında ilişki araştırılmıştır. Yaklaşık 40 bin erkek gönüllüyle yapılan çalışmada enerjiye göre ayarlanmış diyet enflamatuvar endeksi skoru hesaplanmıştır. Yaklaşık 12 yıllık takip sonucunda elde edilen veriler diyet enflamatuvar oranı ile prostat kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (McMahon vd., 2019).

2.1.2.5 Fiziksel Aktivite ve Obezite

Fiziksel aktivite ile kanser arasındaki ilişki hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalar değerlendirildiğinde sedanter yaşamın kolorektal kanser, meme kanseri gibi kanser türleri için risk faktörü olduğu saptanmıştır (Kerr vd., 2017). Nijeryalı 782 kadınla (379’u meme kanseri) yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite düzeyinin artışı meme kanseri riskinin düşürülmesiyle ilişkilendirilmiştir (Azubuike vd., 2022). İngiltere’de yapılan bir popülasyon temelli kohort çalışmasına yaklaşık 365 bin yetişkin dahil edilmiş (%51’i kadın, yaş ortalaması 56) ve çalışmanın sonucunda fiziksel aktivitenin kolon, akciğer, meme kanseriyle ilişkisi olduğu, bireylere fiziksel aktivitenin artırılması

yönünde teşvik edici sağlık politikalarının uygulanmasının bu kanser türleri riskini azaltabileceği söylenmiştir (Murray vd., 2020). Hepatobiliyer kanser ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir diğer çok uluslu kohort çalışmasının sonucunda obezitenin de eşlik ettiği hepatobiliyer kanser vakalarında fiziksel aktivitenin koruyucu olabileceği söylenmiştir (Baumeister vd., 2019). Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin meme kanseri üzerine etkisi amacıyla yapılan bir meta analiz çalışmasında toplam 139 çalışma incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre fiziksel aktivite süresi ve yoğunluğundan bağımsız olarak, aktif olmak ve kilo kaybı riski düşürmektedir (Hardefeldt vd., 2018) Obezite erken tedavi edilmediği sürece ilerleyen zamanlar için kanser dahil birçok hastalık için risk faktörüdür. Danimarka’da beden kitle indeksi 18.5’tan büyük olan yaklaşık 461 bin kadınla yapılan bir çalışmada menopoza öncesi dönemde görülen over kanseri ile obezite arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (Urbute vd., 2022).

2.1.2.6 Hava, Su, Toprak ve Besin Kontaminasyonları

Sanayileşme ve endüstriyel gelişmenin yan etkisi olarak oluşan gazlar ve şehirleşmenin artışıyla özellikle büyük şehirlerde yeşil alanların azalması hava kirliliği sonucunu doğurmuştur. Hava kirliliği bir süredir üzerinde çalışmalar yapılan kanser risklerinden birisidir. Birleşik Krallık’ta hava kirliliği, yaşam tarzı ve genetik yatkınlığın akciğer kanseri üzerindeki etkisini ölçen yaklaşık 367 bin gönüllü katılımcı ile yapılan bir çalışmada, hava kirliliğine maruz kalan, yaşam tarzı sağlıksız yaşama daha yakın olan ve genetik yatkınlığı daha yüksek olan grubun ilerleyen yaşamlarında akciğer kanserine yakalanma riski en yüksek olarak tespit edilmiştir ((Liang vd., 2023) . Çin’de bir hastane tedavi sürecindeki 305 jinekolojik kanser hastası ve 399 sağlıklı kadın (kontrol grubu) ile

yapılan bir araştırmada, trafiğe bağlı hava kirliliğine ve sıcak havaya uzun süre maruz kalmanın jinekolojik kanser hastalığı için risk düzeyi araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre bu olgulara maruz kalmak jinekolojik kanserler için bir risk oluşturmaktadır (Liao vd., 2023). Bu çalışma özellikle büyük şehirlerde yaşayan kadınların jinekolojik kanser hastalığı için risk grubu oluşturduğu fikrini verebilir. Tarımda kullanılan bazı ilaçlar ve bilinçsiz ilaç kullanımı, sanayi merkezlerine yakınlık ve atıklarının toprağa karışması kanserojen maddelere maruziyet oluşturduğu için önemli bir risk faktörüdür. Çin’de farklı yaşam merkezlerindeki toprakların ağır metal yüklerini ölçmek için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada kent merkezi, ekolojik bölge ve sanayi bölgesi olmak üzere üç bölge araştırılmıştır. En yüksek yük oranı sanayi bölgesinde tespit edilmiştir (Zheng vd., 2023). Bir diğer çalışmada ise İran’daki çeltik topraklarının ağır metal oranı araştırılmıştır. Çeltik tarlalarında nehir kirlenmesine bağlı olarak ağır metal kirlenmesi düzeyi orta düzey olarak saptanmıştır (Haghnazar vd., 2023). Özellikle kurşun gibi ağır metaller kanser için önemli risk faktörü olduğu için bu alanda devletler ve uluslar düzeyinde kapsamlı politikalar geliştirilmelidir. Finlandiya’da yapılan diğer bir çalışmada ise iki köyün sularında trikloreten ve tetrakloreten tespit edilmesi üzerine köydeki insanların (toplam 34 köy sakini) ve kontrol grubu (toplam 44 gönüllü birey) olarak belirlenen insanların idrar örneklerindeki bu iki madde miktarı belirlenmiş ve kanserle ilişkisi incelenmiştir. Araştırma sonucunda kanserle herhangi bir ilişki saptanmamıştır ancak örneklem grubu sayısı az olduğu için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu söylenmiştir (Vartiainen vd., 1993).

2.1.2.7 Diğer (meslek, radyasyon, UV ışınları vb.)

Meslek, radyasyon maruziyeti, UV ışınlar gibi diğer etmenler de kanser için risk faktörüdür. Kanserogen maddelere mesleki sebeple maruz kalma ile ağız ve faringeal

kanserler arasındaki ilişkiyi incelemek için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 10 farklı vaka kontrol çalışması incelenmiştir. Çalışmada formaldehit maddesi maruziyetinin nazofaringeal kanseri için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Ancak diğer türleriyle bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır denmiştir (Puñal-Riobóo vd., 2010).

Güneş ışığı, melanom cilt kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Ancak güneş ışığı deriden D vitamini sentezi için gereklidir ve bu sistem vücudun D vitamini ihtiyacının büyük çoğunluğunu karşılar. Güneş ışığı maruziyeti süresinin D vitamini ve kanser için gerekli aralığını hesaplamak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda yeterli D vitamini düzeyinin cilt kanserinden korunmakta etkisi olduğu ve bireylerin D vitamini düzeylerini yeterli düzeyde tutmak için güneş ışığından tamamen elimine olmamaları gerektiği söylenmiştir (Reichrath, 2006).

Sağlık personellerinin radyasyona maruziyet riskini ölçmek için Litvanya'daki 5 farklı hastanenin nükleer tıp ve radyoloji birimleri çalışanları 26 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda bu birimlerde çalışan personellerin tiroid kanseri ve lösemi ile ilişkili risk altında olabileceği saptanmıştır (Adliene vd., 2020).

2.1.3. Semptomlar ve Teşhis

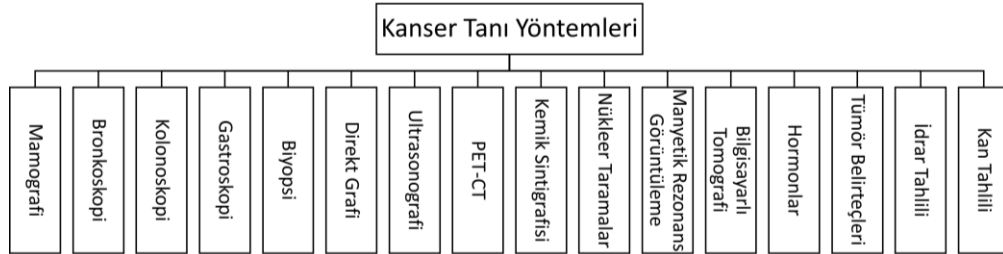
Hastalığın semptomlarından tüm hastalar için ortak olanlar bulunsa da genellikle semptomların çoğu hastalığa, hastalığın evresine ve bireye özgü olarak değişmektedir. Mide kanseri semptomları yaygın olarak iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, ağrı, disfaji, hematemez ve melenadır (Alacalı, 2012). Akciğer kanseri hastalığındaki semptomlarla ilgili yapılan bir sistematik analizde iştahsızlık, ağrı, uyku bozukluğu, öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk olarak belirlenmiştir (Cooley, 2000). Pankreas

kanseri semptomlar açısından incelendiğinde ise genellikle iştahsızlık, kilo kaybı, ishal, sarılık gibi belirtiler ön plana çıkmaktadır (Chang vd., 2022). Beyin kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise yaygın şikayetin yorgunluk, uyuşukluk, üzüntü, uyku bozukluğu ve yürüme olarak belirlenmiştir (Lamba vd., 2022).

Kanser teşhisi için fiziksel muayenenin yanında kanser türüne özgü teknikler de kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları Şekil 1’de gösterilmiştir (American Cancer Society Exams and Tests for Cancer, Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/tests.html> Erişim tarihi 25.05.2023).

Mamografi meme kanseri teşhisi için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada mamografi ile klinik bulguların değerlendirilmesinin meme kanseri teşhisi için karşılaştırılması yapılmıştır. Sonuçlara göre mamografi daha erken evrede kanseri teşhis etmiştir. Ek olarak mamografi ile tanı alan hastaların kemoterapi tedavisini diğerlerine göre daha az aldığı hormon tedavisi ise daha çok aldığı saptanmıştır (Karaca vd., 2019). Bir diğer yöntem olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), radyasyon dalgalarını kullanarak görüntüleme tekniğidir. Dalgalar vücuda gönderilmesiyle dokulardaki değişimleri kullanılır. Akabinde tekrar bu dalgalar toplanır ve elde edilen sinyallerle görüntüleme yapılır (Eriş, 2008). Endometriyum kanserinin myometrial invazyon derinliğini ölçmekte MR kullanımının güvenilirliğini ölçmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 302 gönüllü bireylerin verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 59, doğum ortalamaları ise 3’tür. Ek olarak MR görüntüleri 3 farklı radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak MR görüntülemesinin bu hastalık için önemli bir yöntem olduğu söylenmiştir (Aslan, 2019). Bilgisayarlı tomografi yöntemi ise X ışınları

iletimine dayanmaktadır. Teşhis için daha hızlı sonuç alınabilmesi ve daha düşük radyasyona maruz kalınması avantajlarındandır (Giovannetti vd., 2022).



Şekil 1: Kanser Tanı Yöntemleri

2.1.4 Tedavi

Kanser tedavilerinin temeli kanser hücrelerini vücuttan uzaklaştırmaktır. Temel olarak kanser tedavileri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi olmakla beraber immünoterapi, hormon terapi gibi yöntemler de zaman zaman kullanılmaktadır. Kanser gen odaklı bir hastalık olduğu için tedaviler genellikle kişiye odaklı olmaktadır.

2.1.4.1 Radyoterapi

Radyoterapi uzun yıllardır kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Teknoloji geliştikçe değişime uğramış ve etkinliği artmıştır. Şu an ameliyattan sonra ikinci en etkili tedavi olduğu söylenmektedir. Tümörleri ameliyat öncesi küçültmek ve ameliyat sonrası nüksü önlemek için kullanılmaktadır. Temel çalışma mekanizması kanserli hücrelerinin DNA'sına zarar vermektir. Zarar için yüksek enerjili fotonlar kullanılmaktadır. Radyoterapi türleri; linacs radyoterapi, brakiterapi, radyoiyodin, teleterapi olarak söylenebilir. (Choong vd., 2014).

Radyoterapi etkisi üzerine etkili olan faktörler tümörün tipi, bulunduğu bölge, bulunduğu bölgedeki yaygınlığı, anatomik alanı ve hesaplanan dozun doğrudan uygulanabilirliğidir. Eksternal ışın radyoterapi ve teleterapi en çok uygulanan yöntemlerdir (Mehta vd., 2010).

2.1.4.2 Kemoterapi

Kemoterapi kanser hücrelerini farmakolojik olarak hedef alan ilaçlarla uygulanan tedavi olarak tanımlanır. Geleneksel kemoterapi ilaçları kanser hücresinin DNA'sını hedef almaktadır. İlk olarak 1940 yılında lenfoma kanseri için nitrojen mustard kullanımıyla uygulanmaya başlamıştır. Kemoterapide kullanılan ilaç gruplarından bazıları; alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, topoizomeraaz inhibitörleri, mitotik inhibitörler, endokrin tedavisi, hedefe yönelik kullanılan ilaç tedavileri ve immünoterapi olarak söylenebilir. (Ngov & Levin, 2015). Kemoterapinin birçok yan etkisi mevcuttur. Örneğin ateş, bulantı, kusma, yorgunluk, ishal, ağrı, saç dökülmesi, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik bozukluklar kemoterapinin yaygın yan etkilerindendir (Sarbaz vd., 2022).

2.1.4.3 Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre insan vücudundaki bölünerek diğer hücrelere dönüşmek için farklılaşma yeteneğine sahip hücrelerdir. Diğer hücreler (örneğin karaciğer hücresi, kas hücresi gibi) bölündüklerinde kendileri gibi hücre oluştururlar ve bir başka hücreye dönüşebilme özelliği taşımazlar. Bu sebeple kök hücrelerin birçok hastalığın tedavisi için seçenek olabileceği düşünülmüş ve çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışma 1940 yılında köpekler üzerinde denenmiştir (Şahin vd., 2005). Kök hücre nakli allojenik (kardeş ya da

HLA uygun bireylerden), otolog (hastanın kendi kök hücrelerinin kullanılması) ya da sinjeneik (iki kardeş) olarak uygulanmaktadır. İlk olarak kemik iliğindeki kök hücreler kullanılırken 1990'lı yılların başından itibaren kordon kanı hücreleri tedavi için birincil seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tanyeli vd., 2014).

Bu tedavi yönteminde en uygun donörü tespit etmek için mikro sitotoksite analiz yöntemi kullanılır ve altı seçeneğin altısında da uyum olması beklenir. Tedavi sürecinde hasta radyoterapi /kemoterapi gibi diğer yöntemlerle de desteklenerek bağışıklık sistemi azaltılarak kök hücre tedavisinin etkinliğinin artırılması hedeflenir (Baykara, 2016).

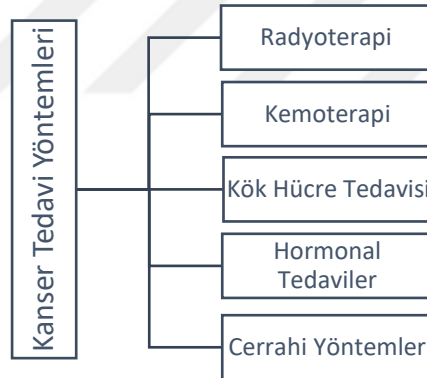
2.1.4.4 Hormonal Tedaviler

Hormon tedavisi genel olarak meme kanseri, endometriyum kanseri ve prostat kanseri için kullanılmaktadır. Hormonal tedaviler hormon sentez inhibitörleri, hormon reseptör antagonistleri ve hormon takviyesi olarak üç ana başlıkta incelenebilir. Hormon sentez inhibitörlerinin temel mantığı hormon sentezini baskılamaktır. Buradaki aromatazlar, menopoz evresindeki hastalarda androjen hormonlarının östrojenlere çevrilmesini engelleyerek hormon seviyesini düşürmeyi hedefler ve bunun sonucunda hücre büyümesi engellenir. Gonadotropin salgılayan hormon analogları ise over ve prostat kanserlerinde kullanılarak erkek hastalarda testosteron hormonu kadın hastalarda ise östrojen hormonu üretimini baskılar. Hormon reseptör antagonistleri tedavisi ise hedef hücredeki hormon reseptörlerine bağlanmak için hormonlarla yarışarak hormonların bağlanmasını engeller ve sinyal oluşumunu engeller. Pozitif meme kanseri için tamoksifen, metastatik meme kanseri için fulvestrant ve menopoz sonrası dönemdeki ileri evre meme kanseri hastası kadınlarda toremifen kullanılır. Hormon takviyesi tedavisi ise bir hormon arttığında diğerinin azalması prensibine dayanarak artan hormon seviyesini

azaltıcı diğer hormonun takviye edilmesine dayanır (Abraham & Staffurth, 2016; Baykara, 2016).

