

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

PELVİK RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA
HMB/ARJİNİN/GLUTAMİN KARIŞIMININ TOKSİSİTE VE YAŞAM
KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.FURKAN ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. DİCLEHAN KILIÇ

ANKARA
EKİM 2013

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Hüseyin Furkan Öztürk
Baba Adı	Turgut
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 16.01.1984
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2008 /07-08-01
Mezun Olduğu Fakülte	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Radyasyon Onkolojisi
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: PELVİK RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA HMB/ARJİNİN/GLUTAMİN KARIŞIMININ TOKSİSİTE VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

JÜRİ KARARI:

Dr. Furkan Öztürk'ün araştırma salıpması olan Uzmanlık Tezi (Pelvik Radyoterapi uygulanan hastalarda HMB/Arjinin/Glutamin Karışımının Toksikite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi) Jüriden sunulmuş ve Jüri üyelerince aybirtığı ile BAŞARILI bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet ÖGÜZ
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi
Cep No: 053 123 45 678
042

BASKAN
Prof. Dr. Eray KARAKOÇLU
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi
Cep No: 053 123 45 678
042

Prof. Dr. Diclehan KILIÇ
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi
Cep No: 053 123 45 678
042

ÜYE

Prof. Dr. Diclehan KILIÇ
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi
Cep No: 053 123 45 678
042

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisindeki uzmanlık eğitimim ve bu tezin hazırlanması sırasında bilgi birikimini ve her türlü yardımını, deneyimini benden esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Diclehan Kılıç'a, yine eğitimim süresince her türlü bilgi, tecrübe ve ilgilerini bizlere sunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Müge Akmansu'ya, Prof. Dr. Eray Karahacıoğlu'na , Prof. Dr. Hüseyin Bora'ya, Yard. Doç. Dr. Eren Çetin'e, Yard. Doç. Dr. Şükran Ülger'e Öğr. Gör. Dr. Petek Erpolat'a, tüm değerli doktor arkadaşlarıma, medikal fizik uzmanlarımıza, kliniğimizin diğer tüm çalışan personeline ve bu noktaya gelmemde en büyük destekçim aileme ve ailemin en yeni ferdi kızıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

TABLÖLAR

Tablo 1. RTOG akut radyasyon morbidite skorlama kriterleri.....	19
Tablo2. Hastaözellikleri.....	24
Tablo 3. Kilo ve VKİ değişim tablosu	25
Tablo 4. Kilo kaybı yaşıyan hasta sayı ve yüzdeleri	26
Tablo 5. Grad 2 ve üzeri toksisite gelişen hasta sayısı.....	27
Tablo 6. Halsizlik sınırını aşan hasta sayı ve yüzdeleri.....	28
Tablo 7. Anksiyete ve Depresyon eşik değeri aşan hasta sayı ve yüzdeleri.....	29
Tablo 8. Tedavi sırasında malnütrisyon eşik sınırlarını aşan hasta sayı ve yüzdeleri.....	30
Tablo 9. Albümin ve prealbümin haftalar arası medyan değerler (mg/dl).....	30
Tablo 10. Tablo 10: Tedavi başlangıcı ve sonu arasındaki medyan albümin ve prealbümin değişimleri (mg/dl).....	31
Tablo 11. QLQ C-30 yaşam kalitesi anketi haftalar arası medyan değerler.....	32
Tablo 12. QLQ CR-38 yaşam kalitesi anketi haftalararası medyan değerler.....	33

GRAFİKLER

Grafik 1. Grafik 1: Hastaların tedavi başlangıç ve sonu arasındaki kilo, yağ ve iskelet kas kitlesindeki kg cinsinden değişimleri	26
--	----

KISALTMALAR

KRT:	Kemoradyoterapi
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi
HMB:	Hidroksi Metil Bütirat
ESPEN:	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
İL:	İnterlökin
AIDS:	Acquired Immunodeficiency Syndrome
LMF:	Lipit metabolize edici faktör
PIF:	Proteoliz İndükleyici faktör
ATP:	Adenozin trifosfat
GİS:	Gastrointestinal sistem
GÜS:	Genitoüriner sistem
ONS:	Oral nütrisyonel süpleman
DNA:	Deoksiriboz Nükleik Asit
NO:	Nitrik Oksit
EPA:	Eikazopentoenoik Asit
HETE:	Hidroksi eikazotetraenoik Asit
VKİ:	Vücut kitle endeksi
SMM:	Skeletal Muscle Mass
BİA:	Bioelektrik Empedans Analiz
SGA:	Subjective Global Assessment
NRS:	Nutritional Risk İndeksi

MUST:	Malnutrition Universal Screening Tool
MNA:	Mini Nutrition Assessment
EORTC:	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG:	The Eastern Cooperative Oncology Group
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
ICRU:	The International Commission on Radiation Units and Measurements
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
GTV:	Gross Tumor Volume
CTV:	Clinic Target Volume
PTV:	Planing Target Volume
MLC:	Multileaf collimator
FU:	Fluorouracil
FA:	Folinic Acid
RTOG:	The Radiation Therapy Oncology Group
HAD:	Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Tablolar

Grafikler

İçindekiler

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pelvik Radyoterapi.....	3
2.2. Akut Radyasyon Enteriti.....	3
2.3. Kanser Hastalarında Beslenme Durumu ve Destek Tedaviler	4
2.3.1. Kanser ve nütrisyon.....	4
2.3.2. Kanser ve kaşeksi	5
2.4. Nütrisyon durumunun prognoz ve yaşam kalitesi üzerine etkisi.....	6
2.5. Pelvik Radyo/kemoterapinin beslenme durumu üzerine etkisi	7
2.6. Oral Nütrisyonel Süplemanlar (ONS) ve kanser hastalarında kullanımı..	7
2.7. Glutamin, arjinin ve hidroksi metil butirat (HMB) hakkında bilinenler ..	8
2.7.1. Glutamin.....	8
2.7.2. Arjinin	9
2.7.3. Hidroksi Metil Butirat (HMB)	10
2.8. Hastalarda beslenme durumu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ...	11
2.8.1. Antropometrik ölçümler	11
2.8.2. Biyokimyasal ölçümler.....	12
2.8.3. Nütrisyon durumu tarama ve değerlendirme yöntemleri	12
2.8.4. Yaşam Kalitesi değerlendirme yöntemleri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
3.1. Hasta Özellikleri	15
3.2. Radyoterapi tekniği.....	16
3.3. Hedef hacimler ve risk altındaki organlar (Organ at risk [OAR]).....	17
3.4. Kemoterapi (KT) uygulanması	18
3.5. Beslenme durumunun değerlendirilmesi	18
3.6. Toksikite değerlendirilmesi	18
3.7. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi.....	20
3.8. Duygu durumu ve Halsizlik değerlendirilmesi.....	21

3.9. İstatistik.....	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR	44
7. ÖZET	46
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR.....	50
10. ÖZGEÇMİŞ.....	60

1. GİRİŞ

Pelvik radyoterapi; başta kolorektal ve jinekolojik kanserler olmak üzere çeşitli kanser türlerinde, lokal kontrolü ve sağkalım oranlarını artırma amacı ile sıklıkla kullanılan bir tedavi modalitesidir. Pelvik radyoterapi; kanser türüne ve evresine göre neoadjuvant, adjuvant veya definitif tedavi amacı ile kullanılabildiği gibi tek başına veya kemoterapi ile eş zamanlı da kullanılır. Tedavi sırasında tümör komşuluğundaki ince bağırsak ve mesane gibi sağlam dokuların da radyasyondan etkilenmesi sonucu çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmekte; bu da tedavi sırasındaki yaşam kalitesini ve buna bağlı tedaviye devamlılığı etkileyebilmektedir.

Kanser hastalarında tanı anında beslenme bozukluğu ve malnütrisyon sıklıkla mevcuttur. Malnütrisyonun, kemoradyoterapi (KRT) gören hastaların tedavi yanıtını olumsuz etkilediği ve hastaların tedavileri sırasında yaşam kalitelerini bozduğu bilinmektedir (1,2). Pelvik radyoterapi uygulanan hastalara kemoterapi de sıklıkla birlikte uygulandığından bu hastaların nütrisyon durumunu etkileyen gastrointestinal sistemleri ciddi bir şekilde etkilenmekte ve buna bağlı ortaya çıkan semptomlar ile malnütrisyon riski ciddi bir biçimde artmakta ve yaşam kaliteleri bozulabilmektedir.

Son yıllarda bazı aminoasitlerin; kanserli hastalarda, uygulanan KRT veya RT sırasında tedavi etkinliğini azaltmadan antiinflamatuvar etkiler oluşturduğu, intestinal mukoza gibi hızlı bölünen sağlam dokuların tamirini artırdığı ve yıkımını azalttığı ile ilgili konularda araştırmalar yapılmaktadır.

Bu klinik çalışmada tek başına veya KT ile eş zamanlı pelvik radyoterapi uygulanan hastalara, en çok üzerinde durulan glutamin, arjinin ve hidroksi metil bütirat (HMB) aminoasit ve metabolitlerini ihtiva eden bir ürünün uygulanmasının; nütrisyon durumu, yaşam kalitesi, tedavi yan etkileri, serum parametreleri ve antropometrik veriler üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pelvik Radyoterapi

Pelvik radyoterapi (RT); rektum, anal kanal, serviks, endometrium, mesane kanserleri başta olmak üzere pelvis yerleşimli organ kanserlerinde veya pelvis içine uzak metastaz yapmış çeşitli kanser türlerinde sıklıkla kullanılan bir RT şeklidir. Rektum kanserlerinde neoadjuvant veya adjuvant olarak KT ile eş zamanlı, lokal ileri serviks kanserlerinde KT ile eş zamanlı definitif veya tek başına adjuvant tedavi olarak, yine lokal ileri endometrium kanserli hastalarda adjuvant tedavi olarak, mesane kanserlerinde KT ile eş zamanlı adjuvant veya mesane koruyucu tedavide ve daha az sıklıkta anal kanal gibi kanserlerde lokal yinelemeyi azaltmak, sağkalımı artırmak veya palyatif amaçlı sıklıkla kullanılır.

2.2. Akut Radyasyon Enteriti

Kemik iliği ve gastrointestinal mukoza gibi hızlı çoğalan hücreler, iyonize radyasyondan en çok etkilenen hücrelerdir. RT sırasında gerek direkt gerek indirekt radyasyon etkisi ile bu çoğalan hücreler oksidatif süreçler aracılığı ile hasarlanır ve buna bağlı, organ ve dokular görevlerini yerine getiremezler. Sonuç olarak bazı semptomlar (yan etkiler) ortaya çıkar ve bu semptomlar hastanın yaşam kalitesini bozabilir (3).

Radyasyon mukoziti genelde radyoterapi başlangıcından itibaren 2. veya 3. hafta sonunda başlar (4). Radyasyon mukozitinin patogenezi tam olarak

bilinmese de birçok hücre topluluğunda (çoğunlukla epitel hücresi) gelişen, inflamatuvar süreçlere, sitokinlere, moleküler sinyal elemanlarına, büyüme faktörlerine ve epitel üzerindeki diğer moleküllere bağlı olarak oluşan, sonucunda ise mukoza ve epitelde inflamasyon, kript sayısında ve villus yüksekliğinde azalma, ülserasyon, epitel rejenerasyonu ve yeniden yapılanmanın bozulması ile giden bir süreç olduğu kabul edilmektedir (5,6). Bu bozulma sonucunda, bağırsaktaki doğal mukozal bariyer zayıflar ve bakteri translokasyonu, emilim bozuklukları, kanlı veya kansız diyare gelişebilir. Daha ciddi vakalarda perforasyon veya striktür gelişebilir. Bunlar nadir görülen yan etkiler de olsa acil operasyon gerektirebilecek ve hatta ölümle sonuçlanabilecek ciddi klinik durumlardır.

2.3. Kanser Hastalarında Beslenme Durumu ve Destek Tedaviler

2.3.1. Kanser ve nütrisyon

Yetersiz nütrisyon ve kaşeksi kanser hastalarında sıkça görülmektedir ve kötü prognozun göstergelerindendir. Tümörün cinsine göre tanı anında istemsiz kilo kaybı çeşitli yayınlarda %31-%87 arasında rapor edilmiştir ve bunların %15'inde de kilo kaybının ciddi yani vücut ağırlığının %10 undan fazla olduğu bildirilmiştir. Radyo/kemoterapi sırasında gelişen mukozitin, baş-boyun ve gastrointestinal kanserlerde kilo kaybı ile ilgili olduğu genel olarak kabul edilmekte (7–9) ve diyet danışmanlığı ile bu kayıp tamamen önlenememektedir (10). Nütrisyonel risk; Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Topluluğu (The

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [ESPEN]) tarafından, “güncel veya potansiyel n trisy nel ve metabolik durumuna göre, hastalıktan veya cerrahiden daha iyi veya daha kötü tedavi sonuçları elde edilebilecek durum” şeklinde tanımlanmıştır. Kanser tanısı almış kişiler, kanser h cerelerinin lokal ve sistemik etkileri, tedavide kullanılan cerrahi ve diğ r sitotoksik seçenekleri ve kişiye özgü özellikler nedeni ile n trisy nel risk altındadır.