2.1.4.5 Cerrahi Yöntemler

Cerrahi yöntem kanser tedavisinde kullanılan en etkili yöntemlerden birisidir. Özellikle metastaz durumu olmayan vakalarda kullanılır. İlk tedavi olarak kullanılabildiği gibi kanserli dokuyu radyoterapi/kemoterapi gibi yöntemlerle küçülttükten sonra sağlıklı dokuya zarar vermeden çıkarılmasını sağlamaktadır. Dokunun tamamının alınamadığı durumlarda ise bir kısmı alındıktan sonra radyoterapi ya da kemoterapi gibi yöntemlere başvurulabilmektedir (Baykara, 2016).



Şekil 2: Kanser Tedavi Yöntemleri

2.2 KANSER KAŞEKSİSİ

Kaşeksi kelimesi Yunancadaki kakos (kötü) ve hexis (alışkanlık) kelimelerinden türetilmiştir (Nishikawa vd., 2021). Mortalite ile morbiditenin temel etkenlerindendir (Sadeghi vd., 2018a). Kanser kaşeksisi iskelet kısı kaybına bağlı birçok değişikliği etkilediği komorbiditedir. Genel olarak rutin beslenme ile düzeltilemeyen, fonksiyonel

bozulmalara yol açan bir sendrom olarak tanımlanır (Bruggeman vd., 2016). Kansere hastalarından 4 ya da 5'inden birinin ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Sadeghi vd., 2018b). Fearon ve arkadaşlarının yaptığı kaşeksi sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir. Uluslararası fikir birliği bildirisinde kanser kaşeksisini prekaşeksi, kaşeksi ve reflakter (dirençli) kaşeksi olarak üç gruba ayırmışlardır. Reflakter kaşekside 3 aydan daha az bir yaşam süresi beklenmektedir (Fearon vd., 2011).

Tablo 1: Kaşeksi sınıflandırması

Prekaşeksi	Son 6 ayda >%5 kilo kaybı
Kaşeksi	BKİ <20 ve >%2 kilo kaybı
Dirençli Kaşeksi	Sarkopeniyle uyumlu apendiküler iskelet kası indeksi (erkekler <7,26 kg/m ² kadınlar <5,45 kg/m ²) ve >%2 kilo kaybı

Evans ve diğerlerinin yaptığı kaşeksi tanım kriterleri Tablo 2'de verilmiştir (Ni & Zhang, 2020).

Tablo 2: Kaşeksi Tanım Kriterleri

	Altta yatan bir hastalık durumunda <12 ayda >%5 kilo kaybına ek listedeki üç kriter;
1	-Azalmış kas gücü -Yorgunluk -Anoreksiya -Düşük kas kitlesi -Anormal biyokimya
2	Artan inflamatuvar belirteçler (CRP>5.0 mg/l, IL-6>4.0 pg/mL)
3	Düşük serum albümini (Alb<3.2 g/dl)

Zhou ve ark. (2018) Yaptığı bir çalışmada kanser kaşeksisinin evrelerini belirlemek için kanser kaşeksisini evreleme skoru testi geliştirilmiştir (Tablo 3) (Zhou vd., 2018).

Kanser kaşeksisi tümör türüne göre hastaları %50-80 arasında etkilemektedir. Kanserdeki kaşeksi gelişim nedenleri iki ayrı başlık altında inceleyebiliriz. İlki yapım sürecinin tersine işlemesidir. İkincisi ise tümör nedeniyle başlayan yıkım sürecidir (Tosun & Köksal, 2012). Kanser hastalarında beslenme bazı faktörlerin etkisiyle azalır. Tümör varlığı iştah azaltıcı etkisi olur. Ek olarak kanser hücrelerinin enerji gereksiniminin fazla olması katabolizmayı artırır (Gaafer & Zimmers, 2021).

Tablo 3: Kaşeksi evreleme skoru

Ölçümler	Değerler	Puan
6 ayda ağırlık kaybı	Ağırlık sabit/Ağırlık artışı	0
	Ağırlık kaybı $\leq$ %5	1
	Ağırlık kaybı $>$ %5 ve $\leq$ %15	2
	Ağırlık kaybı $>$ %15	3
SARC-F	0	0
	1-3	1
	4-6	2
	7-10	3
ECOG-PS	0	0
	1-2	1
	3-4	2
İştah kaybı	0-3	0
	4-6	1
	7-10	2
Anormal biyokimya WBC $>10 \times 10^9/L$; Alb <35 g/L; Hb $<120/110$ g/L)	Normal	0
	3 Anormalden biri	1
	Birden fazla anormal	2

Bir diğer neden ise kemoterapi ilaçlarının yan etkisi olarak ağız yaraları, bulantı, kusma, iştahsızlık vb. bulguların olmasıdır (Mourouti vd., 2017). Radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin yan etkileri malnutrisyonu artırır ve hastalarda sıklıkla istemsiz kilo kaybına bağlı sarkopenik obezite görülür (Laviano vd., 2018). Ancak bu kilo kaybının kanser kaşeksisinde metabolizmadaki değişikliklerinden dolayı olduğu ya da

kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin etkisiyle görüldüğü düşünülse de hangisinin daha etkin olduğu net olarak bilinmemektedir (Stene vd., 2015). Otto Warburg 1920li yıllarda ilk kez kanser hücrelerinin oksijenden bağımsız yüksek miktarda glikoz kullandığı hipotezini ortaya çıkarmıştır. Yapılan diğer çalışmalar kanser hücrelerinin oksijenli ortam olsa dahi anaerobik solunumla ATP ürettiğini göstermiştir. Bu yolakla glikoz başına 4 ATP üretir. Kanser hücrelerinin sürekli çoğalması için enerji ihtiyacının yüksel olması sebebiyle bu hücreler daha çok glikoz ihtiyacı duyar. Vücuda alınan glikozu yüksek oranda kanser hücrelerinin kullanması sağlıklı dokunun glikoz kullanımını azalttığı için hastalar kaşeksiye yatkın hale gelir (Keleş, 2022). Tümör hücrelerinin ürettiği proinflatuar maddeler de kaşeksi oluşumunda rol almaktadır. Örneğin interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) ile tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) bu maddelerdendir. Özellikle TNF- α 'nın iskelet kası katabolizmasında rol aldığı bilinmektedir (Patel & Patel, 2017b) TNF- α , apoptozu, kaşektik durumu ve inflamatuvar yanıtı indükleyebilir (Idriss & Naismith, 2000). TNF- α 'nın kortikotropin salgılayan hormon (CTH) seviyesini artırarak iştahı azalttığı söylenmektedir (Patel & Patel, 2017a). TNF- α aynı zamanda kanserde anormal glikoz metabolizmasından sorumlu bir proinflatuardır ve glukoneogenezi artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada TNF- α etkisiyle glukoneogenezin %40 arttığı bulunmuştur (Tayek, 1992). Ek olarak TNF- α 'nın insülin duyarlılığını azalttığı ve insülin direnci gelişmesinde etkili olduğu bulunmuştur (Barber, 2001). IL-1 blokajı iştah kaybı, iştahsızlık ve akut faz proteinlerine tepkiyi azalttığı söylenmiştir (Oldenburg vd., 1993). IL-6 seviyesinde artışı serum albümin, total protein ve hemoglobin seviyelerini azaltmaktadır (Balçık ve Barutca, 2021). Prostat kanseri ve IL-6 arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada 164 prostat kanseri hastasının serum örneklerindeki IL-6, albümin, toplam protein ve hemoglobin

konsantrasyonları ile beden kitle indeksi incelenmiştir. Araştırma sonucuna göre serum IL-6 düzeyi 7 pg/mL'den yüksek olan hastaların serum albümin, total protein, hemoglobin ve BKİ değerleri 7 pg/mL'den düşük olan hastalara göre anlamlı olarak daha az ölçülmüştür. Bu durum prostat kanserinde IL-6 sitokininin kaşekside rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Kuroda vd., 2007). Kanser kaşeksisi ile pankreas kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği bir diğer çalışmada ise tanısı kesinleşmiş 136 pankreas kanseri hastasının serum IL-6 seviyeleri ELISA kullanılarak ölçülmüştür. Araştırma sonucunda yüksek IL-6 seviyesinin kilo kaybıyla değil metastaz varlığıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Ramsey vd., 2019). Serbest radikallerin vücutta birikmesi sonucu oluşan oksidatif stres de kanser kaşeksisi için bir neden oluşturabilmektedir. Oksidatif stres, protein sentezi ve yıkımın dengesizliği, mitokondri disfonksiyonu, antioksidan kapasitenin azalması gibi bir dizi olaydan sorumludur (Ábrigo vd., 2018). Eley ve ark. yaptığı bir çalışmada kaşektik olan akciğer kanseri hastalarının iskelet kaslarında protein oksidasyonu gerçekleşmesi oksidatif stresin kaşekside rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Eley & Tisdale, 2007). Glutamin dolaşımdaki en önemli nitrojen taşıyıcısıdır. Yapılan araştırmalarda glutaminin bağırsaktaki IL-6 seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (Çalapkorur ve Akbulut, 2019).

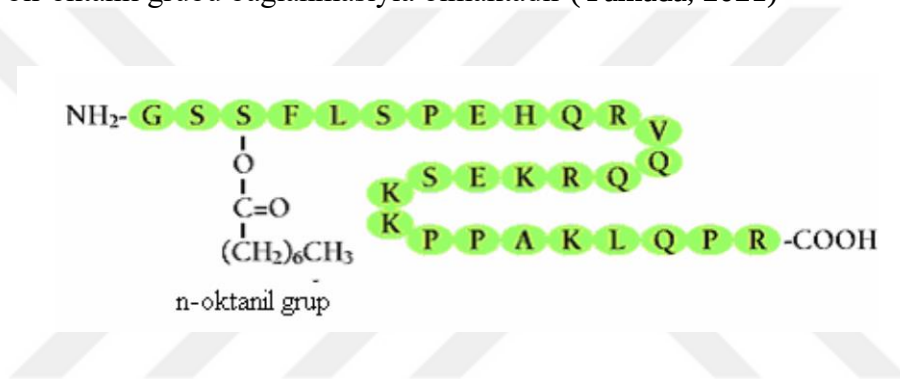
2.3. GHRELİN HORMONU

2.3.1 Ghrelin

Ghrelin 28 aminoasitten oluşan ve kemirgenlerin midesinde X/A benzeri hücreler tarafından salgılanırken, insanların midesinde fundus kısmındaki P/D1 benzeri hücrelerinden salgılanan peptit yapılı bir hormondur (Kojima vd., 1999a; Pradhan vd., 2013). İlk defa Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında keşfedilmiştir (Kojima vd.,

1999). Ghrelin büyüme hormonunu salgılatıcı bir etkiye sahiptir. Bu sebeple grow kelimesinin kökeni olan “ghre” ve salgılanmak anlamına gelen “relın” kelimelerinden türetilmiştir (Korbonits vd., 2004a).

Ghrelin 28 aminoasitten oluşur ve üçüncü aminoasiti olan serin aminoasidine bir oktanil grubu bağlıdır (Kukol, 2007). Bu oktanil grubunun bağlı olup olmaması durumuna göre ghrelinin aktiflik durumunun belirlendiği söylenmiştir. Aktif forma geçişi o-açıl-transferaz enziminin kontrol ettiği 3. aminoasit olan serinin asilasyonu ile yani serine bir oktanil grubu bağlanmasıyla olmaktadır (Yamada, 2021)



Şekil 3: Ghrelin hormonu (AYDIN vd., 2006).

Ghrelin geni insanda 3. kromozomun p kolundadır (25-26) ve dört ekzon ile üç introndan oluşur (Hinney vd., 2002).

Ghrelin hormonu etkisini afferent vagal lifler aracılığıyla kadual beyin sapına ya da doğrudan hipotalamusa giderek iştah artırır (Chaudhri vd., 2006).

Ghrelin hormonunun dolaşımdaki miktarının çok büyük kısmı mideden sağlanır. Bunun yanında plasenta, paratiroid bezler, akciğer ve bağışıklık hücrelerinin de ghrelin ürettiği söylenmektedir (Korbonits vd., 2004b). Total gastrektomi ameliyatı olmuş 41 hastayla yapılan çalışmada operasyon öncesi, operasyon sonrası serum ghrelin ölçümü

yapılmış ve ghrelin seviyesinde ciddi oranda düşüş görülmüştür. Bu durum ghrelinin vücutta yoğunlukla mideden salgılandığını kanıtlamaktadır (Koizumi vd., 2014).

Ghrelin ilk olarak 117 aminoasitli bir preproghrelin olarak üretilir. Ardından proghrelin sentezi için endoplazmik retikulumla gönderilir. Daha sonra açıl proghrelin C-ucundan bölünerek açıl-ghrelin oluşturulur. Açlık metabolizmasına etkili olan formu açılınmış ghrelin formudur ve dolaşımda %10-15 arasında bulunur (Taylor vd., 2012). Açlık tokluk homeostazında rol oynamasının yanı sıra kalp hastalığı, kas atrofisi kanser gibi hastalıklarla da ilişkisi olduğu saptanmıştır (Pradhan vd., 2013b). Plazma ghrelin seviyesi yaşla birlikte düşme eğilimindedir. Bunun nedeni mukoza tabakasının incelmesi ve endokrin hücrelerin azalması olarak söylenebilir (Sandstrom vd., 1999). GHS (büyüme hormonu salgılatıcı), Bower ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Bowers vd., 1980). Ghrelin etkilerini büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) olarak adlandırılan bir yüzey reseptörü ile göstermektedir (Bukhari, 2022). Ghrelin bilinen en güçlü büyüme hormonu sekretagogudur ve GHS-R doğal ligandı olarak midede üretilir (Nass vd., 2011).

Ghrelinin iştah üzerine etkisi farklı yollarla gerçekleşir. İlk olarak ghrelin midede sentezlenir daha sonra kan dolaşımıyla hipotalamik arkuat nükleus'a ve beynin diğer bölümlerine geçerek iştahı etkiler. İkinci yolda ise periferik olarak sentezlenen ghrelin vagal afferent sinir uçlarını uyarır. Bu uyarılmayla GHS-R ekspresyonu gerçekleşir. Vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamus uyarılır. Üçüncü yol ise hipotalamusta lokal olarak sentezlenen ghrelin direkt ARC'daki nöropeptit Y'yi uyarır (İlhan ve Erdost, 2009).