Maln trisy n; enerji, protein ve diğ r nütrientlerin azalma veya artması ile ortaya çıkan ve doku/vücut formunda (vücut şekli, büyüklüğü ve kompozisyonu), fonksiyonunda ve klinikte ölçülebilir etkiler ortaya çıkararak bir n trisy n bozulma halidir (11). Maln trisy n, kanser hastalarında sıkça görülen bir durumdur ve kötü prognozun göstergesidir (12). Nitenberg ve Raynard, maln trisy nun kanser tedavisi sırasında sağlık ile ilgili yapılan harcamaları, toksisiteyi ve enfeksiyon riskini artırdığını ve tedaviye yanıtı, hayat kalitesini azalttığını belirtmişlerdir (13). Yetersiz n trisy n, kanser hastalarının altta yatan hastalıklarından bağımsız olarak prognoz üzerinde tek başına bir etkisi kanıtlanmamış olsa da, hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozun güçlü bir göstergesidir (14).

2.3.2. Kanser ve kaşeksi

 nsan vücudu herhangi bir strese cevaben inflamatuvar yanıt verir. Kanser de insan vücudu için önemli ve uzun süreli bir stres kaynağıdır. Bu inflamatuvar reaksiyona Tümör Nekrozis Faktör (TNF),  nterl kin-1 ve 6 (IL-1 ve IL-6) gibi birçok medyatör eşlik eder ve çok çeşitli metabolik değişiklikler oluşur (15–17). Buna bağlı olarak oluşan azalmış iştah, kilo kaybı ve bu inflamatuvar durum kanser

kaşeksisi olarak ifade edilir. Kaşeksinin diğer kabul gören bir tanımı ise kanser, “Acquired Immun Deficiency Syndrome” (AIDS) ve ileri organ disfonksiyonu gibi hayatı tehdit eden hastalıklardaki katabolik durum ile birlikte seyreden son 6 ay içerisindeki %6’dan fazla belgelenmiş, istemsiz kilo kaybı gelişmesidir.

Kansere bağlı olarak gelişen bu inflamatuvar süreçte tümöre yanıt olarak konakçı vücudundan proinflamatuvar sitokinler, katabolik hormonlar salınır (15,16). Buna ek olarak tümör dokusundan ayrıca salınan tümör lipid metabolize edici faktör (LMF) ve proteoliz indükleyici faktör (PIF) gibi ek katabolik sinyaller, oluşan katabolik süreci artırabilir (18,19). Sonuç olarak kanser hastalarında proinflamatuvar sürece, PIF’e, LMF’ye ve Adenozin trifosfat (ATP) ve ubiquitin bağımlı proteozom proteolitik sisteminin devreye girmesine bağlı olarak iskelet kasında proteoliz, kas kitlesinde azalma (20,21) ve lipoliz (22,23) oluşmakta; bunlar azalmış iştaha ve kemoradyoterapi toksisitesi ile birleşince de malnütrisyon, kilo kaybına ve kaşeksiye neden olmaktadır.

2.4. Nütrisyon durumunun prognoz ve yaşam kalitesi üzerine etkisi

Andreyev ve arkadaşlarının GİS kanserli hastalarda yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada, tanı anında kilo kaybı olan kanser hastalarının prognozunun daha kötü olduğunu bulunmuştur (12). Buna ek olarak bu hastalarda tedaviye bağlı yan etkilerin daha fazla olduğu, tedaviye yanıtın ve sağkalımın azaldığı bu ve başka çalışmalarda belirtilmiştir (12,24,25).

Nütrisyon durumunun bozulması ile birlikte yaşam kalitesinin bozulduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (12,26). Sonuç olarak yetersiz nütrisyonun prognoz ve yaşam kalitesi üzerine, bağımsız bir etkisi kanıtlanmamış olsa da bu parametreler üzerine olumsuz etkileri mevcuttur.

2.5. Pelvik Radyo/kemoterapinin beslenme durumu üzerine etkisi

RT uygulanan hastalarda akut faz reaktanlarının artması ile sistemik bir stres yaşandığı ve antioksidan mekanizmaların bozulduğu gösterilmiştir (27). Bunun dolaylı etkisi ve baş boyun, gastrointestinal sistem gibi nütrisyon durumunu direkt etkileyen organlara uygulanan RT ile GİS mukozal hasarı ve radyoenterit gelişebilmekte, buna bağlı olarak da emilim bozulmakta ve elektrolit kayıpları oluşabilmektedir. Tüm bu faktörler, tümör dokusundan direkt salınan kaşektinlerin de etkisi ile birleşerek beslenme durumunu olumsuz etkileyebilmekte ve malnütrisyon oluşturabilmektedir. Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki tedavi toksisitesi, sıklıkla tedavi yanıtının önüne geçebilmekte, anoreksi ve daha ileri kilo kaybına neden olabilmektedir (12,28).

2.6. Oral Nütrisyonel Süplemanlar (ONS) ve kanser hastalarında kullanımı

Oral nütrisyonel süplemanlar (ONS), normal gıdalara ek olarak belirli nütrientlerin özel tıbbi amaçlar için oral kullanımıdır. ONS genel olarak sıvıdır; ancak toz, granül, jel veya bar şeklinde de olabilir. Sağlıklı topluluklarda vücut

gereksinimleri için gerekli olan protein, karbonhidrat, yağ ve elektrolitleri barındıran standart ONS formülleri bulunduğu gibi hastalığa ve klinik duruma özel kullanılabilen immün sistemi düzenleyen (immünmodulator), düşük, yüksek, normal enerjili formüller gibi pek çok ONS çeşidi bulunmaktadır. Baş/boyun ve gastrointestinal bölgelere radyoterapi uygulaması sırasında diyet danışmanlığı ve ONS uygulanması, kilo kaybı ve tedavi toksisitesine bağlı radyoterapinin kesintiye uğramasını engellemektedir ve endikasyonu bulunmaktadır (14).

2.7. Glutamin, arjinin ve hidroksi metil butirat (HMB) hakkında bilinenler

2.7.1. Glutamin

Glutamin; kanda en fazla bulunan, tüm vücuttaki serbest aminoasit havuzunun %50'sini oluşturan, %75'i iskelet kasında geri kalan kısmının çoğunluğu karaciğerde bulunan nötral, durumsal esansiyel bir aminoasittir (29). Yapısında, molekül başına iki amin grubu içerir; pürin ve primidin dolayısıyla nükleik asit sentezinde nitrojen taşıyıcısı olarak önemli görev alır (30). Nükleik asit sentezindeki önemi nedeniyle glutamin özellikle sürekli bölünen ve çoğalan (31) gastrointestinal mukoza (32), lenfosit (33) ve fibroblastların (34) devamlılığı için gerekli bir aminoasittir. Kanseri gibi metabolik stres ve katabolik durumlarda kanda ve kanda serbest dolaşan glutamin seviyeleri düşmekte (35) ve buna bağlı olarak da primer besin kaynağı glutamin olan gastrointestinal mukoza hücrelerinde; beslenme, absorpsiyon ve emilim problemleri ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve

raduyoterapi ile mukozal hücrelerde DNA hasarına baēlı hücre kaybı ve mukoza inflamasyon sonucu bu problemler artmakta ve tedavi sırasında tedavi sürecini engelleyecek derecede diyare, malabsorbsiyon, disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve ka eksi gibi problemler ortaya çıkabilmektedir. Aynı zamanda bu sorunların olduēu olgularda tablo daha da aēırla makta aēır morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir (36). Ratlarla yapılan çalışmalarda, glutaminin radyasyona baēlı baēırsaklardaki mukoza hasarının şiddetini azalttıēı bulunmuştur (37). Huang ve arkadaşlarının ba  boyun kanseri nedeni ile RT gören hastalarla yaptıēı çalışmada günlük 16 mg glutaminin oral mukozitin şiddetini ve süresini azalttıēı saptanmıştır (38). Yine ileri evre veya metastatik kanserli hastalarla yapılan ve glutaminin KT'ye baēlı baēırsak ge irgenliēinin ara tırıldıēı bir diēer çalışmada günlük uygulanan 30 mg glutaminin kullanmayan gruba göre baēırsak ge irgenliēinin daha az bozulmasını saēladıēı gösterilmiştir (39). Glutaminin pelvik RT alan hastalarda toksisiteye ve yaşam kalitesine olan etkisini deēerlendiren çalışmalar ise sınırlıdır.

2.7.2. *Arjinin*

Arjinin; kanser ve travma gibi stres durumlarında ihtiya ı artan, vücutta birçok metabolik yolda görev alan durumsal esansiyel bir aminoasittir. Baē doku tamirinde görev alan poliaminlerin, hidroksiprolinin ve aynı zamanda vücutta birçok yolda önemli bir sinyal molekülü olan nitrik oksidin (NO) yapıta ıdır

(40). L-arjininin NO oluşumu, tümör hücrelerine ve hücre içi mikroorganizmalara karşı primer savunma mekanizmasıdır (41).

Yanığı bulunan ratlarda yapılan bir çalışmada arjininin, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azalttığı ve antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir (42).

Yine arjininin farmakolojik dozlarda kullanıldığında ratlarda ve yavru domuzlarda indüklenmiş kolitte bağırsak hasarını azalttığı bulunmuştur (43,44). Arjinin desteğinin kanserli kaşektik hastalarda iştahı artırdığı, kilo kaybını ve aynı zamanda tümör boyutunu azalttığı morris hepatomalı hastalarda gösterilmiştir (45). Braga ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada perioperatif kullanılan arjininin, postoperatif gelişen inflamatuvar yanıtı azalttığını, bağırsak mikropenfüzyonunu ve oksijen metabolizmasını artırdığını bulmuştur (46).

2.7.3. Hidroksi Metil Butirat (HMB)

Hidroksi Metil Butirat lösin aminoasidinin aktif bir metabolitidir. Kas kitlesini artırmak ve yoğun egzersizde kas hasarını azaltmak için uzun yıllardır spor hekimliğinde ve vücut geliştirmede kullanılan HMB'nin, kaşektik farelerle yapılan bir çalışmada, protein sentezini artırdıkları ve protein yıkımını azalttığı bulunmuştur (47). HMB, bu proteoliz engelleyici etkisini proteozom-proteolitik yolağını inhibe ederek/ zayıflatarak ve bu yolla bir tümör ürünü olan ve bu yolağı aktive eden Proteoliz indükleyici faktör (PIF) salınımını inhibe ederek göstermektedir (47,48). Bir PIF inhibitörü olan eikazopentoenoik asit (EPA),

etkisi tam olarak aydınlatılamasa da hücre membranında bulunan fosfolipidlerden, araşidonik asit ve metaboliti olan 15 eikazotetraenoikasit (15-HETE) salınımını azaltmaktadır. Bunlar inflamasyon için çok önemli moleküllerdir ve proteazom ekspresyonunu artırarak protein yıkımını azaltır (49,50). HMB, yolağı bu mekanizma ile inhibe etmese de başka bir şekilde inflamasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir (48).

Hidroksi Metil Butirat ile HIV-pozitif ve kanserli kaşektik hastalarda yapılan bir başka çalışmada da kiloyu ve yağsız kas kitlesini artırdığı bulunmuştur (51).

2.8. Hastalarda beslenme durumu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

2.8.1. Antropometrik ölçümler

Antropometri, tanım olarak insan vücudunu ölçme anlamına gelir. Çok çeşitli nedenlerle yapılabilen ve çok farklı türde olabilen bu ölçümlerden en sık kullanılanları boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), iskelet kası kitlesi (Skeletal muscle mass [SMM]) ve yağ kitlesi ölçümleridir. Triseps cilt kalınlığı, orta kol çevresi ve baldır çevresi ölçümleri de kullanılan ölçümlerdendir. VKİ, vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile bulunur. SMM ve yağ kitlesi ise biyoelektrik empedans analizi (BIA) veya hava değişim pletismografisi gibi çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. BIA çalışma prensibi, vücuda gönderilen küçük bir elektrik akımına karşı gösterilen direncin yani impedansın ölçümü hesabına dayanır.

Ele ve ayaklara bağlanan elektrotlarla çeşitli frekanslarda akım verilerek vücut yağ, kas ve sıvı kompozisyonu hakkında bilgi edinilen bir yöntemdir (52).

2.8.2. Biyokimyasal ölçümler

Hastaların beslenme durumunu tek başına değerlendirebilen bir biyokimyasal faktör henüz bulunamamıştır. Fakat üzerinde en çok durulan moleküller albümin ve prealbümindir. Albümin yarılanma ömrü uzun bir moleküldür ve uzun süreli beslenme bozukluklarında fikir vericidir. Prealbüminin yarılanma ömrü kısadır ve hastanın beslenme durumu hakkında bilgi verebilir, fakat metabolik strese ve alınan protein miktarından etkilendiği için tek başına beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılamazlar.