2.3.2 Ghrelin ve Kanser

Ghrelin hormonunun kanser üzerine etkisi ile ilgili uzun yıllardır çalışmalar yürütülmektedir. Yapılan çalışmalarda ghrelin ve ghrelin reseptörleri birçok kanser türünde tespit edilmiştir. Postmenopozal dönemdeki epitelyal over kanseri olan kadınların ghrelin seviyelerini inceleyen bir çalışmada 45 hasta ve 33 aynı yaştaki postmenopozal dönemdeki kontrol grubunun estradiol, ghrelin seviyeleri enzim immunoassay yöntemle (EIA) analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda epitelyal over kanseri olan hastaların estradiol seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir ve ghrelinin bu hastalığa karşı koruyucu olabileceği söylenmiştir (Fooladi vd., 2021). Kanser ve kardiyovasküler hastalıkların ghrelinle veya ghrelin gen polimorfizmi ilişkisini incelemek için yapılan bir çalışmada 19 yıl boyunca bireylerin (491 hipertansif birey, 513 kontrol grubu) açlık total ghrelin konsantrasyonları belirlendi. Çalışma sonucunda sağlıklı erişkinlerde koroner kalp hastalığı için yüksek plazma ghrelin seviyesinin koruyucu olduğu görülmüştür. Çalışmada Leu72Leu homozigot varyantının da kansere bağlı ölümleri önlediği gösterilmiştir (Laurila vd., 2014). Vücutta endojen olarak üretilen ghrelinin kolon kanserindeki rolünü araştıran bir diğer araştırmada ghrelin hormonunun kolon kanseri malignitesini artıracakı tespit edilmiştir (Waseem vd., 2008). Bir diğer çalışmada ise özofajektomi öncesi ve sonrası klinik patolojilerle ile ghrelin arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda özofajektomi sonrası ghrelin seviyelerinin kısa bir süre düştüğü ve bunun operasyon sonrası dönemde görülen kilo kaybıyla ilişkili olabileceği söylenmiştir (Miyazaki vd., 2012). Helikobakter pilori mide kanseri risklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Helikobakter pilori ghrelin ekseni üzerine etkisini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada bir yıl boyunca üst gastrointestinal endoskopisi için yönlendirilen hastalar üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplar gastritte helicobakter pilori

pozitif, gastrit teşhisinde helikobakter pilori negatif, son olarak gastrit ve helikobakter pilori negatiftir. Araştırmada serum ghrelin seviyesi ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda helikobakter pilori pozitif hastaların serum ghrelin seviyesi diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha azdır (Bahar vd., 2021). 81 mide kanseri hastasının 3 yıl boyunca takip edilmesiyle yapılan bir çalışmada serum ghrelin seviyelerinin özellikle operasyon sonrası süreçte klinik belirteç olarak kullanılabileceği söylenmiştir. Ayrıca total gastrektomi yapılan hastalarda ghrelin takviyesinin yapılmasının genel durumu iyileştirildiği söylenmiştir (Soleyman-Jahi vd., 2017). Meme kanseri ve ghrelin ile ilgili yapılan bir çalışmada ise meme kanserinde ghrelinin prognostik bir rol aldığı belirtilmiştir. Araştırmanın sonucuna göre ghrelin meme kanseri için yeni bir terapötik bir tedavi olabilir (Grönberg vd., 2017). Akciğer kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise kaşektik hastaların serum ghrelin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Shimizu vd., 2003). Prostat kanseri tanısında ghrelinin belirteç olarak kullanılabilmesini tespit etmek için bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmanın in vitro aşamasında ghrelinin prostat kanseri hücrelerini artırdığı saptansa da serum ghrelin düzeyleri ölçümünde kayda değer bir veri sağlanmamıştır. Bu duruma ghrelin salgılanmasını etkileyen diğer etkilerin neden olabileceği söylenmiştir (Mungan vd., 2008). 92 pankreas kanseri hastasıyla yapılan bir diğer çalışmada ise aktif ghrelin hormon düzeyinin azalması ile anoreksiya yan etkilerinin arttığı görüşmüştür (Miura vd., 2018). Meme ve kolon kanseri hastalarıyla yapılan bir diğer çalışmada ise serum adenopektin, ghrelin ve leptin seviyelerinin kaşektik bireyler ve kontrol grubunun karşılaştırılmasını içerir. Araştırma sonucuna göre kaşektik bireylerin serum ghrelin seviyeleri kontrol grubuna göre eşit ya da daha düşük olarak belirlenmiştir. Ek olarak kadın hastaların serum

ghrelin seviyelerinin erkek hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ifade edilmiştir (Wolf vd., 2006).

2.4 LEPTİN HORMONU

Leptin ilk olarak 1994 yılında tespit edilmiştir. 16 kDa ağırlığındadır ve ob geni tarafından kodlanan peptit yapıda bir hormondur (Obradovic vd., 2021) ve dörtlü sarmal yapıdadır (Considine vd., 1996). Leptin Yunanca'da yağsız anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir (Friedman, 2010). Esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılanmasına karşın son zamanlarda yapılan çalışmalar kahverengi yağ doku, iskelet kası, hipofiz gibi çeşitli dokularda da sentezlendiği tespit edilmiştir (Picó & Palou, 2022). Leptin ağırlıklı olarak yağ dokudan sentezlendiği için yağ dokunun boyutu hakkında beyne bilgi verir. (Oztekin vd., 2007a). Leptinin OB_{Ra}, OB_{Rb}, OB_{Rc}, OB_{Rd}, OB_{Re} ile OB_{Rf} şeklinde altı farklı reseptörü vardır. OB_{Ra} ve OB_{Rb} reseptörlerinin ekspresyonu memelilerin tüm dokularında mevcuttur ancak OB_{Rb} sadece hipotalamusta yüksek oranda sentezlenir. Leptin reseptörlerine janus kinaz 2 (JAK 2) aracılığıyla bağlanır (La Cava vd., 2004). Dolaşımdaki leptin seviyesi açlık ve tokluk durumuna göre düzenlenir. Açlık durumu leptin seviyesini azaltırken beslenme akabinde ya da obezite gibi yağ dokunun arttığı durumlarda dolaşımdaki leptin seviyesi artmaktadır (Ahima vd., 1996). Sirkadiyen ritmin leptin salgılanma sürecine direkt etkisi vardır, dolayısıyla obezite üzerine direkt etkilidir. Farelerle yapılan bir çalışmada sirkadiyen ritmin leptin transkripsiyonunu direkt etkilediği tespit edilmiştir (Kettner vd., 2015).

2.4.1 Leptin ve Kanser

Son yıllarda sessiz salgın olarak adlandırılan obezite artışının kanserle ilişkisinin bir risk faktörü oluşturmasıyla bu alanda araştırmalar artmıştır. Hormonal olarak leptin ve kanser ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar bir sitokin olan leptin hormonunun kanser üzerine etkili olduğunu saptamıştır. Örneğin kolon kanserinde leptin etkisini araştırmak için hayvanlarla yapılan bir çalışmada leptin eksikliği olan bir grup hayvan ile leptin takviyesi yapılmış ve yüksek yağlı diyetle beslenen bir hayvan grubu karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda leptin eksikliği olan hayvanlardaki tümör oluşumunun daha az olduğu gözlenmiştir (Singh vd., 2020). Bir diğer araştırmada ise meme kanseri ile leptin ilişkisi incelenmiştir. Farklı beden kütle indeksine sahip postmenopozal dönemdeki meme kanseri öyküsü olan kadınların kanserleri dokularındaki leptin ve leptin reseptörü sentezini incelemek için 153 kadının (51'i normal BKİ (kanser olmayan), 51'i hafif kilolu, 51'i obez) immünohistokimyasal analiz yöntemi kullanılmıştır. Araştırma verilerine göre meme kanseri ve obez olan kadınların dokularındaki leptin ve leptin reseptörü seviyesi diğerlerine göre daha yüksek tespit edilmiştir (Cárdenas Cárdenas vd., 2022). Meme kanseri dokusundaki leptin sentezini araştıran bir diğer çalışmada ise 205 meme kanseri dokusu ile 30 sağlıklı meme dokusundaki leptin ile leptin reseptörü ekspresyonu immünohistokimyasal yolla incelenmiş ve bu çalışmada da meme kanseri dokularındaki leptin ve leptin reseptörü ekspresyonunun sağlıklı dokudakilere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum leptinin meme kanserinde destekleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir (Atalay Karacay vd., 2022). Dolaşımdaki leptin seviyesi ile kolorektal kanser ile ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında ise dolaşımdaki leptin seviyesi ile kolorektal kanser arasında bir ilişki saptanmamıştır (Wang vd., 2021). Akciğer kanserinde leptinin ekspresyonu ile klinik ciddiyetini ölçmek için

yapılan bir diğer araştırmada ise 126 hastanın (30-85 yaş) serum leptin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Araştırma sonucunda akciğer kanseri dokularındaki serum leptin değeri normal dokulara göre daha yüksek seviyede ölçüldüğü belirtilmiştir (Song vd., 2014). Bir diğer çalışmada ise papiller tiroit kanserde leptin ekspresyonuna etki eden faktörler araştırılmıştır. Papiller tiroit kanser hücre dizisi hücre kültürü ortamında çoğaltılmış ve western blot tekniği ile leptin düzeyi ölçülmüştür. Çalışma sonucunda leptin ekspresyonuna epigenetik etkilerde insülin regülasyonunun etkili olduğu ilk kez gösterilmiştir (Cheng vd., 2012). Baş boyun kanserli hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastaların depresyona yatkınlığı ile leptin/ghrelin seviyeleri incelenmiştir. Çalışmada baş boyun kanserli 40 hasta ile sağlıklı 20 hasta incelenmiştir. Kanser hastaları radyoterapi tedavisi görmektedir. Tüm bireylerle klinik görüşme yapılmış ve psikometrik test uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ghrelin ve leptin düzeylerinde anlamlı bir fark olmamıştır. Ancak radyoterapi sonrası leptin düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Ek olarak depresyonun kilo kaybı üzerinde pozitif etkisi olduğu tespit edilmiştir. (Ozsoy vd., 2015). Özofagus kanseri ve kanser-anoreksiya ilişkili kaşeksi sendromu (CAS) ile leptin arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir diğer araştırmada 84'ü kaşektik olan 135 özofagus kanseri hastası ile 20'si kaşektik olan 84 bireyin dolaşımdaki leptin seviyeleri kıyaslanmıştır. Serum leptin seviyeleri ELISA tekniği ile ölçülmüştür. Araştırma sonucunda leptinin direkt olarak özofagus kanseri ile ilişkisi saptanmamıştır ancak CAS ile güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (Diakowska vd., 2010). Mide kanserinde leptin, leptin reseptörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve insan epidermal büyüme faktörü-2 (HER-2) faktörünün araştırıldığı bir diğer çalışmada ise 110 mide kanseri dokusu ile 96 normal mide dokusu immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre leptin, leptin reseptörü ve HER-2 kanser dokusunda sağlıklı dokuya göre daha

yüksek oranda tespit edilmiştir. Kanser evreleri ve tümör ilişkisi incelendiğinde ise metastaz ve tümör invazyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda leptinin mide kanseri için prognostik bir faktör olabileceği ve yeni bir tedavi hedefi de olabileceği söylenmiştir (Geng vd., 2012). Bir diğer çalışmada ise bisfenol A ile leptinin over kanser hücrelerindeki kaspaz-3 üzerine etkisini araştırmak için bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma sonucunda bisfenol A ile leptinin pro-kaspaz 3 geninin üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Ptak vd., 2013). Tiroit kanseri hastalarında serum leptin seviyesini araştıran bir diğer çalışmada ise tiroit hastalarının serumlarındaki leptin hormonu seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Daha sonra tiroidektomi sonrası tekrar serum leptin seviyesi ölçüldüğünde operasyon öncesi seviyesine göre daha düşük serum leptin seviyesi tespit edilmiştir. Bu durum leptinin tiroit kanseri üzerine etkili olabileceğini düşündürmüştür (Akinci vd., 2009).

2.5 NRS-2002

Beslenme riski taraması anketi olan NRS-2002, Kondrup ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Temel olarak klinikteki hastaların beslenme ilişkili risklerini analiz edip ihtiyaca göre beslenme desteği planlamak amacı gütmektedir (Kondrup vd., 2003).

NRS-2002 ile ilgili İsviçre’de çok merkezli prospektif, randomize kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya 2028 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada kişiye özgü bir beslenme desteğinin standart bakımla arasındaki fark incelenmiştir. İlk aşamada hastaların yaklaşık %31’nin puanı 3, %38’inin 4 ve yine %31’lik kesimin puanı 5 olarak hesaplanmıştır. 180 günlük takip süreci sonunda hastaların %24’ü ölmüştür. Kısa vadede gözlemlenebilen olumsuz sonuçlar kıyaslandığında beslenme desteği alan hastalarda bu belirtilerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonucuna

göre NRS-2002; beslenme ile ilgili ölüm ve olumsuz etkiler için önemli ve bağımsız bir göstergedir. Araştırmanın bir diğer önemli sonucu ile gerekli beslenme desteği sağlandığında beslenmeyle ilgili risklerin azaltılabileceği gösterilmiştir (Hersberger vd., 2020). Yapılan bir diğer çalışmanın amacı hastalığa özgü olmayan karmaşıklıkları yansıtan değişkenleri düzenleyerek klinikte ya da taburcu olduktan sonraki bir yıl süre içinde görülebilecek mortaliteyi öngörebilmek için NRS-2002 anketinin bağımsız prognoz gücünü araştırmaktır. Bu amaçla iç hastalıkları kliniğine yatışı yapılan 5698 hasta incelenmiştir. NRS-2002'ye ek olarak yaş, cinsiyet, glasgow prognostik skoru, BUN/kreatinin oranı da incelenmiştir. Çalışma sonucundaki verilere göre NRS-2002 skoru ≥ 3 olan hastaların < 3 olan hastalara göre daha yüksek mortalite oranı olduğu tespit edilmiştir. NRS-2002 tarafından tespit edilen beslenme yetersizliği tedavi edildiğinde erken ölüm oranını düşürmeye katkıda bulunur. Ancak bu skorla birlikte hastalık şiddeti, enfeksiyon durumu vb. faktörler de incelenmelidir (Sanson vd., 2020). Mide kanseri nedeniyle yapılan total gastrektomi hastalarının malnutrisyon riskini ölçmek için NRS-2002 ve PG-SGA anketleri uygulanmış ve uygulanabilirlikleri incelenmiştir. Çalışma 336 hastaya uygulanmış ve çalışma sonucunda NRS-2002 ve PG-SGA yöntem tutarlılığı orta derecede çıkmıştır. Çalışmanın bir diğer sonucu ise bu iki yöntemin birlikte uygulanmasının tutarlılığı artıracağıdır (Bian, 2020). Bir diğer çalışmada ise NRS-2002 ile SGA'nın arasındaki tamamlayıcılık, hastanede kalış süresi tahmin doğruluğu, komplikasyon ve ölümü tahmin etme doğruluğunu analiz etmek için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 705 hasta dahil edilmiştir. Hastalar yatış akabindeki 48 saatte değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda NRS-2002'ye ek olarak SGA uygulamasının sonuç tahminlerinin doğruluğunu artıracığını söylemiştir (Raslan vd., 2011).