2.8.3. Nutrisyon durumu tarama ve değerlendirme yöntemleri

Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal ölçümler birçok faktörden etkilendiği için hastaların beslenme durumunu ve malnütrisyon riskini belirleyemezler bu nedenle farklı yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Taramanın amacı beslenme açısından risk altındaki ve beslenme durumu kötü hastaları bulmak iken özelliği hızlı uygulanabilmesi ve en doğru sonucu verebilmesidir. Bunlardan en sık kullanılan yöntemler Subjektif Global Değerlendirme (Subjective Global Assessment [SGA]), Nutrisyonel Risk Taraması 2002 (Nutritional Risk Screening 2002 [NRS 2002]), Malnütrisyon Evrensel Tarama

Gereci (Malnutrition Universal Screening Tool [MUST]) ve Mini Nütrisyon Değerlendirmesi (Mini Nutritional Assessment [MNA])'dir. SGA testi, öykü ve fizik muayeneye dayanan kolay ve hızlı uygulanabilen subjektif bir testtir. Sık kullanılan bir değerlendirme yöntemi olup hastaları SGA skorlarına göre nütrisyonel durumları iyi (A), nütrisyonel durumu hafif-orta derecede bozuk (B) ve nütrisyonel durumu ileri derecede bozuk (C) olarak sınıflandırılır. MUST; BMI, son 3-6 aydaki kilo kaybı ve akut hastalığın etkisini içeren bir tarama yöntemidir. Geniş toplum taramalarında önerilir. Daha objektiftir ve gözlemciler arası değişkenlik azdır (53). NRS-2002 tarama testinin amacı hastanede yatan hastalarda nütrisyon durumu kötü ve risk altındaki populasyonu yakalamaktır. MUST'a ek olarak hastanın ciddiyetini ve yaş faktörünü de değerlendirir. İlk başta hastanın VKİ, son 3 ayda kilo kaybı olup olmadığı, hastalığının ciddi olup olmadığı ve geçen haftaya göre besin alımının azalıp azalmadığı sorgulanır. VKİ'si 20,5 in altında ise veya diğer sorulardan herhangi birine olumsuz bir yanıt varsa diğer kısma geçilir. Hasta 70 yaş ve üzeri ise skora 1eklenir. Aldığı puan 3 ve üzeri ise destek tedavi verilir, 3'ün altında ise bu test haftalık tekrarlanır (54). MNA yaşlı populasyon için geliştirilmiş bir tarama testidir. İçerdiği sorular itibarı ile hastayı taramakla kalmaz aynı zamanda kapsamlı bir şekilde değerlendirir. İlk değerlendirmede Skor 12 ve üzeri ise normal kabul edilir, altında ise değerlendirmeye devam edilir.

2.8.4. Yaşam Kalitesi değerlendirme yöntemleri

Gelişen teknoloji ve ilaç sanayisine paralel olarak, kanser hastalarında öncelikli hedef kanseri tedavi etmekle birlikte, hastaların yaşam kalitelerini korumak/geliştirmek, sağlam doku hasarını minimumda tutmaktır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi (European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]) nin geliştirmiş olduğu QLQ-C30 yaşam kalitesi anketi, hastaların genel sağlığını, fonksiyon durumunu ve semptomları değerlendiren bir ankettir. Buna ek olarak kanser türüne göre spesifik değerlendirme imkanı sunan anketlerde yine EORTC tarafından geliştirilmiştir (55). Bu tür yaşam kalitesi anketleri ile subjektif olabilen yan etki ve şikayetleri olabildiğince objektif hale getirmek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Özellikleri

Aralık 2011-Temmuz 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında pelvik RT uygulanan 49 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların 27'si erkek, 22'si kadındı. Yaş ortalaması medyan 57 idi. Çalışmamıza herhangi bir kanser türü nedeniyle pelvik radyoterapi uygulanacak ve performans durumu ECOG 2 ve altındaki hastalar dahil edildi.

- Faz I farklı bir çalışma protokolünde bulunan hastalar,
- Yaşam kalitesinin birincil parametre olduğu farklı bir çalışma protokolünde bulunan hastalar,
- Önerilen miktarda besin desteğini kullanmayacak durumda olan veya yandaş hastalıklar nedeniyle kullanmasına izin verilmeyen hastalar,
- Tüple beslenme veya parenteral nütrisyon gereksinimi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı ve dahil edilen tüm hastalardan tedavi öncesi imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalar cinsiyet, yaş, primer tümör çeşidi, eş zamanlı kemoterapi durumu ve cerrahi durumları ile tabakalandırılarak 2 gruba randomize edildi ve bir gruba günde 2 kez olmak üzere HMB\Arjinin\Glutamin ihtiva eden toz bir karışım uygulandı. Karışımın bir paketi içerisinde 7.4 gr glutamin, 7.4 gr arjinin aminoasitleri ve 1.3gr lösin aminoasidinin aktif bir metaboliti olan hidroksi metilbutirat (HMB) mevcut idi.

Hastalar bu toz karışımı oda sıcaklığında bulunan yaklaşık 300 mililitrelik içme suyunda karıştırdıktan sonra tamamı 30 dakikada bitecek şekilde tüketttiler. Bu çalışmada “Pelvik radyoterapi süresince kullanılan HMB\Arjinin\Glutamin’in; tedaviye bağlı toksisiteye, hayat kalitesine, malnütrisyon gelişme riskine, halsizliğe ve duygu duruma olumlu katkısı var mı? ” hipotezi test edildi.

3.2. Radyoterapi tekniği

Tüm hastalar supin pozisyonda eller göğüs üzerinde topuklar birbirine değecek şekilde immobilize edildikten sonra simulasyon için 5 mm aralıklarla pelvis bölgesinin Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri alındı. Daha sonra bu görüntüler kiliniğimizde bulunan Eclipse (versiyon 8,6) radyoterapi planlama programına aktarıldıktan sonra bilgisayar ortamında 3 boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleri oluşturuldu. Daha sonra konformal planlama için belirlenmesi gereken hedef hacimler ve riskli organlar ICRU 50 ve 62 raporlarında belirtildiği şekilde her hastalık grubu için tanımlandı. Eğer hastaların tedavi öncesinde çekilmiş Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi tetkikleri varsa bunlardan hedef hacim belirlemede faydalanıldı. Daha sonra klinik hedef hacim (CTV) in tamamı istenilen dozu alacak şekilde tedavi planı belirlendi. Hastalara Varian Clinac DHX, Saturne 43 ve Saturne 41 modeli lineer hızlandırıcı cihazlarında 6 MV, 10 MV, 15 MV ve 18 MV foton enerjileri, uygun doz dağılımını sağlayacak şekilde kullanılarak, 3 veya 4 tedavi alanından günlük 1.8 veya 2 Gy lik dozlarla haftada 5 fraksiyon olacak şekilde, 45 Gy-50,4 Gy arası eksternal konformal radyoterapi

uygulandı. Sağlam ve risk altındaki dokuları korumak için uygulanan tedavi cihazına bağlı olarak Multi Leaf Colimatör (MLC), düz blok veya hastaya özel bloklar kullanıldı. Bazı hastalarda risk altındaki organ hacmi, tolerans dozu içinde kaldığından blok kullanılmadı ve bazı hastalarda tüm blok ve korumalara rağmen riskli organlar uygulanan protokolden fazla doz alıyorsa 45 Gy den sonra primer kitleye boost yapılarak tedaviye devam edildi.

3.3. Hedef hacimler ve risk altındaki organlar (Organ at risk [OAR])

Rektum kanserlerinde internal iliak, obturator, mezenterik, perirektal, presakral lenf nodları çizilerek nodal CTV olarak belirlendi. Nodal CTV ye de, eğer hasta preoperatif ışınlanacaksa, gross total volüm (GTV)+2 cm de eklenerek toplam CTV oluşturuldu. Serviks kanserlerinde internal iliak, eksternal iliak, distal komman iliak, obturator LN ları belirlenerek nodal CTV, eğer hasta opere değilse GTV+1 cm+ parametriumlar, eğer hasta opere ise kitle loju nodal CTV'ye dahil edilerek toplam CTV oluşturuldu. Endometrium kanserlerinde hastaların hepsi postoperatif ışınlandığından serviks kanserinde belirtilen nodal CTV'ye uterus, serviks ve parametrium loju eklendi. Daha sonra tüm hastalarda CTV ye 1-1,5 cm her yandan eklenerek PTV oluşturuldu. Tüm hastalarda riskli organlar belirlendi. İnce bağırsakta 50 Gy ve üzeri doz alan hacim 150 cc nin altında tutuldu.

3.4. Kemoterapi (KT) uygulanması

Çalışmamızda yer alan 49 hastanın 43'üne eş zamanlı KT uygulandı. Rektum kanserli hastalara haftalık infüzyon veya 21 günde bir bolus şeklinde 325-500 mg/m² dozlardan 5-Florourasil (5-FU) ve beraberinde 20-40 mg/m² folinik asit (FA) uygulandı. Serviks kanserli hastalara ise eğer endikasyon varsa RT eş zamanlı sisplatin 40 mg/m² dozdan haftalık uygulandı.

3.5. Beslenme durumunun değerlendirilmesi

Hastaların beslenme durumlarının takibi farklı yöntemlerle her hasta için ayrı ayrı yapıldı. Her hastanın tedaviye başlamadan önce kilosu, boyu ölçüldü, VKİ'si hesaplandı, SGA, NRS 2002 ve MST gibi farklı tarama yöntemleri ile nütrisyon durumu değerlendirildi ve BIA yöntemi ile SMM, yağ ve protein kitlesi ölçüldü. Serumda albümin ve prealbümin düzeyleri belirlendi. Bu testler tedavinin 1. haftasında, 3. haftasında ve 5.haftasında tekrarlandı. Sadece albumin serum konsantrasyonu, yarılanma ömrünün 20 gün olması nedeni ile tedavi başlangıcı ve sonunda ölçüldü.

3.6. Toksikitenin değerlendirmesi

Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar tedavi süresince haftalık olarak "Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)" toksiste ve morbidite değerlendirme kriterlerine göre, tedavi sırasında etkilenen Gastrointestinal Sistem,

Genitoüriner Sistem ve Cilt üzerindeki etkileri değerlendirildi ve derecelendirildi (Tablo 1) .

Tablo 1 : RTOG akut radyasyon morbidite skorum kriterleri (56)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Alt GİS	Başlangıca göre değişiklik yok	Barsak alışkanlıkları kalitesinde veya sayısında medikasyon gerektirmeyen değişme Analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık hissi	Parasempatolitik ilaç gerektiren diare Ped kullanımı gerekmeyen müköz rektal akıntı Analjezik gerektiren rektal veya abdominal ağrı	Parenteral destek ihtiyacı duyulan diare Ped kullanımı gereken şiddetli müköz veya kanlı akıntı Abdominal distansiyon (ayakta düz karın grafisinde genişlemiş barsak ansları)	Akut veya subakut obstrüksiyon Fistül veya perforasyon, Transfüzyon gerektiren Gİ kanama Tüp dekompresyonu veya barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı
Genitoüriner	Başlangıca göre değişiklik yok	Sık idrara çıkma Nokturi(tedavi öncesine göre 2 katına çıkması) Medikasyon gerekmeyen dizüri veya yetişememe	Sık idrara çıkma Nokturi (her saatten daha fazla aralıkla idrara çıkma) Lokal anestezi gerektiren dizüri, yetişememe ve mesane spazmı	Her saat veya daha az aralıkla nokturi ve acil idrara çıkma isteği Düzenli ve sık narkotik kullanımı gerektiren dizüri, kalça ağrısı veya mesane spazmı Pıhtılı/ pıhtısız hematüri	Transfüzyon gerektiren hematüri, Pıhtıya ikincil olmayan akut mesane obstrüksiyonu Ülser veya nekroz gelişimi
Cilt	Başlangıca göre değişiklik yok	Foliküler, hafif veya donuk eritem, Epilasyon(Kıl dökülmesi) Kuru deskuamasyon, Terlemede azalma	Hassas veya parlak eritem, Yamasal sulu deskuamasyon, Orta derecede ödem	Cilt katlantıları dışında konfluen sulu deskuamasyon, Gode bırakan ödem	Ülserasyon Hemoraji Nekroz gelişimi