2.6 BESİN TÜKETİM SIKLIĞI ANKETİ

Besin tüketim sıklığı anketi (FFQ), belirlenmiş besinlerin ya da gruplandırılmış besinlerin hangi sıklıkta ve hangi miktarda tüketildiğini ölçmek için kullanılan anketlerdir. Bu anketle diyet içeriği belirlenebildiği gibi hastalığa özgü olacak şekilde de planlanabilmektedir. İlk etapta sadece besin tüketim sıklığı incelenirken güncellenmiş versiyonuna porsiyon miktarı da dahil edilerek daha geçerli ve güvenilir sonuçların elde edilmesi sağlanmıştır (Rodrigo vd., 2015). Teufel ve ark (1997) yaptıkları çalışmada besin tüketim sıklığı anketinin özellikle epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanıldığını ancak daha doğru sonuçların elde edilebilmesi için kültürel, bölgesel, dinsel ve besine ulaşmadaki farklılıkların göz önüne alınarak revize anketlerin kullanılması gerektiğini söylemişlerdir (Teufel, 1997). Yapılan bir çalışmada o zamana kadar yapılan 281 anket çalışması incelenmiştir. Araştırma verilerine göre anketlerin 166'sı besin maddelerini değerlendirmek için uygulanmışken geri kalanları besin gruplarını incelemek için uygulanmıştır. Anketlerin içerdiği madde sayısı uygulanan çalışmaya göre değişmektedir. Örneğin kalp damar hastalığı gibi daha geniş kapsamlı bir hastalığın anketi 190 sorudan oluşabiliyorken osteoporoz hastalığı gibi hastalıklarda yaklaşık 10 soruluk anketler kullanılabilmektedir (Cade vd., 2004). Anketlerin uygulanmanın tercih sebepleri arasında kolay uygulanabilirliği, az maliyetli oluşu ve hastalığa/bölgeye özgü revize edilebilmesidir (Clayton vd., 1991).

3. MATERYAL VE METOT

Bu tez çalışması Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Dahiliye Kliniği iş birliği ile yapılmıştır. Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21-KAEK-254 Proje numarasıyla onay almıştır.

Hastalar Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Kemoterapi Polikliniği'ne 15.12.2021-24.01.2023 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilmiştir. 18-85 yaş arası kanser hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hepsi kemoterapi tedavisi alan hastalardan seçilmiştir. Morbid obez olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden adaylara bilgilendirilmiş onam formu verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların kanser tipine göre dağılımı 14 mide kanseri, 1 pankreas kanseri, 4 kolon kanseri, 23 akciğer kanseri, 29 meme kanseri, 6 prostat kanseri, 6 over kanseri, 1 böbrek kanseri, 1 serviks kanseri şeklindedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum ghrelin ve leptin hormonları ölçümü hastaların rutin tetkik başvurusunda alınan venöz kan örneklerinden yapılmıştır. Venöz kanlar pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 15-20 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edilmiş ve serum elde edilmiştir. Hastanın rutin tetkikleri tamamlandıktan sonra serumlar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Numuneler çözündükten sonra deney yapılana kadar 2-8 °C'de saklanmıştır.

Hastalara bilgilendirilmiş onam formu verildikten sonra araştırmacı tarafından NRS-2002 Skorları ve Besin Tüketim Sıklığı Anketleri uygulanmıştır.

Bu proje 2022/52 koduyla Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir.

3.1. Kullanılan Malzemeler

Human Leptin ELISA Kit (Jiaxing, Zhejiang, Çin, Ürün No: E1559Hu)

Human Ghrelin ELISA Kit (Jiaxing, Zhejiang, Çin, Ürün No: R3091Hu)

Otomatik Pipet

Pipet Uçları

Buzdolabı (Vestel)

Distile Su

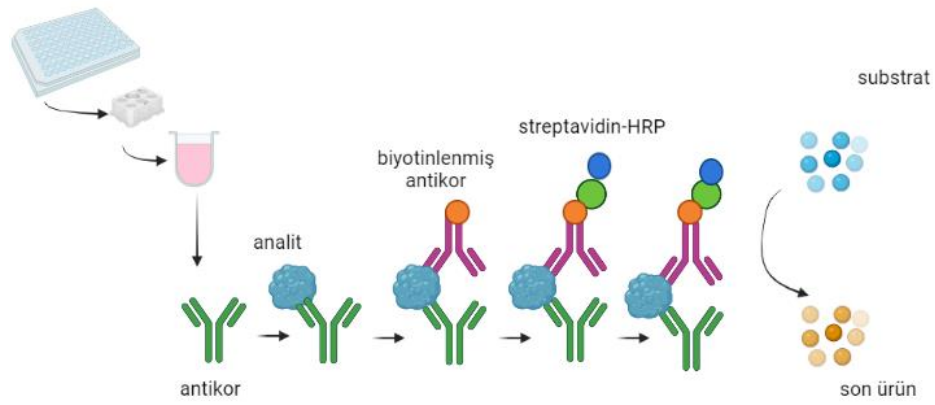
Su Bidonu

Spektrofotometre (Techcomp UV-1000)

3.2. ELISA

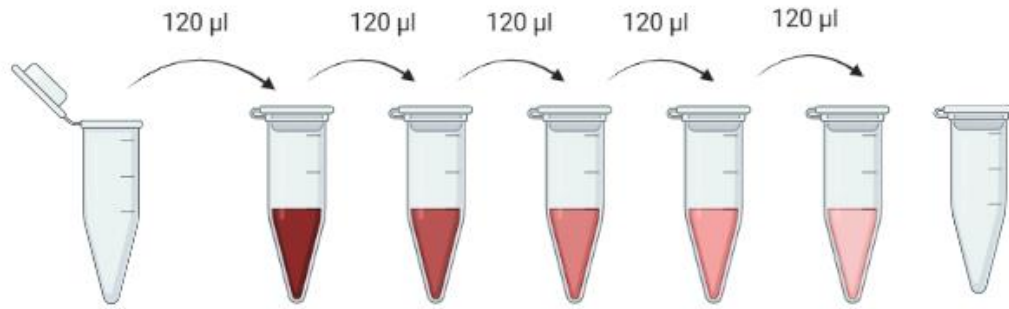
Ghrelin ve leptin hormonlarının konsantrasyonları ölçümünde enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi kullanılmıştır. Leptin hormonu Human Leptin ELISA Kit (Jiaxing, Zhejiang, Çin, Ürün No: E1559Hu) ile ghrelin hormonu Human Ghrelin ELISA Kit (Jiaxing, Zhejiang, Çin, Ürün No: R3091Hu) ile ölçülmüştür.

ELISA antijen-antikor eşleşmesi kullanılarak ölçüm yapılan bir yöntemdir. Ölçülecek maddeye özgül antikor kullanılır.



Şekil 4: ELISA Prensibi

Konsantrasyon	Standart Adı	Kullanılan Madde Miktarları
6.4 ng/ml	Standart	120 µl orijinal standart+120 µl standart
No.5	dilüent	
3.2 ng/ml	Standart	120 µl Standart No.5+120 µl standart
No.4	dilüent	
1.6 ng/ml	Standart	120 µl Standart No.4+120 µl standart
No.3	dilüent	
0.8 ng/ml	Standart	120 µl Standart No.3+120 µl standart
No.2	dilüent	
0.4 ng/ml	Standart	120 µl Standart No.2+120 µl standart
No.1	dilüent	



Standart	Standart	Standart	Standart	Standart	Standart	Blank
Konsantrasyon	No.5	No.4	No.3	No.2	No.1	
12.8 ng/ml	6.4 ng/ml	3.2 ng/ml	1.6 ng/ml	0.8 ng/ml	0.4 ng/ml	0.0 ng/ml

Şekil 5: Standart solüsyonlarının seri dilüsyon ile hazırlanması

3.1.1 Deney Prosedürü

Tüm malzemeler Human Leptin ELISA Kit (Jiaxing, Zhejiang, Çin, Ürün No: E1559Hu) ve Human Ghrelin ELISA Kit (Jiaxing, Zhejiang, Çin, Ürün No: R3091Hu) prosedürlerindeki talimatlara göre hazırlandı ve kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

Standart kuyucuklarına 50 µl standart solüsyonu eklendi.

Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi.

Daha sonra numune kuyucuklarına 10 µl LEP-antikor/GH-antikor eklendi.

Blank hariç tüm kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi.

Kuyucuklar karıştırıldı, sealer ile kapatıldı ve 37C°'de 60 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon sonra kuyucuklara 300 µl buffer solüsyon eklendi ve 30 saniye bir dakika arasında yıkandı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.

Akabinde tüm kuyucuklara önce Solüsyon A sonra solüsyon B eklendi ve sealer ile kapatılarak 37C°'de 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.

Sonrasında tüm kuyucuklara stop solüsyonu eklendi ve mavi renk hızlıca sarıya dönüştü. 10 dakika içinde optik yoğunluğu, 450 nm'ye ayarlı mikroparka okuyucu ile ölçüldü.

3.2. NRS-2002

NRS-2002, Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği tarafından geliştirilmiş bir nutrisyonel risk analiz etme anketidir. Anket üç aşamadan oluşur. İlk

aşamada kilo kaybı ve iştahdaki azalma sorgulanır. Bu belirtilerin olması durumunda BKİ analizi, kilo kaybı miktarı ve süresi, mevcut hastalıklar ve uygulanan tedaviler ile yaş faktörü değerlendirilerek skor elde edilir. Skorun 3 puan üzerinde olması durumunda nutrisyonel risk vardır denir.

3.3. Besin Tüketim Sıklığı Anketi

Besin tüketim sıklığı anketi, bireylerin herhangi bir besini hangi sıklıkta ve miktarda tükettiğini analiz etmek için beslenme türüne, bölgesel farklılıklara ve hastalığa özgü revize edilebilen bir ankettir. Anket verileri Türkiye Beslenme Rehberi verilerine göre kıyaslama yapılarak değerlendirilebileceği gibi BeBiS programı kullanılarak da bireysel olarak analiz yapılabilmektedir.

3.4. İstatistiksel analiz

Örnekleme sayısı güç analizi sonucuyla belirlenmiştir. Hipotez gücü %90, hata payı %5 olarak hesaplanmıştır. Güç analizi için G*Power versiyon 3.1.9.7 kullanılmıştır. İstatistiksel hesaplama SPSS Statistic 20 (IBM, New York, ABD) programı ile yapılmıştır. Örneklemenin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testiyle belirlenmiştir. Bağımsız gruplarda normal dağılıma uyan verilerde Student-t Testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Bağımsız gruplarda normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler medyan (25. Yüzdelik-75. Yüzdelik) olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerde Ki-Kare analizi yapılmıştır. Analizlerin sonucunda p değerinin 0,05'ten küçük olması durumlarında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

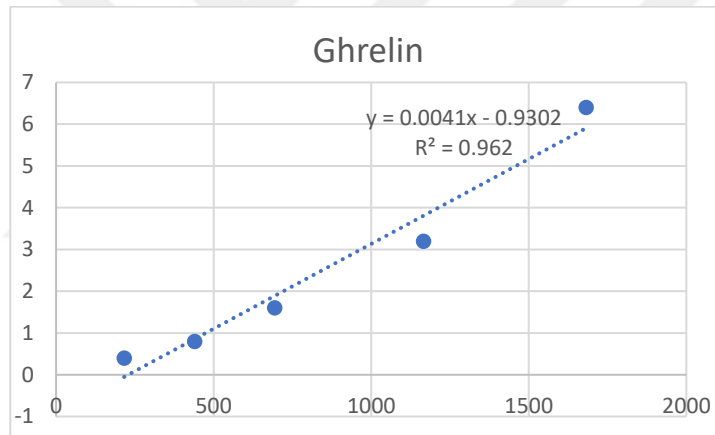
4. BULGULAR

Tablo 4: Normallik Testi

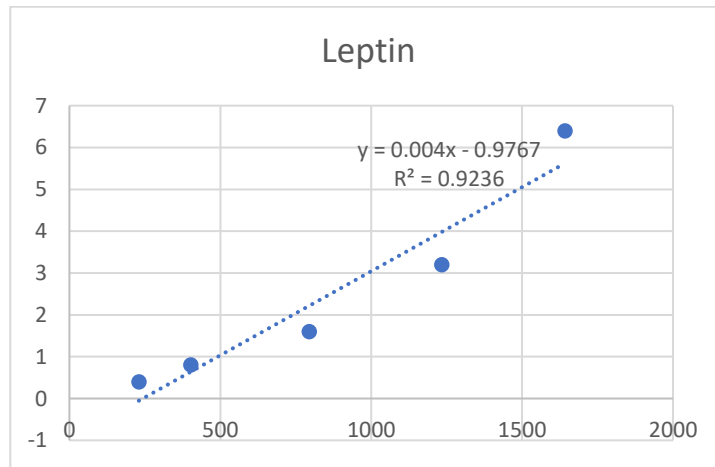
	Statistic	df	p
Ghrelin	0.211	85	<0,001
Leptin	0.182	85	<0,001
NRS-2002	0.392	85	<0,001
Cinsiyet	0.367	85	<0,001
Yaş	0.75	85	0.200*
Hastalık Türü	0.480	85	<0,001

*Kolmogrov-Smirnov

Çalışmanın standart numuneleri kullanılarak X-Y standart eğrisi çizildi. (X: optik dansite, Y: konsantrasyon)



Şekil 6: Ghrelin Kalibrasyon Eğrisi



Şekil 7: Leptin Kalibrasyon Eğrisi

Tablo 5: Grupların Kansere Türüne Göre Yaş Verileri ve Karşılaştırması

	n	Min.	Maks.	Ort.	S.S	p
GİS Kanseri	19	47	75	62,47	9,082	0,129*
Diğer Kanseri	66	21	85	57,23	14,041	

*Student-t Testi kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki toplam hasta sayısı 85'tir. Bu hastaların 18'i gastrointestinal sistem kanseri hastası, 67'si ise gastrointestinal sistem harici kanser hastalarıdır. Toplam örnekleme minimum yaş 21 maksimum yaş 85 iken; gastrointestinal sistem kanseri hastaları için minimum yaş 47 maksimum yaş 75, diğer kanser grubu için minimum yaş 21 maksimum yaş 85'tir. Gastrointestinal sistem kanseri yaş ortalaması $57,23 \pm 14,04$ $62,47 \pm 9,08$; diğer kanserler için yaş ortalaması Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,129$).

Tablo 6: Grupların Nutrisyonel Risk Skoruna Göre Yaş Verileri ve Karşılaştırması

	n	Min.	Maks.	Ort.	S.S	p
Risk Var	34	40	85	64,79	11,383	<0,001*
Risk Yok	51	21	77	54,14	12,383	

*Student-t Testi kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki hastaları nutrisyonel risk skoruna göre gruplara ayırdığımızda hastalarımızın 51'i risk grubundayken 34'ü risk grubunda değildir. Risk grubunda olan hastalarla olmayan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0,001$). Risk grubundaki hastaların yaş ortalaması ($64,79 \pm 11,38$), risk grubunda olmayan hastaların yaş ortalamasından ($54,14 \pm 12,38$) daha yüksektir.

Tablo 7: Cinsiyetlere Göre Yaş Dağılımı

Yaş	Cinsiyet	n	Ort.	S.S	p
	Kadın	47	54,32	13,802	0.001*
	Erkek	38	63,45	10,646	

*Student-t Testi

Çalışma grubumuzdaki hastaların cinsiyete göre yaş dağılımları Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların 47’si kadın, 38’i erkektir. Kadın hastaların yaş ortalaması $54,32 \pm 13,8$; erkeklerin yaş ortalaması $63,45 \pm 10,64$ ’tür. Cinsiyete göre dağılımda kadınların yaşı ile erkeklerin yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Erkeklerin yaş ortalamaları kadınlardan daha yüksektir.

Tablo 8: Cinsiyetlere Göre Hastalık Türü Arasındaki İlişki

		GİS Kanseri	Diğer Kanser	p
Cinsiyet	Kadın	6 (%31,6)	41 (%62,1)	0,018*
	Erkek	13 (%68,4)	25 (%37,9)	

*Ki-Kare Testi

Kadın erkek cinsiyetine göre hastalık türleri arasında fark olup olmadığını ölçmek için Ki-Kare Testi yapılmış ve sonuçlar Tablo 8’de verilmiştir. Buna göre gastrointestinal sistem kanseri hastalarının 6’sı (%31,6) kadın, 13’ü (%68,4) erkektir. Gastrointestinal kanseri olmayan grubun ise 41’i kadın (%62,1), 25’i erkektir (%37,9). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,018$).

Tablo 9: Hastalık Türlerine Göre Hasta Sayısı Dağılımı

Kanser Türü	n	%
Mide	14	16,5
Pankreas	1	1,2
Kolon	4	4,7
Akciğer	23	27,1
Meme	29	34,1
Prostat	6	7,1
Over	6	7,1
Böbrek	1	1,2
Serviks	1	1,2

Kanser türlerinin örneklem içerisindeki yüzdesi Tablo 9’da verilmiştir. Kanser türlerini yüzde olarak dağılımı incelendiğinde en fazla %34,1 oranla meme kanseri varken

onu %27 oranla akciğer ve %16,5 oranla mide kanseri takip etmektedir. En az olarak incelediğimizde ise %1,2 oranla pankreas, böbrek ve serviks görülmektedir.

Tablo 10: Nutrisyonel Risk Skorlarının Serum Hormon Seviyeleriyle İlişkisi

	NRS-Skoru	25. p	Medyan	75. p	p
Ghrelin	Risk Yok	55	385	625	0,209*
	Risk Var	51	92	616	
Leptin	Risk Yok	215	340	433	0,382*
	Risk Var	217	315	384	

*Mann Whitney U Testi

Tablo10’da verildiği gibi nutrisyonel risk skorları ile serum hormon seviyeleri arasında herhangi bir fark olup olmadığı incelenmiş, her iki hormon ile nutrisyonel risk skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,209; p=0,382).

Tablo 11: Yaş ile Serum Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişki

	Yaş	n	Ort.	S.S	p
Ghrelin	21-64	55	420.85	415.08	0,08*
	65-85	30	270.6	278.34	
Leptin	21-64	55	380.24	32.185	0,252*
	65-85	30	322.63	32.83	

*Student-t Testi

Tablo 11’de verildiği gibi serum hormon seviyelerinin yaşa bağlı değişkenlik gösterip göstermediği incelenmiş, serum hormon seviyeleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,08; p=0,252).

Tablo 12: Cinsiyet ile Serum Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişki

	Cinsiyet	25. p	Medyan	75. p	p
Ghrelin	Kadın	59	441	662	0,004*
	Erkek	47	63	385	
Leptin	Kadın	217	356	433	0,219*
	Erkek	217	315	385	

*Mann Whitney U

Cinsiyet faktörünün serum hormon seviyeleri üzerine etkisi incelenmiş ve sonuçlar Tablo 12’de verilmiştir. Analiz sonucunda göre cinsiyet ile ghrelin hormonu

parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ($p=0,004$), leptin hormonu ile cinsiyet parametresi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,219$).

Analiz sonucunda kadın cinsiyetinde serum ghrelin hormonunun erkek cinsiyetine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 13: Hastalık Türü ile Serum Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişki

	Hastalık Türü	25. p	Medyan	75. p	p
Ghrelin	GİS Kanseri	46	55	170	<0,001*
	Diğer Kanser	59	385	661	
Leptin	GİS Kanseri	217	356	433	0,129*
	Diğer Kanser	217	315	385	

*Mann Whitney U Testi

Gastrointestinal sistem kanseri hastalarının serum hormon seviyeleri ile diğer kanserler arasında serum hormon seviyeleri miktarında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için yapılan analizde serum ghrelin hormonu için gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmış ($p=<0,001$); serum leptin miktarında herhangi bir fark saptanmamıştır ($p=0,129$). Serum ghrelin hormon seviyesi gastrointestinal sistem kanseri hastalarında diğer kanser hastalarına göre daha düşüktür.

Tablo 14: Kanser Türleri ve Serum Ghrelin Arasındaki İlişki

	n	25. p	Medyan	75. p	p
Ghrelin	Mide	14	47	55	0,008*
	Pankreas	1	170	170	
	Kolon	4	46	48	
	Akciğer	23	48	309	
	Meme	29	91	573	
	Prostat	6	59	129	
	Over	6	73	342	
	Böbrek	1	47	47	
	Serviks	1	572	572	

*Kruskal-Wallis Testi

Kanser türlerinin serum ghrelin hormon seviyeleri arasında bir fark olup olmadığını saptamak için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Analiz sonucuna göre

kanser türlerinin serum ghrelin hormon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,008$).

Tablo 15: Nutrisyonel Risk Skoru ile Hastalık Türleri Arasındaki İlişki

		Gastrointestinal Kanser	Diğer Kanser	p
NRS-2002	Risk Yok	5 (%26.3)	46 (%69.7)	<0,001*
	Risk Var	14 (%73.7)	20 (%30.3)	

*Ki-Kare Analizi

Gastrointestinal kanser hastalarının nutrisyonel risk skorlarıyla gastrointestinal sistem kanseri olmayan diğer kanserlerin nutrisyonel risk skoru arasında bir fark olup olmadığını analiz etmek için Ki-Kare Testi yapılmış ve sonuçlar Tablo 12’de verilmiştir. Analiz sonucuna göre bu iki veri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ve gastrointestinal sistem kanseri hastalarının nutrisyonel risk skorları daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo16: Besin Tüketim Sıklıkları Yüzdeleri

	Hiç (%)	Her Gün (%)	Haftada 5- 6 Kez (%)	Haftada 3-4 Kez (%)	Haftada 1- 2 Kez (%)	15 Günde 1 Kez (%)	Ayda 1 Kez (%)
Süt Grubu	1,5	16,4	13,4	17,9	35,8	11,9	3,0
Et Grubu	,0	0	1,5	25,4	32,8	29,9	7,5
Ekmek Grubu	0,5	98,5	0	0	0	0	0
Sebze Grubu	0,5	4,5	1,5	35,8	41,8	11,9	0
Meyve Grubu	0	76,1	7,5	6,0	6,0	1,5	

Hastaların besin tüketim sıklığı anketleri yüzde olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kanser hastalığı bulunan bireylerin serum ghrelin ve leptin hormonları seviyeleri ile nutrisyonel risk skorları ve besin tüketim sıklığı anketleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek kanser kaşeksisine yatkınlıklarını değerlendirmeyi hedefledik.

Malnutrisyon kanser hastaları için yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkileyen önemli bir parametredir. Aytulu ve ark. (2022) yaptığı bir çalışmada yetişkin kanser hastalarında kemoterapi öncesi ve sonrasında malnutrisyon durumunu incelemek için 123 kanser hastası bireyle bir çalışma yapılmıştır. Hastalar kemoterapi tedavisinin 3. ayı ile 1. yılı arasında beslenme durumu sarkopeni açısından değerlendirilmiştir. Dahil edilen hastaların %47,8'i 65 yaş üzeridir ve hasta popülasyonunun %38'i malnutrisyon açısından risk grubundadır. Çalışma sonucunda 65 yaşından büyük hastalardan malnutrisyon riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Aytulu vd., 2022). Zang ve ark. (2023) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında 9332 hastanın dahil olduğu 22 araştırma analiz edilmiştir. Çalışmanın amacı nutrisyonel risk skoru-2002 anketinin tanımladığı yetersiz beslenme durumu ile kanser hastalarının olumsuz semptomları arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmada hastalar nutrisyonel risk yüksek ($NRS-2002 \geq 3$) ve nutrisyonel risk düşük ($NRS-2002 < 3$) olarak ikiye ayrılmıştır. Analiz sonucunda nutrisyonel risk skorunun tanımladığı malnutrisyon riskinin postoperatif dönemde komplikasyon riskinin artması ve sağ kalımın kötüleşmesi üzerine etkili olduğu görülmüştür (Zang vd., 2023). Borges ve ark. (2020), hastanede yatışı yapılan hastaların sarkopeni riski için NRS-2002 kullanımının efektifliği üzerine bir çalışma gerçekleştirmişler, çalışma sonucunda ise NRS-2002'nin sarkopeni riski ölçümü için güvenilir bir parametre olduğunu

söylemişlerdir (Borges vd., 2020). Baş ve boyun kanseri hastalarının tedavi öncesi malnutrisyon riskini analiz etmek için yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 66 olan 50'si erkek 65 hastaya NRS-2002 uygulanmıştır. NRS-2002 hem kadınlarda hem de erkeklerde yetersiz beslenme riskini öngörmüştür. Çalışma sonucunda NRS-2002'nin güvenilir bir gösterge olduğu söylenmiştir (Orell-Kotikangas vd., 2015). Lengele ve ark. (2021) 411 katılımcı (yaş ortalaması $72,3 \pm 6,1$; %56 kadın) ile yaptığı bir çalışmada yaş artışıyla beslenme riskinin arttığı söylenmiştir (Lengelé vd., 2021). Kolorektal kanserli geriatri hastalarında yapılan bir çalışmada 64 kolorektal kanseri hastasının verileri değerlendirilmiş (yaş ortalaması $79 \pm 6,1$; %59 kadın), hastaların %36'sı kaşektik bulunmuştur. Ayrıca kas kütlesi düşük olan hastaların kaşeksiye yatkınlığının yüksek olduğu söylenmiştir (Dolin vd., 2023).

Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun 34'ünün nutrisyonel risk skoru ≥ 3 'ken 51'i < 3 'tür. Nutrisyonel risk skoru yüksek olan hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre daha yüksektir ($p < 0,001$). Bu durum yaşla birlikte görülen metabolik değişikliklerin yanında kanser hastalığının eşlik ettiği metabolik nedenlerden de kaynaklanabilir.

Ghrelin, iştah artırıcı etkisi olan protein yapıda bir hormondur (Chaudhri vd., 2006). Karapanagiotou ve ark. (2009), yaptığı bir çalışmada serum ghrelin düzeyi artışının kanser hastalarında vücut ağırlık kaybına, akabinde kaşeksiye uzanacak bir nutrisyonel risk durumuna neden olabileceği söylenmiştir (Karapanagiotou vd., 2009). Ghrelin hormonunun mide kanserinde kaşeksi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Kerem vd., 2008). Mide hastalıkları ve serum ghrelin hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek için yapılan bir çalışmada ülser, gastrit ve mide kanseri olan hastaların serum ghrelin hormon seviyeleri ölçülmüş ve en düşük hormon seviyesi kanser hastalarında görülmüştür (Isomoto vd., 2005). Çin'de yapılan iki kohort çalışmasının sonucuna göre

başlangıçta düşük serum ghrelin seviyesine sahip olan mide kanseri hastalarının malnutrisyon açısından ciddi risk altında olduğu tespit edilmiştir. Ancak daha düşük serum ghrelin seviyeleri özofagus kanseri için koruyucu rol üstlenmiştir. (Pritchett vd., 2020). Ancak Murphy ve ark. (2011) yaptığı bir çalışmada düşük serum ghrelin seviyesinin gastrik nonkardia adenokarsinom ve özofagogastrik adenokarsinom hasta gruplarında her ikisi için risk oluşturduğu söylenmiştir (Murphy vd., 2011).

Kolon kanseri ve serum ghrelin seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde ise kolon tümörlerinin ghrelin üretimine katkıda bulunduğu söylenmiştir (Nikolopoulos vd., 2014). Kolorektal kanser ve serum ghrelin seviyesi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada kanser hastalarının serum ghrelin seviyesi sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (Kemik vd., 2010). Karapanagiotou ve ark. (2009) küçük hücreleri akciğer kanseri hastalarıyla yaptıkları çalışmada kanser hastalarının serum ghrelin seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (Karapanagiotou vd., 2009).

Bizim çalışmamızdaki verilere göre ise gastrointestinal sistem kanser hastalarının serum ghrelin hormonu seviyesinin diğer kanserlere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi literatürdeki çalışmalarda görüldüğü üzere ghrelinin en yüksek oranda mide ve gastrointestinal sistem organlarından sentezlenmesi ve kanserli dokuların bu organlarda bulunması sonucu hormon sentezinde değişiklik olması olabilir. Ancak kanser türleri arasında serum ghrelin hormon miktarları kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,008$).

Leptin, iştah metabolizmasında rol alan ve beyne tokluk sinyalleri gönderen peptit yapıda bir hormondur. Serum leptin ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmak için 61 meme kanseri kadın hastayla yapılan bir çalışmada yüksek serum leptin seviyesinin

meme kanseri için bir belirteç olabileceği söylenmiştir (Koprivčić vd., 2022). Hajati ve ark. (2022) yaptığı çalışmada meme kanseri hastalarının serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu prognostik bir faktör olarak söylenmemiştir (Hajati vd., 2022). Mide kanseri ve leptin arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada 63 mide kanseri hastası ve 30 sağlıklı bireyin serum leptin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçülmüş, kanser hastaların serum leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerle arasındaki ilişki incelendiğinde serum leptin seviyesinin prognostik süreçte bir belirteç olmadığı ancak tanısız olarak etkisi olabileceği söylenmiştir (Tas vd., 2018) Rosiek ve ark. (2023), yaptıkları çalışmada BKİ>25 olan ve kadın hastaların serum leptin seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir (Rosiek vd., 2023). Bir diğer araştırmada ise kilo kaybı durumunda ghrelin ve adinopektin seviyelerinin arttığı ancak leptin seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (Muthamil vd., 2023). Borros ve ark. (2003), yaptığı bir çalışmada akciğeri kanseri hastaları için kaşekside leptinin bir rolünün olabileceğini ancak leptinin akciğer kanseri hastalarında herhangi bir fonksiyon bozukluğu olmadığı söylemiştir (Barros vd., 2003). Leptin ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir diğer çalışmada öncesinde intestinal metaplazi ya da displazi tanısı almış hastalar incelenmiş ve leptin seviyesi yüksekliği ile intestinal metaplazi riski artışı arasında ilişki tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda yüksek leptin seviyesinin mide kanseri için önemli bir risk olabileceği söylenmiştir (Capelle vd., 2009).

Bizim çalışmamızda serum leptin hormon seviyesinde hastalık türlerine göre anlamlı bir fark yoktur. Serum leptin hormon seviyesi kanser türüne göre farklılık göstermemektedir. Bunun nedeni leptinin vücutta öncelikli olarak adipoz dokudan salgılanması ve metabolik etkilerinin akciğer, pankreas, karaciğer, overler vb. periferik sistem organları gibi geniş bir perspektifte gerçekleştirmesi olabilir.

Öztekin ve ark. (2007), yaptığı çalışmada ise düşük serum leptin seviyelerinin malnütrisyonu gösterebileceğini söylemiştir (Oztekin vd., 2007b). Yaşlı hastaların serum leptin seviyeleri ve malnutrisyon riski arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak için yapılan bir çalışmada 74 yaşlı bireyle çalışılmış ve malnutrisyon düzeyi arttıkça serum leptin seviyelerinin azaldığı görülmüştür (Amirkalali vd., 2010) Benzer bir şekilde yaş ortalaması 80 ± 6 yıl olan bir grupta yapılan çalışmada yetersiz beslenen bireylerin serum ghrelin düzeyleri yeterli beslenen bireylere göre daha yüksektir. Ayrıca yetersiz beslenen bireylere beslenme desteği yapıldığında da akut dönemde serum ghrelin seviyesinde bir değişim olmamıştır (Schneider vd., 2008).