3.7. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Tüm hastalardan tedavinin başında, 1., 3., ve 5. haftalarda EORTC QLQ C-30 ve QLQ-CR-38 yaşam kalitesi anketlerinin Türkçe versiyonunu doldurması istenildi. Okuma yazma bilmeyen hastalar okuma yazma bilen bir yakının yardımını alarak formu doldurdular. EORTC QLQ C-30, kanser hastalarında uygulanan, farklı kültürlerde pratikliği, güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış, hastaların fonksiyon, semptom ve genel sağlık durumunu belirten kapsamlı bir yaşam kalitesi anketidir. Bu ankette fiziksel, rol, bilişsel (kognitif), duygusal (emosyonel) ve sosyal durum olmak üzere 5 parametre ile fonksiyon durumu; halsizlik, ağrı, bulantı-kusma gibi 3 parametre ile semptom durumu ve buna ek olarak genel sağlık durumu ve yaşam kalitesi değerlendirilir. Ayrıca dispne, uyku problemleri (insomnia), iştah kaybı, konstipasyon, diyare ve maddi zorluk durumu birer soru ile ölçülmektedir. EORTC QLQ CR-38 ise kolorektal kanserli hastalara özel olarak tasarlanmış 2 fonksiyonel skala (vücut imajı ve seksüalite) ve 7 semptom skalası (idrar problemleri, GIS problemleri, KT yan etkileri, defekasyon problemleri, varsa stoma ile ilgili problemler, erkek ve kadın cinsel problemleri, varsa cinsel ilişkiden alınan zevk) ve bağımsız olarak, gelecek beklentisi ve kilo kaybının incelendiği bir yaşam kalitesi anketidir. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın çoğunluğu kolorektal kanser hastasıydı ve diğer hastalar da pelvik radyoterapi almaktaydı, dolayısıyla EORTC CR-38, bu popülasyonda test edilen durumun değerlendirmesinde uygun bulundu.

3.8. Duygu durumu ve Halsizlik değerlendirilmesi

Tüm hastalar, tedaviye bağlı değişiklikler sonucunda sıkça oluşabilen, klinisyenler tarafından çeşitli nedenlerden dolayı önemsenmeyen, fakat yaşam kalitesini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilen anksiyete, depresyon ve halsizlik açısından da değerlendirildi. Amacımız, uyguladığımız nütisyonel stratejinin duygu durumuna ve halsizlik üzerine etkisini araştırmaktır. Hastalar tedavi başında, 1., 3., ve 5., haftalarda Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeği ve “Fatigue” (Halsizlik) skalaları ile değerlendirildi. HAD ölçeği, bedensel hastalığı olanlar ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuranlarda, anksiyete ve depresyon yönünden risk belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir (57). Ölçeğin Türkçeye çevrilmesi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (58). Anksiyete ve depresyon olmak üzere 2 alt ölçeği vardır. Anksiyete için 11, depresyon için 8 eşik değerdir. Uygulanan halsizlik (Fatigue) skalası ise Japon araştırmacılar tarafından hazırlanan, sık kullanılan ve aynı test ile hastaların fiziksel, affektif ve kognitif durumlarını değerlendiren kapsamlı bir testtir.

3.9. İstatistik

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin değerlendirmesi ve istatistiksel analizleri bir istatistik paket programı olan SPSS (ver.15,0) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar tüm olgularda medyan +/- standart sapma olarak

belirtilirdi. Kalitativ gruplar arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Çoklu bağımlı örneklerdeki parametre değişikliği “Friedman” testi ile analiz edildi. Fark saptanan durumlarda bağımlı örneklerdeki parametre değişiklikleri ikili olarak “Wilcoxon-signed rank” testi ile değerlendirildi ve Bonferoni düzeltmesi yapıldı. İki bağımsız örnekler arasındaki farkın istatistiksel değerlendirmesi “Mann-Whitney U” testi ile yapıldı. Hastalar, birbirinden farklı antiteleri ölçen çok sayıda test ile değerlendirildiğinden p değeri 0.02 nin altında olan parametreler anlamlı olarak kabul edildi. Böylece tip 2 hata önlenmiş oldu.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Aralık 2011-Temmuz 2012 tarihleri arasında kliniğimizde rektum, serviks ve endometrium kanseri nedeni ile pelvik radyoterapi uygulanan hastalar dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, operasyon, tümör çeşidi ve kemoterapi durumuna göre benzer iki gruba ayrıldı.

- **Grup 1:** HMB/Arjinin/Glutamin verilen hasta grubu
- **Grup 2:** HMB/Arjinin/Glutamin verilmeyen grup

25 hastaya tedavinin 1. gününde başlayacak şekilde günde 2 kez kullanacak şekilde aminoasit kombinasyonu verilirken, daha sonraki 24 hasta her zamanki beslenme programına alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara ishalden koruyucu diyet önerilerinde bulunuldu. Çalışmadaki tüm hastalara tedavinin başlangıcında, 1., 3 , ve 5., haftasında yaşam kalitesi anketleri, HAD ve halsizlik skalaları, malnütrisyon tarama testleri ve antropometrik ölçümler tekrarlandı. Hastalarımızın tedavi başlangıcındaki özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hasta özellikleri

	Grup 1 (HMB/ARJ/GLUT)	Grup 2 (NORMAL DİYET)
Yaş ortalaması (yıl)	54	61
Cinsiyet		
<i>Kadın</i>	12 (%55)	10 (%45)
<i>Erkek</i>	13 (%48)	14 (%52)
RT zamanlaması		
<i>Pre operatif</i>	16 (%50)	16 (%50)
<i>Post operatif</i>	9 (%53)	8 (%47)
Eş zamanlı Kemoterapi Durumu		
<i>Var</i>	22 (%51)	21 (%49)
<i>Yok</i>	3 (%50)	3 (%50)

*Hiç bir grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Her iki grup arasında; rektum, endometrium ve serviks kanserli hasta sayıları açısından fark yoktu.

Gruplar arasındaki kaydedilen kilo ortalamalarına bakıldığında HMB/Arginin/Glutamin kullanmayan grup 2’de, tedavi sırasındaki ağırlık ortalamaları tedavinin sonuna doğru anlamlı azalırken ($p=0,003$), kullanan grupta değişiklik saptanmadı ($p=0,4$). VKİ değerleri açısından karşılaştırıldığında yine benzer şekilde grup 2’de tedavi sırasında anlamlı bir azalma ($p=0,004$) gözlenirken diğer grupta anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p=0,4$) (Tablo 3).