Yapılan çalışmalarda serum ghrelin ve leptin hormon seviyeleri ile malnutrisyon arasında bir ilişki saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise nutrisyonel risk skoruna göre ayrılmış riskli ya da riskli olmayan grupların serum hormon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,209$; $p=0,382$). Bunun nedeni literatürdeki çalışmaların yaşlı popülasyonla yapılmış olması ve yaş artışıyla hem hormon regülasyonunda değişiklikler gerçekleşmesi hem de malnutrisyon riskinin artması olabilir. Çünkü bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması riskli grup için $64,79 \pm 11,38$; riskli olmayan grup için ise $54,14 \pm 12,38$ şeklindedir.

Yamada ve ark. (2020), farelerle yaptığı bir çalışmada dişi ve erkek farelerde serum ghrelin hormonunun miktarı açısından fark olup olmadığını incelemiş, dişi farelerde ghrelin sentezinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Yamada vd., 2020) Makovey ve ark. (2007), erkek ve kadın ikiz olan bireylerle serum ghrelin seviyesi farklılığıyla ilgili bir çalışma yapmış, serum ghrelin seviyesi radyoimmuno assay (RIA) yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda kadın cinsiyetindeki serum hormon seviyesinin erkek cinsiyetine göre daha yüksek olduğu söylenmiştir (Makovey vd., 2007).

Bizim yaptığımız çalışmada ise benzer şekilde kadın hastaların serum ghrelin hormon seviyeleri erkek hastalara göre daha yüksektir.

Serum leptin düzeyinin cinsiyete özgü farklılıklarını ölçmek için yapılan bir çalışmada 22 kadın ve 22 erkek bireyin serum leptin seviyeleri analiz edilmiş, kadınların serum leptin düzeyleri erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (Mustafa, 2006). Kore’de yapılan bir diğer çalışmada ise 48 mide kanseri hasta ile yaş ve cinsiyet açısından denk olan 48 sağlıklı kontrol grubu araştırılmış ve leptin konsantrasyonları arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (Kim & Jun, 2016).

Bizim yaptığımız çalışmada ise cinsiyetler ve yaşlar arasında serum leptin düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bunun nedeni leptin hormonunun yüksek oranda adipoz dokudan sentezlenmesi ve kanser hastalığında sıklıkla sarkopeni görülmesi yani bireylerin kas kaybı yaşaması ve yağ doku oranlarının sağlıklı bireylere göre farklı olması olabilir.

Hastaların besin tüketim sıklıkları incelendiğinde hastaların %35,8’i haftada 1-2 kez süt ürünü tüketmektedir. Bunu %17,9 ile haftada 3-4 kez, %16,4 ile her gün takip etmektedir. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022 verilerine göre bireylerin %12,1’i her gün ya da haftada 5-6 kez süt tükettiğini, %25’i gün aşırı süt tükettiğini %31’i haftada 1-2 kez süt tükettiğini %31,1’i ise ayda 1-2 kez tükettiğini ya da hiç tüketmediğini belirtmiştir. Yoğurt tüketimi incelendiğinde ise bireylerin %51,8’i her gün ya da haftada 5-6 kez yoğurt tükettiğini %36,8’i ise günden fazla yoğurt tükettiğini belirtmiştir. Bu sonuçlar kıyaslandığında örneklem grubumuz Türkiye genel ortalamasının altında süt grubu besinlerini tüketiyor denilebilir.

Hastalarımızın et tüketim yüzdeleri incelendiğinde %3,0'ü hiç et tüketmemekte; %1,5'i haftada 5-6 kez, %25,4'ü haftada 3-4 kez, %32,8'si haftada 1-2 kez, %29,9'u 15 günde 1 kez, %7,5'i ise ayda 1 kez et grubu besini tüketmektedir. Buna karşın her gün et grubu tüketen hastamız bulunmamaktadır. TÜBER 2022 verilerinde ise bireylerin %74,1'i her gün peynir tüketirken %50,9'u haftada 1-2 kırmızı et, %54,8'i ise haftada 1-2 tavuk eti tüketmektedir. Yumurta tüketimi incelendiğinde bireylerin %36,3'ü her gün ya da haftada 5-6 kez, %45,1'i ise gün aşırı yumurta tüketmektedir. TÜBER verileriyle kıyaslandığında hastaların et grubu tüketme sıklığı süt grubunda olduğu gibi et grubunda da Türkiye ortalamasının altında kalmıştır.

Çalışmamızdaki ekmek grubu tüketim yüzdelerine baktığımızda hastaların %98,5'i her gün ekmek grubu tüketmektedir. TÜBER verilerinde ise bireylerin %15'i her gün ya da haftada 5-6 kez tam tahıllı ekmek, %72,3'ü ise her gün ya da haftada 5-6 kez beyaz ekmek tüketmektedir. Bu grupta hastalarımızın ekmek grubu tüketimiyle TÜBER verileri paralellik göstermektedir.

Sebze grubu tüketimi incelendiğinde hastalarımızın %4,5'i hiç sebze tüketmezken; %4,5'i her gün, %1,5'i haftada 5-6 kez, %35,8'i haftada 3,4 kez, %41,8'i ise haftada 1-2 kez sebze tüketmektedir. TÜBER verilerinde bu oranlar her gün ya da haftada 5-6 kez %52,9, günden fazla tüketim ise %36,7 oranındadır. Hastalarımızın sebze grubu tüketimi de süt ve ete benzer şekilde Türkiye ortalamasının altındadır.

Meyve grubu incelendiğinde ise hastalarımızın %76,1'i her gün meyve tüketmektedir. TÜBER verilerinde ise bireylerin %53,5'i her gün ya da haftada 5-6 kez meyve tükettiğini söylemektedir. Buradaki hastalarımızın yüzdeki Türkiye ortalamasının üzerindedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak kanser hastalarının serum hormon seviyeleri ile malnütrisyon riski arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırarak hormon seviyelerini kaşeksi tedavisinde referans olarak kullanılıp kullanılmayacağının araştırıldığı bu çalışmada;

1. Serum ghrelin ve leptin hormon seviyelerinin nutrisyonel risk skoru ile arasında herhangi ilişki saptanmamıştır. Bu hormonların hücresel düzeyde kanser biyokimyasına etkisi araştırılabilir.
2. Gastrointestinal kanser hastalarının serum ghrelin seviyesi diğer kanser türlerine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum açlık hissinin etkisini azaltabilir ve iştah üzerine olumsuz etkilidir. Tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak iştahsızlık, ağız yaraları gibi olumsuz etkilerde eklendiğinde beslenme rutininde olumsuz yönde ciddi değişiklik olabilir ve bu durum malnütrisyon akabinde kanser kaşeksisine yol açarak tedaviyi geri dönülmez yönde olumsuz etkileyebilir. Bu hasta grubunda malnütrisyon riski sıklıkla sorgulanmalı, gerektiğinde nutrisyonel destek tedaviye muhakkak eklenmeli ve takibi yapılmalıdır.
3. Leptin hormon seviyeleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ghrelin hormonu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına karşın ghrelin hormonunun kadınlardaki seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.
4. Nutrisyonel risk skorunun cinsiyete özgü bir değişimi mevcut değildir. Ancak nutrisyonel riski yüksek olan hastaların yaş ortalamaları risk grubunda olmayan hastalara göre daha yüksektir. Bu veri malnütrisyon riskinin yaşla birlikte arttığını gösterir. Yaşlı hastalar hastalık durumu gözetmeksizin tedavi

süresince belirli aralıklarla nutrisyonel risk açısından değerlendirilip gerektiğinde nutrisyonel destek verilmeli, takibi yapılmalıdır. Ayrıca gastrointestinal kanser hastalarının NRS-2002 skorları diğer kanser hastalarına göre daha yüksektir ve bu durum beslenme yetersizliğine yatkın veya nutrisyonel destek riski yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Gastrointestinal sistem kanseri hastaları oral besin almakta sıklıkla zorluk çeken gruptur. Bu sebeple bu hasta grubuna enteral/parenteral beslenme desteği uygulanabilir.

5. Beslenme sıklığı anketi verileri incelendiğinde ise hastaların süt grubu, et grubu ve sebze grubu tüketimi Türkiye Beslenme Rehberi verilerinde verilen Türkiye ortalamasının altındadır. Buna karşın ekmek tüketimi Türkiye ortalamasına benzer, meyve tüketimi ise Türkiye ortalamasının üzerindedir.
6. Çalışma verilerine göre; leptin ve ghrelin hormon seviyeleri sağlıklı bireylerle (kontrol grubu/obez olmayan) karşılaştırılarak kanser hastalarının değerlerindeki değişim incelenebilir. Nutrisyonel risk skoru yüksek olan hastalara beslenme desteği uygulanıp akabinde tekrar hormon seviyesi ölçümü yapılabilir. Hastaların süt grubu, et grubu ve sebze grubu tüketiminin neden daha az olduğu üzerine çalışma yapıp akabinde sağlıklı beslenme eğitimi verilerek kansere bağlı beslenme bozukluklarını düzeltmek için çalışılabilir.

7. KAYNAKÇA

- Abraham, J., & Staffurth, J. (2016). Hormonal therapy for cancer. *Medicine*, 44(1), 30-33.
- Ábrigo, J., Elorza, A. A., Riedel, C. A., Vilos, C., Simon, F., Cabrera, D., Estrada, L., & Cabello-Verrugio, C. (2018). Role of oxidative stress as key regulator of muscle wasting during cachexia. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Adliene, D., Gričienė, B., Skovorodko, K., Laurikaitienė, J., & Puiso, J. (2020). Occupational radiation exposure of health professionals and cancer risk assessment for Lithuanian nuclear medicine workers. *Environmental research*, 183, 109144.
- Afshar, N., Hodge, A. M., Shivappa, N., Hébert, J. R., Giles, G. G., English, D. R., & Milne, R. L. (2023). Dietary Inflammatory Index, Alternative Healthy Eating Index-2010, Mediterranean Diet Score and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology*, 82, 102295. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2022.102295>
- Ahima, R. S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., & Flier, J. S. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382(6588), 250-252.
- Akinci, M., Kosova, F., Cetin, B., Aslan, S., Ari, Z., & Cetin, A. (2009). Leptin Levels in Thyroid Cancer. *Asian Journal of Surgery*, 32(4), 216-223. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60397-3](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60397-3)
- ALACALI, M. (2012). Mide kanseri, mide kanseri taramaları ve mide kanserinden korunma. *Ankara Medical Journal*, 12(4), 195-198.
- Allison, R. D., Tong, X., Moorman, A. C., Ly, K. N., Rupp, L., Xu, F., Gordon, S. C., & Holmberg, S. D. (2015). Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *Journal of Hepatology*, 63(4), 822-828. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2015.04.021>
- Amirkalali, B., Sharifi, F., Fakhrzadeh, H., Mirarefein, M., Ghaderpanahi, M., Badamchizadeh, Z., & Larijani, B. (2010). Low serum leptin serves as a biomarker of malnutrition in elderly patients. *Nutrition research*, 30(5), 314-319.

- ASLAN, M. M. (2019). Endometrium Kanseriinde Myometrial İnvazyon Derinliđinin Magnetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3(2), 106-110.
- Atalay Karacay, I., Sezgin Alikanoglu, A., Suren, D., Ozturk, B., Karakas, B. R., & Sezer, C. (2022). Leptin and leptin receptor expression in breast carcinomas and their relationship with clinicopathological features. *Human Pathology Reports*, 30, 300676. <https://doi.org/10.1016/J.HPR.2022.300676>
- AYDIN, S., Ozkan, Y., CAYLAK, E., & AYDIN, S. (2006). Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonlari. *Turkiye Klinikleri Journal of Medicine Science*, 26, 272-283.
- AYTULU, T., SELÇUKBİRİCİK, F., ÇALIKOĞLU, F., ÇAN, M. Y., ERGENE, G., İŞSEVER, H., & SATMAN, İ. (2022). KANSER TANILI HASTALARIN KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI YAŞA GÖRE SARKOPENİ VE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 5(1), 6-13.
- Azubuike, S. O., Hayes, L., Sharp, L., Alabi, A., Oyesegun, R. A., & McNally, R. (2022). Physical activity and the risk of breast cancer among Nigerian women. *Cancer Epidemiology*, 78, 102163. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2022.102163>
- Bahar, A., MirmohammadKhani, M., Dabiri, R., Semnani, V., & Pakdel, A. (2021). H. pylori effects on ghrelin axis: Preliminary change in gastric pathogenesis. *Microbial Pathogenesis*, 161, 105262. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2021.105262>
- BALÇIK, O. Y., & BARUTCA, S. (2021). Kanser Kaşeksisi: Etiyopatogenez ve Klinikte Az Bilinen Komplikasyonlar: Sistemantik Derleme. *Turkiye Klinikleri J Intern Med*, 6(3), 117-123.
- Barber, M. D. (2001). Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Nutrition*, 17(9), 751-755.
- Barros, T., Kent-Smith, L., Santos, L. L., & Silva, J. D. (2003). Leptin levels and its relation to lung cancer cachexia. *Clinical Nutrition*, 22, S63.
- Baumeister, S. E., Schlesinger, S., Aleksandrova, K., Jochem, C., Jenab, M., Gunter, M. J., Overvad, K., Tjønneland, A., Boutron-Ruault, M. C., Carbonnel, F., Fournier, A.,

- Kühn, T., Kaaks, R., Pischon, T., Boeing, H., Trichopoulou, A., Bamia, C., La Vecchia, C., Masala, G., ... Leitzmann, M. F. (2019). Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. *Journal of Hepatology*, 70(5), 885-892. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2018.12.014>
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Bian, X. (2020). Complementarity of nutritional risk screening 2002 (NRS 2002), Patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) and multiple nutritional indicators for predicting prognosis in patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40, 487-488.
- Borges, T. C., Gomes, T. L. N., & Pimentel, G. D. (2020). Sarcopenia as a predictor of nutritional status and comorbidities in hospitalized patients with cancer: A cross-sectional study. *Nutrition*, 73, 110703.
- Bowers, C. Y., Momany, F., Reynolds, G. A., Chang, D., Hong, A., & Chang, K. (1980). *Structure-Activity Relationships of a Synthetic Pentapeptide that Specifically Releases Growth Hormone in Vitro** (C. 106, Sayı 3).
- Bruggeman, A. R., Kamal, A. H., LeBlanc, T. W., Ma, J. D., Baracos, V. E., & Roeland, E. J. (2016). Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *Journal of Oncology Practice*, 12(11), 1163-1171. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.016832>
- Bukhari, S. N. A. (2022). An insight into the multifunctional role of ghrelin and structure activity relationship studies of ghrelin receptor ligands with clinical trials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 235, 114308. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2022.114308>
- Cade, J. E., Burley, V. J., Warm, D. L., Thompson, R. L., & Margetts, B. M. (2004). Food-frequency questionnaires: a review of their design, validation and utilisation. *Nutrition research reviews*, 17(1), 5-22.
- Capelle, L. G., De Vries, A. C., Haringsma, J., Steyerberg, E. W., Looman, C. W. N., Nagtzaam, N. M. A., Van Dekken, H., Ter Borg, F., De Vries, R. A., & Kuipers, E.

- J. (2009). Serum levels of leptin as marker for patients at high risk of gastric cancer. *Helicobacter*, 14(6), 596-604.
- Cárdenas Cárdenas, E., Tenorio-Torres, A., Méndez, J. P., Orozco-Arguelles, L., Leal-García, M., Coral-Vázquez, R. M., Vega-García, C. C., Bautista-Piña, V., & Canto, P. (2022). Leptin and its receptor are overexpressed in breast cancer tissue of postmenopausal Mexican-Mestizo women with obesity. *Annals of Diagnostic Pathology*, 60, 151705. <https://doi.org/10.1016/J.ANNDIAGPATH.2021.151705>
- Chang, V. T., Sandifer, C., & Zhong, F. (2022). GI Symptoms in Pancreatic Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*.
- Chaudhri, O., Small, C., & Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1471), 1187-1209.
- Cheng, S. P., Liu, C. L., Hsu, Y. C., Chang, Y. C., Huang, S. Y., & Lee, J. J. (2012). Regulation of leptin receptor expression in human papillary thyroid cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 66(6), 469-473. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2012.03.008>
- Choong, E. S., Turner, R. N., & Flatley, M. J. (2014). Radiotherapy: basic principles and technical advances. *Orthopaedics and Trauma*, 28(3), 167-171.
- Clayton, D., Gill, C., Margetts, B. M., & Nelson, M. (1991). *Design concepts in nutritional epidemiology*.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Marco, C. C., McKee, L. J., & Bauer, T. L. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.
- Cooley, M. E. (2000). Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *Journal of pain and symptom management*, 19(2), 137-153.
- Çalapkorur, S., & Akbulut, G. (2019). İmmünonütrisyon ve kanser. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 93-101.

- Deng, W., Jin, L., Zhuo, H., Vasiliou, V., & Zhang, Y. (2021). Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chemico-Biological Interactions*, 336, 109365. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2021.109365>
- Di Maso, M., Turati, F., Bosetti, C., Montella, M., Libra, M., Negri, E., Ferraroni, M., La Vecchia, C., Serraino, D., & Polesel, J. (2019). Food consumption, meat cooking methods and diet diversity and the risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiology*, 63, 101595. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2019.101595>
- Diakowska, D., Krzystek-Korpacka, M., Markocka-Maczka, K., Diakowski, W., Matusiewicz, M., & Grabowski, K. (2010). Circulating leptin and inflammatory response in esophageal cancer, esophageal cancer-related cachexia–anorexia syndrome (CAS) and non-malignant CAS of the alimentary tract. *Cytokine*, 51(2), 132-137. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2010.05.006>
- Dolin, T. G., Mikkelsen, M. K., Jakobsen, H. L., Vinther, A., Zerahn, B., Nielsen, D. L., Johansen, J. S., Lund, C. M., & Suetta, C. (2023). The prevalence of sarcopenia and cachexia in older patients with localized colorectal cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 14(1), 101402.
- Eley, H. L., & Tisdale, M. J. (2007). Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 282(10), 7087-7097.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*, 12(5), 489-495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Içinde International Journal of Cancer* (C. 144, Sayı 8, ss. 1941-1953). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

- Fiorino, S., Chili, E., Bacchi-Reggiani, L., Masetti, M., Deleonardi, G., Grondona, A. G., Silvestri, T., Magrini, E., Zanini, N., Cuppini, A., Nardi, R., & Jovine, E. (2013). Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 13(2), 147-160. <https://doi.org/10.1016/J.PAN.2013.01.005>
- Fooladi, S., Akbari, H., Abolhassani, M., Sadeghi, E., & Fallah, H. (2021). Can Estradiol and Ghrelin Play a Protective Role in Epithelial Ovarian Cancer Incidence in Postmenopausal Women? *Archives of Medical Research*, 52(3), 324-331. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2020.11.008>
- Friedman, J. M. (2010). A tale of two hormones. *Nature medicine*, 16(10), 1100-1106.
- Gaafer, O. U., & Zimmers, T. A. (2021). Nutrition challenges of cancer cachexia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 45(S2), S16-S25.
- Geng, Y., Wang, J., Wang, R., Wang, K., Xu, Y., Song, G., Wu, C., & Yin, Y. (2012). Leptin and HER-2 are associated with gastric cancer progression and prognosis of patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 66(6), 419-424. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2012.03.002>
- Giovannetti, G., Guerrini, A., Minozzi, S., Panetta, D., & Salvadori, P. A. (2022). Computer tomography and magnetic resonance for multimodal imaging of fossils and mummies. *Magnetic Resonance Imaging*.
- Grönberg, M., Ahlin, C., Naeser, Y., Janson, E. T., Holmberg, L., & Fjällskog, M.-L. (2017). Ghrelin is a prognostic marker and a potential therapeutic target in breast cancer. *PloS one*, 12(4), e0176059.
- Haghnazar, H., Belmont, P., Johannesson, K. H., Aghayani, E., & Mehraein, M. (2023). Human-induced pollution and toxicity of river sediment by potentially toxic elements (PTEs) and accumulation in a paddy soil-rice system: A comprehensive watershed-scale assessment. *Chemosphere*, 311, 136842.
- Hajati, A., Talebian, F., Babahajian, A., Daneshkhah, N., & Ghaderi, B. (2022). Association of serum Leptin with prognostic factors in breast cancer. *Sudan Journal of Medical Sciences*, 17(1), 4-14.

- Hardefeldt, P. J., Penninkilampi, R., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2018). Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: a meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies. *Clinical breast cancer*, 18(4), e601-e612.
- Hersberger, L., Bargetzi, L., Bargetzi, A., Tribolet, P., Fehr, R., Baechli, V., Geiser, M., Deiss, M., Gomes, F., & Kutz, A. (2020). Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clinical nutrition*, 39(9), 2720-2729.
- Hinney, A., Hoch, A., Geller, F., Schäfer, H., Siegfried, W., Goldschmidt, H., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2002). Ghrelin Gene: Identification of Missense Variants and a Frameshift Mutation in Extremely Obese Children and Adolescents and Healthy Normal Weight Students. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(6), 2716-2719. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8672>
- Hosseini, F., Majdi, M., Naghshi, S., Sheikhhossein, F., Djafarian, K., & Shab-Bidar, S. (2021). Nitrate-nitrite exposure through drinking water and diet and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Nutrition*, 40(5), 3073-3081. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2020.11.010>
- Huang, D. Q., Singal, A. G., Kono, Y., Tan, D. J. H., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2022). Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metabolism*, 34(7), 969-977.e2. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2022.05.003>
- Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship (s). *Microscopy research and technique*, 50(3), 184-195.
- Isomoto, H., Ueno, H., Nishi, Y., Yasutake, T., Tanaka, K., Kawano, N., Ohnita, K., Mizuta, Y., Inoue, K., & Nakazato, M. (2005). Circulating ghrelin levels in patients with various upper gastrointestinal diseases. *Digestive diseases and sciences*, 50, 833-838.
- İLHAN, T., & ERDOST, H. (2009). Ghrelin. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1), 67-74.

- KARACA, M., BİLGETEKİN, İ., AVŞAR, E., & ÖZTÜRK, B. (2019). Meme Kanserinin Erken Tanısında Klinik Bulgular mı? Mamografi mi? *Akdeniz Tıp Dergisi*, 5(3), 510-515.
- Karapanagiotou, E. M., Polyzos, A., Dilana, K. D., Gratsias, I., Boura, P., Gkiozos, I., & Syrigos, K. N. (2009a). Increased serum levels of ghrelin at diagnosis mediate body weight loss in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer*, 66(3), 393-398.
- Karapanagiotou, E. M., Polyzos, A., Dilana, K. D., Gratsias, I., Boura, P., Gkiozos, I., & Syrigos, K. N. (2009b). Increased serum levels of ghrelin at diagnosis mediate body weight loss in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer*, 66(3), 393-398.
- Keleş, M. S. (2022). Kanserde Biyokimyasal Değişimler. İçinde A. Ş. Bengü & E. İzol (Ed.), *Sağlık Bilimlerinde İnovatif Yöntemler, Teoriler, Uygulamalar* (1. bs, ss. 3-20). İksad Publishing House.
- Kemik, O., Sumer, A., Kemik, A. S., Hasirci, I., Purisa, S., Dulger, A. C., Demiriz, B., & Tuzun, S. (2010). The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. *World journal of surgical oncology*, 8, 1-6.
- Kerem, M., Ferahkose, Z., Yilmaz, U. T., Pasaoglu, H., Ofluoglu, E., Bedirli, A., Salman, B., Sahin, T. T., & Akin, M. (2008). Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(23), 3633.
- Kerr, J., Anderson, C., & Lippman, S. M. (2017). Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*, 18(8), e457-e471.
- Kettner, N. M., Mayo, S. A., Hua, J., Lee, C., Moore, D. D., & Fu, L. (2015). Circadian Dysfunction Induces Leptin Resistance in Mice. *Cell Metabolism*, 22(3), 448-459. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2015.06.005>

- Kim, E. Y., & Jun, K. H. (2016). The relationship between susceptibility of gastric cancer and leptin/leptin receptor gene polymorphisms in Korea. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(7), S202-S203.
- Koizumi, M., Hosoya, Y., Dezaki, K., Yada, T., Hosoda, H., Kangawa, K., Nagai, H., Lefor, A. T., Sata, N., & Yasuda, Y. (2014). Serum ghrelin levels partially recover with the recovery of appetite and food intake after total gastrectomy. *Surgery today*, 44, 2131-2137.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999a). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999b). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660. <https://doi.org/10.1038/45230>
- Kondrup, J., Rasmussen, H. H., Hamberg, O. L. E., Stanga, Z., & Group, A. ad hoc E. W. (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition*, 22(3), 321-336.
- Koprivčić, I., Marjanović, K., Matić, A., Tolušić Levak, M., Lovrić, I., Pauzar, B., Erić, I., & Wertheimer, V. (2022). Serum Leptin Level in Breast Cancer. *Acta clinica Croatica*, 61(1.), 79-85.
- Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2004a). Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1), 27-68. <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2004.03.002>
- Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2004b). Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1), 27-68. <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2004.03.002>
- Kukol, A. (2007). The Structure of Ghrelin. *Vitamins and Hormones*, 77, 1-12. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)77001-7](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)77001-7)

- Kuroda, K., Nakashima, J., Kanao, K., Kikuchi, E., Miyajima, A., Horiguchi, Y., Nakagawa, K., Oya, M., Ohigashi, T., & Murai, M. (2007). Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology*, 69(1), 113-117.
- La Cava, A., Alviggi, C., & Matarese, G. (2004). Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *Journal of molecular medicine*, 82, 4-11.
- Lamba, N., Saraf, A., Koenig, J. L., Balboni, T. A., Haas-Kogan, D. A., Nipp, R., & Aizer, A. A. (2022). Association of Baseline Symptom Burden and Survival among Patients with Brain Metastases at a Tertiary Cancer Center. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 114(3), e56-e57.
- Laurila, M., Santaniemi, M., Kesäniemi, Y. A., & Ukkola, O. (2014). High plasma ghrelin protects from coronary heart disease and Leu72Leu polymorphism of ghrelin gene from cancer in healthy adults during the 19 years follow-up study. *Peptides*, 61, 122-129. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2014.09.012>
- Laviano, A., Di Lazzaro, L., & Koverech, A. (2018). Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), 388-393.
- Lee, S., Woo, H., Lee, J., Oh, J. H., Kim, J., & Shin, A. (2019). Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of colorectal cancer in South Korea: A case-control study. *Alcohol*, 76, 15-21. <https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2018.06.004>
- Lengelé, L., Bruyère, O., Beudart, C., Reginster, J.-Y., & Locquet, M. (2021). Impact of malnutrition status on muscle parameter changes over a 5-year follow-up of community-dwelling older adults from the sarcophage cohort. *Nutrients*, 13(2), 407.
- Liang, H., Zhou, X., Zhu, Y., Li, D., Jing, D., Su, X., Pan, P., Liu, H., & Zhang, Y. (2023). Association of outdoor air pollution, lifestyle, genetic factors with the risk of lung cancer: A prospective cohort study. *Environmental Research*, 218, 114996.
- Liao, H., Murithi, R. G., Lu, C., Yang, W., Liu, Z., & Cao, L. (2023). Long-term exposure to traffic-related air pollution and temperature increases gynecological cancers. *Building and Environment*, 109989.

- Lobo, N., Afferi, L., Moschini, M., Mostafid, H., Porten, S., Psutka, S. P., Gupta, S., Smith, A. B., Williams, S. B., & Lotan, Y. (2022). Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *European Urology Oncology*, 5(6), 628-639. <https://doi.org/10.1016/J.EUO.2022.10.003>
- Makovey, J., Naganathan, V., Seibel, M., & Sambrook, P. (2007). Gender differences in plasma ghrelin and its relations to body composition and bone—an opposite-sex twin study. *Clinical endocrinology*, 66(4), 530-537.
- McMahon, D. M., Burch, J. B., Hébert, J. R., Hardin, J. W., Zhang, J., Wirth, M. D., Youngstedt, S. D., Shivappa, N., Jacobsen, S. J., Caan, B., & Van Den Eeden, S. K. (2019). Diet-related inflammation and risk of prostate cancer in the California Men's Health Study. *Annals of Epidemiology*, 29, 30-38. <https://doi.org/10.1016/J.ANNEPIDEM.2018.10.008>
- Mehta, S. R., Suhag, V., Semwal, M., & Sharma, N. (2010). Radiotherapy: Basic concepts and recent advances. *Medical Journal Armed Forces India*, 66(2), 158-162.
- Miura, T., Mitsunaga, S., Ikeda, M., Ohno, I., Takahashi, H., Suzuki, H., Irisawa, A., Kuwata, T., & Ochiai, A. (2018). Characterization of low active ghrelin ratio in patients with advanced pancreatic cancer. *Supportive Care in Cancer*, 26, 3811-3817.
- Miyazaki, T., Tanaka, N., Hirai, H., Yokobori, T., Sano, A., Sakai, M., Inose, T., Sohda, M., Nakajima, M., Fukuchi, M., Kato, H., & Kuwano, H. (2012). Ghrelin Level and Body Weight Loss After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Journal of Surgical Research*, 176(1), 74-78. <https://doi.org/10.1016/J.JSS.2011.09.016>
- Mourouti, N., Panagiotakos, D. B., Kotteas, E. A., & Syrigos, K. N. (2017). Optimizing diet and nutrition for cancer survivors: A review. *Maturitas*, 105, 33-36.
- Mungan, N. A., Eminferzane, S., Mungan, A. G., Yesilli, C., Seckiner, I., Can, M., Ayoglu, F., & Akduman, B. (2008). Diagnostic value of serum ghrelin levels in prostate cancer. *Urologia internationalis*, 80(3), 245-248.
- Murphy, G., Kamangar, F., Dawsey, S. M., Stanczyk, F. Z., Weinstein, S. J., Taylor, P. R., Virtamo, J., Abnet, C. C., Albanes, D., & Freedman, N. D. (2011). The

- relationship between serum ghrelin and the risk of gastric and esophagogastric junctional adenocarcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(14), 1123-1129.
- Murray, J. M., Coleman, H. G., & Hunter, R. F. (2020). Physical activity and cancer risk: Findings from the UK Biobank, a large prospective cohort study. *Cancer Epidemiology*, 68, 101780. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2020.101780>
- Mustafa, B. I. (2006). Gender Differences of Serum Leptin Hormone Levels in Iraqi Population. *Iraqi J. Pharm. Sci*, 15(1), 53-57.
- Muthamil, S., Kim, H. Y., Jang, H.-J., Lyu, J.-H., Shin, U. C., Go, Y., Park, S.-H., Lee, H. G., & Park, J. H. (2023). Understanding the relationship between cancer associated cachexia and hypoxia-inducible factor-1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 163, 114802.
- Nass, R., Gaylinn, B. D., & Thorner, M. O. (2011). The role of ghrelin in GH secretion and GH disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 340(1), 10-14. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2011.03.021>
- Ngov, L., & Levin, D. (2015). Chemotherapy Basics for Hospitalists. *Volume 5, Issue 1, An Issue of Hospital Medicine Clinics, E-Book*, 5(1), 85.
- Ni, J., & Zhang, L. (2020). Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments. *Cancer management and research*, 12, 5597.
- Nikolopoulos, D., Theocharis, S., Moutsios-Rentzos, A., Kouraklis, G., & Kostakis, A. (2014). The role of serum total ghrelin level elevation in colon cancer patients. *J buon*, 19(2), 388-393.
- Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer cachexia: its mechanism and clinical significance. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8491.
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. İçinde *Frontiers in Endocrinology* (C. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

- Oldenburg, H. S. A., Rogy, M. A., Lazarus, D. D., van Zee, K. J., Keeler, B. P., Chizzonite, R. A., Lowry, S. F., & Moldawer, L. L. (1993). Cachexia and the acute-phase protein response in inflammation are regulated by interleukin-6. *European journal of immunology*, 23(8), 1889-1894.
- Orell-Kotikangas, H., Österlund, P., Saarilahti, K., Ravasco, P., Schwab, U., & Mäkitie, A. A. (2015). NRS-2002 for pre-treatment nutritional risk screening and nutritional status assessment in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 23, 1495-1502.
- Organization, W. H. (2020). *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*.
- Ozsoy, S., Besirli, A., Unal, D., Abdulrezzak, U., & Orhan, O. (2015). The association between depression, weight loss and leptin/ghrelin levels in male patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *General Hospital Psychiatry*, 37(1), 31-35. <https://doi.org/10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2014.09.002>
- Oztekin, M. G., Erel, S., Kismet, K., Kilicoglu, B., Gencay, C., Astarci, H. M., & Akkus, M. A. (2007a). Use of serum leptin levels for determination of nutritional status and the effects of different enteral nutrients on intestinal mucosa after minor surgery: An experimental study. *International Journal of Surgery*, 5(5), 336-341.
- Oztekin, M. G., Erel, S., Kismet, K., Kilicoglu, B., Gencay, C., Astarci, H. M., & Akkus, M. A. (2007b). Use of serum leptin levels for determination of nutritional status and the effects of different enteral nutrients on intestinal mucosa after minor surgery: An experimental study. *International Journal of Surgery*, 5(5), 336-341.
- Patel, H. J., & Patel, B. M. (2017a). TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life sciences*, 170, 56-63.
- Patel, H. J., & Patel, B. M. (2017b). TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life sciences*, 170, 56-63.
- Picó, C., & Palou, M. (2022). Leptin and metabolic programming. İçinde *Nutrients* (C. 14, Sayı 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14010114>

- Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013a). *Ghrelin: much more than a hunger hormone*. <https://doi.org/10.1097/MCO>
- Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013b). *Ghrelin: much more than a hunger hormone*. <https://doi.org/10.1097/MCO>
- Pritchett, N. R., Maziarz, M., Shu, X., Kamangar, F., Dawsey, S. M., Fan, J., Ji, B., Gao, Y., Xiang, Y., & Qiao, Y. (2020). Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *International journal of cancer*, 146(10), 2728-2735.
- Ptak, A., Rak-Mardyla, A., & Gregoraszczyk, E. L. (2013). Cooperation of bisphenol A and leptin in inhibition of caspase-3 expression and activity in OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Toxicology in Vitro*, 27(6), 1937-1943. <https://doi.org/10.1016/J.TIV.2013.06.017>
- Puñal-Riobóo, J., Varela-Lema, L., Barros-Dios, J. M., Juiz-Crespo, M. A., & Ruano-Raviña, A. (2010). Occupation as a risk factor for oral and pharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 61(5), 375-383.
- Ramsey, M. L., Talbert, E., Ahn, D., Bekaii-Saab, T., Badi, N., Bloomston, P. M., Conwell, D. L., Cruz-Monserrate, Z., Dillhoff, M., & Farren, M. R. (2019). Circulating interleukin-6 is associated with disease progression, but not cachexia in pancreatic cancer. *Pancreatology*, 19(1), 80-87.
- Raslan, M., Gonzalez, M. C., Torrinhas, R. S. M. M., Ravacci, G. R., Pereira, J. C. R., & Waitzberg, D. L. (2011). Complementarity of Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) for predicting poor clinical outcomes in hospitalized patients. *Clinical Nutrition*, 30(1), 49-53.
- Reichrath, J. (2006). The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 9-16.
- Rodrigo, C. P., Aranceta, J., Salvador, G., & Varela-Moreiras, G. (2015). Food frequency questionnaires. *Nutricion hospitalaria*, 31(3), 49-56.

- Rosiek, V., Bocian-Jastrzębska, A., & Kos-Kudła, B. (2023). Selected Serum Biomarkers (Leptin, Chromogranin A, CA19-9, CEA) in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm and Associations with Metabolic Syndrome. *Cancers*, 15(8), 2348.
- Sadeghi, M., Keshavarz-Fathi, M., Baracos, V., Arends, J., Mahmoudi, M., & Rezaei, N. (2018a). Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 127, 91-104.
- Sadeghi, M., Keshavarz-Fathi, M., Baracos, V., Arends, J., Mahmoudi, M., & Rezaei, N. (2018b). Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 127, 91-104.
- Sandstrom, O., Mahdavi, J., & Ei-Salhy, M. (1999). Histology and Histopathology Age-related changes in antral endocrine cells in mice. *Histol Histopathol*, 14, 31-36. <https://doi.org/10.14670/HH-14.31>
- Sanson, G., Sadiraj, M., Barbin, I., Confezione, C., De Matteis, D., Boscutti, G., Zaccari, M., & Zanetti, M. (2020). Prediction of early-and long-term mortality in adult patients acutely admitted to internal medicine: NRS-2002 and beyond. *Clinical nutrition*, 39(4), 1092-1100.
- Sarbaz, M., Monazah, F. M., Eslami, S., Kimiafar, K., & Baigi, S. F. M. (2022). Effect of mobile health interventions for side effects management in patients undergoing chemotherapy: A systematic review. *Health Policy and Technology*, 100680.
- Schneider, S. M., Al-Jaouni, R., Caruba, C., Giudicelli, J., Arab, K., Suavet, F., Ferrari, P., Mothe-Satney, I., Van Obberghen, E., & Hébuterne, X. (2008). Effects of age, malnutrition and refeeding on the expression and secretion of ghrelin. *Clinical Nutrition*, 27(5), 724-731.
- Shimizu, Y., Nagaya, N., Isobe, T., Imazu, M., Okumura, H., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., & Kohno, N. (2003). Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clinical Cancer Research*, 9(2), 774-778.
- Singh, S., Mayengbam, S. S., Chouhan, S., Deshmukh, B., Ramteke, P., Athavale, D., & Bhat, M. K. (2020). Role of TNF α and leptin signaling in colon cancer incidence

- and tumor growth under obese phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(5), 165660.
<https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2019.165660>
- Soleyman-Jahi, S., Abdirad, A., Fallah, A. A., Ghasemi, S., Sadeghi, F., Heidari, R., Mahmoodzadeh, H., & Zندهدل, K. (2017). Prognostic significance of preoperative and postoperative plasma levels of ghrelin in gastric cancer: 3-year survival study. *Clinical and translational gastroenterology*, 8(1), e209.
- Song, C. H., Liao, J., Deng, Z. H., Zhang, J. Y., Xue, H., Li, Y. M., Liang, C., Han, M., Zhang, K., & Yan, G. T. (2014). Is leptin a predictive factor in patients with lung cancer? *Clinical Biochemistry*, 47(3), 230-232.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2013.12.003>
- Stene, G. B., Helbostad, J. L., Amundsen, T., Sørhaug, S., Hjelde, H., Kaasa, S., & Grønberg, B. H. (2015). Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta oncologica*, 54(3), 340-348.
- Stoffel, E. M., Brand, R. E., & Goggins, M. (2023). Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. *Gastroenterology*, 164(5), 752-765.
<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2023.02.012>
- Sundberg, K., Johansson, A.-S., Stenberg, G., Widersten, M., Seidel, A., Mannervik, B., & Jernström, B. (1998). Differences in the catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*, 19(3), 433-436.
- Şahin, F., Saydam, G., & Omay, S. B. (2005). Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 1(15), 48-56.
- Tanyeli, A., Aykut, G., Demirel, A. O., & Akçaoğlu, T. (2014). Hematopoetik kök hücre nakli ve tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(1), 1-7.

- Tas, F., Karabulut, S., Erturk, K., & Duranyildiz, D. (2018). Clinical significance of serum leptin level in patients with gastric cancer. *European Cytokine Network*, 29, 52-58.
- Tayek, J. A. (1992). A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *Journal of the American College of Nutrition*, 11(4), 445-456.
- Taylor, M. S., Hwang, Y., Hsiao, P. Y., Boeke, J. D., & Cole, P. A. (2012). Ghrelin O-Acyltransferase Assays and Inhibition. *Methods in Enzymology*, 514, 205-228. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381272-8.00013-1>
- Teufel, N. I. (1997). Development of culturally competent food-frequency questionnaires. *The American journal of clinical nutrition*, 65(4), 1173S-1178S.
- Toorang, F., Sasanfar, B., Esmailzadeh, A., & Zendehtdel, K. (2022). Adherence to the DASH Diet and Risk of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 22(3), 244-251. <https://doi.org/10.1016/J.CLBC.2021.07.010>
- Tosun, H. D., & Köksal, G. (2012). Kanserde kaşeksi ve beslenme. *Beslenme ve diyet dergisi*, 40(1), 59-68.
- Urbute, A., Frederiksen, K., & Kjaer, S. K. (2022). Early adulthood overweight and obesity and risk of premenopausal ovarian cancer, and premenopausal breast cancer including receptor status: prospective cohort study of nearly 500,000 Danish women. *Annals of Epidemiology*, 70, 61-67.
- Vartiainen, T., Pukkala, E., Rienoja, T., Strandman, T., & Kaksonen, K. (1993). Population exposure to tri-and tetrachloroethene and cancer risk: two cases of drinking water pollution. *Chemosphere*, 27(7), 1171-1181.
- Wang, Y., Li, J., Fu, X., Li, J., Liu, L., Alkohani, A., Tan, S. C., Low, T. Y., & Hou, Y. (2021). Association of circulating leptin and adiponectin levels with colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Epidemiology*, 73, 101958. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2021.101958>
- Waseem, T., Javaid-ur-Rehman, Ahmad, F., Azam, M., & Qureshi, M. A. (2008). Role of ghrelin axis in colorectal cancer: A novel association. *Peptides*, 29(8), 1369-1376. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2008.03.020>

- Wolf, I., Sadetzki, S., Kanety, H., Kundel, Y., Pariente, C., Epstein, N., Oberman, B., Catane, R., Kaufman, B., & Shimon, I. (2006). Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*, 106(4), 966-973.
- Yamada, C. (2021). Relationship between orexigenic peptide ghrelin signal, gender difference and disease. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 22, Sayı 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22073763>
- Yamada, C., Iizuka, S., Nahata, M., Hattori, T., & Takeda, H. (2020). Vulnerability to psychological stress-induced anorexia in female mice depends on blockade of ghrelin signal in nucleus tractus solitarius. *British journal of pharmacology*, 177(20), 4666-4682.
- Yang, L., Kartsonaki, C., Yao, P., Chapman, D., Clark, S., Walters, R. G., Chen, Y., Peto FRS, R., Hill, M., Millwood, I. Y., Chen, Z., Lv, J., Yu, C., Li MPH, L., Yang, L., Kartsonaki, C., Yao, P., de Martel, C., Plummer, M., ... Chen, Z. (2021). The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: a case-cohort study. İçinde *Articles Lancet Public Health*. www.thelancet.com/
- Zang, Y., Xu, W., Qiu, Y., Gong, D., & Fan, Y. (2023). Association between Risk of Malnutrition Defined by the Nutritional Risk Screening 2002 and Postoperative Complications and Overall Survival in Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*, 75(8), 1600-1609.
- Zheng, F., Guo, X., Tang, M., Zhu, D., Wang, H., Yang, X., & Chen, B. (2023). Variation in pollution status, sources, and risks of soil heavy metals in regions with different levels of urbanization. *Science of The Total Environment*, 161355.
- Zhou, T., Wang, B., Liu, H., Yang, K., Thapa, S., Zhang, H., Li, L., & Yu, S. (2018). Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(2), 306-314.
- Zhu, J., Jiang, X., & Niu, Z. (2020). Alcohol consumption and risk of breast and ovarian cancer: A Mendelian randomization study. *Cancer Genetics*, 245, 35-41. <https://doi.org/10.1016/J.CANCERGEN.2020.06.001>

EK.1 NRS 2002

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Ön tarama:

- Vücut ağırlığı endeksi (BMI, BodyMassIndex) < 20,5 kg/m² mi? ☐ evet ☐ hayır
- Hasta son 3 ayda kilo kaybetti mi? ☐ evet ☐ hayır
- Geçen hafta gıda alımında azalma oldu mu? ☐ evet ☐ hayır
- Hasta ağır hasta konumunda mı? (örneğin yoğun terapi) ☐ evet ☐ hayır

☐ Bu sorularda biri „**evet**“ ile cevaplanırsa, esas taramayla devam edilir.

☐ Bütün sorular „**hayır**“ ile cevaplanırsa, hastaya her hafta yeniden ön tarama uygulanır.

Hastaya örneğin büyük bir ameliyat yapılması planlanıyorsa, olası bir riske karşı, önlem mahiyetinde bir beslenme planı uygulanması gerekir.

Esas tarama:

Beslenme durumunda düzensizlik	Puan		Hastalık şiddeti	Puan
Yok	0		Yok	0
Hafif Kilo kaybı > %5/ 3 ay ise veya gıda alımı geçen hafta ihtiyacının < %50-75 kadarı ise	1		Hafif Örneğin uyluk kemiği kırılması, belirgin komplikasyonlu seyreden bazı kronik hastalıklar: karaciğer sirozu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik hemodiyaliz, diyabet, kanser hastalığı	1
Orta Kilo kaybı > %5/ 2 ay veya BMI 18,5-20,5 kg/m ² ve genel sağlık durumu (GSD) veya gıda alımı geçen hafta ihtiyacının %25-50 kadarı ise	2	+	Orta Örneğin büyük karın ameliyatı, inme, şiddetli pnömoni, hematolojik kanser hastalığı	2
Ağır Kilo kaybı > %5 /1 ay (>%15 / 3 ay) veya BMI < 18,5 kg/m ² ve genel sağlık durumu veya gıda alımı geçen hafta ihtiyacının %0-25 kadarı ise	3		Ağır Örneğin kafa yaralanması, kemik iliği nakli, yoğun bakım gerektiren hastalar (APACHE-II > 10)	3

1 Puan, hasta yaşı ≥ 70 yıl ise

+

≥ 3 Puan	Beslenme riski mevcut, beslenme planı yapılması uygun.
< 3 Puan	Her hafta tarama tekrarlanması durumu uygun. Hastaya örneğin büyük bir cerrahi müdahale uygulanması planlanıyorsa, olası risklere karşı, önlem mahiyetinde bir beslenme planı uygulanmalıdır.

EK.3 ETİK KURUL ONAYI



**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : 83116987 - 8791
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 02.12.2021
Toplantı No : 2021/21
Proje No : 21-KAEK-254

02.12.2021

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR

Etik Kurulumuzun 02.12.2021 tarihli toplantısında görüşülen 21-KAEK-254 kayıt numaralı **“Metastatik Mide Kanseri ve Metastatik Akciğer Kanseri Hastalarının Serum Ghrelin, Leptin Hormonu Seviyeleri ile NRS-2002 Skoru ve FFQ Anketi Arasındaki İlişki”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
Başkan