Tablo 3: Kilo ve VKİ değişim tablosu (medyan)

	Grup 1				Grup 2			
	0.hafta	1.hafta	3.hafta	5.hafta	0.hafta	1.hafta	3.hafta	5.hafta
Kilo ortalaması	76	76,2	76,1	76,2	73,6	74	72,9	72,7
VKİ ortalaması	28,5	28,6	28,6	28,6	27,3	27,3	27	26,9

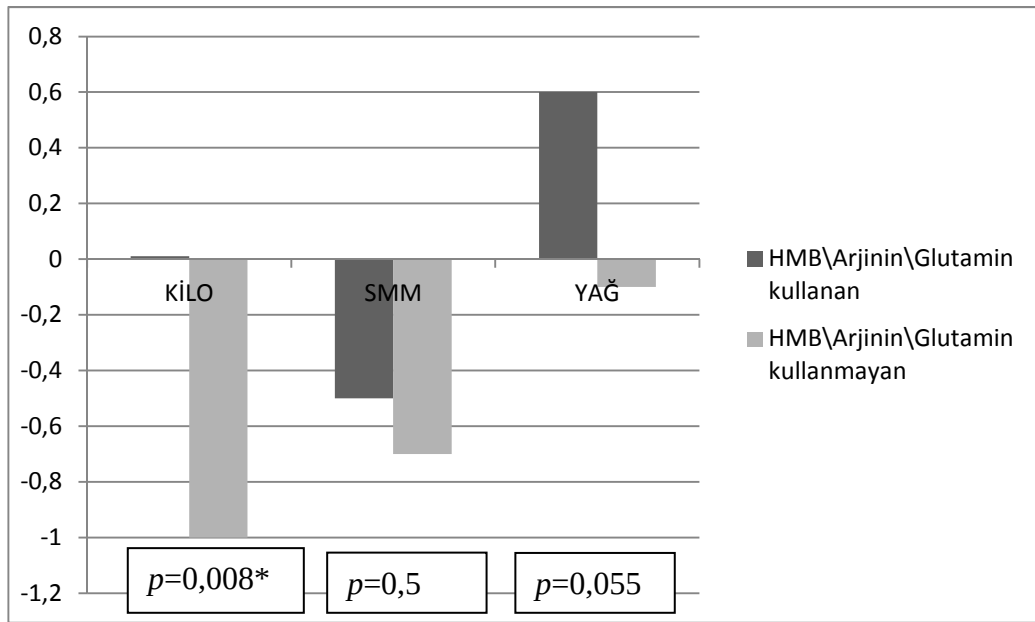
İki gruptaki hastalar kilo kaybı açısından karşılaştırıldığında bu ürünü kullanmayan hasta grubunda, tedavi sırasında kilosunu koruyamayan ve/veya kaybeden hasta sayısı, kullanan gruptan daha fazla idi ($p=0,03$) (Tablo 4).

Tablo 4: Kilo kaybı yaşayan hasta sayı ve yüzdeleri

	Grup 1	Grup 2
Tedavi sırasında kilo kaybeden hasta sayısı	7 (%28)	15 (%62,5)
Tedavi sırasında kilosunu koruyan veya kilosunu artıran hasta sayısı	18 (%72)	9 (%37,5)

p=0,03

Tedavi başlangıç ve bitimindeki ağırlık kompozisyonları değerlendirildiğinde karışım kullanan grup 1 de medyan 0,5 kg iskelet kas kitlesi kaybı ve 0,6 kg yağ artışı varken, karışım kullanmayan grup 2 de 0,7 kg iskelet kas kitlesi ve 0,1 kg yağ kaybı saptandı (Grafik 1).



Grafik 1: Hastaların tedavi başlangıç ve sonu arasındaki kilo, yağ ve iskelet kas kitlesindeki kg cinsinden değişimleri *: istatistiki olarak anlamlı

Hastaların tedavi süresince gelişen maksimum RTOG toksisiteleri değerlendirildiğinde, Grad 2 ve üzeri gastrointestinal toksisite gelişen hasta sayısı grup 2’de daha fazla iken ($p=0,06$), genitoüriner ve cilt toksisitesi açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Grad 2 ve üzeri toksisite gelişen hasta sayı ve yüzdeleri

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
Grad 2 ve üzeri Gİ toksisite sayısı	10 (%40)	17 (%70)	0,06
Grad 2 ve üzeri GÜ toksisite sayısı	8 (%32)	5 (%20)	0,5
Grad 2 ve üzeri Cilt toksisite sayısı	9 (%36)	7 (%29)	0,8

Hastalar aynı zamanda başlangıçta ve tedavinin devamında, halsizlik skalası ile değerlendirilerek yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametrelerden olan halsizliğe, ONS etkisinin gözlemlenmesi istendi. Buna göre tedavi sırasındaki fiziksel, affektif, kognitif ve toplam halsizlik skorları değerlendirildiğinde tedavi süresince anlamlı bir değişiklik her iki grupta da saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Halsizlik sınırını aşan hasta sayı ve yüzdeleri

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
Fatigue-F* 8 ve üzeri	8 (%32)	13 (%54)	0,2
Fatigue-A* 13 ve üzeri	7 (%28)	12 (%50)	0,1
Fatigue-K* 5 ve üzeri	3 (%12)	7 (%29)	0,1
Fatigue-T* 24 ve üzeri	4 (%16)	14 (%58)	0,05

*:Fatigue-F: Fiziksel halsizlik skoru; Fatigue-A: Afektif halsizlik skoru; Fatigue-K: Kognitif halsizlik skoru; Fatigue-T: Toplam halsizlik skoru

Yaşam kalitesini belirleyen bir diğer parametre de, hastaların tedavi süresindeki ruhsal ve duygu durumlarıdır. Bunu değerlendirmek için hastalara yine tedavi süresince HAD anketi uygulandı. Bu anketin, anksiyete ve depresyon olmak üzere 2 alt ölçeği vardır. Anksiyete için 11, depresyon için 8 eşik değerdir. Tedavi sırasında bu skorların üzerine çıkan hasta sayıları karşılaştırıldığında grup 1 de anlamlı bir şekilde anksiyete yaşayan hasta sayısı daha azdı ($p=0.01$). Depresyon skoru için belirlenmiş eşik değerini aşan hasta sayısı yine grup 1 de anlamlı bir şekilde daha az bulundu ($p=0,007$) (Tablo 7).

Tablo 7: Anksiyete ve Depresyon eşik değeri aşan hasta sayı ve yüzdeleri

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
HAD-A[#] 11 VE ÜZERİ	2 (%8)	10 (%41)	0,01*
HAD-D[#] 8 VE ÜZERİ	7 (%28)	17 (%70)	0,007*

*: İstatistiksel olarak anlamlı

#: HAD-A: Anksiyete skoru; HAD-D: Depresyon skoru

ONS kullanan grupla kontrol grubu arasında malnütrisyon gelişimini karşılaştırmak amacıyla SGA, MST ve NRS olmak üzere 3 farklı ve en sık kullanılan tarama yöntemleri, yine tedavi boyunca her iki gruptaki hastalara uygulandı. Bu testlerin uygulama ve değerlendirmeleri açısından çeşitli farkları ve her testin malnütrisyon riski için belirli bir eşik değeri bulunmaktadır. Bu testler hastalarımıza tedavi başlangıcında ve tedavi süresince uygulanarak malnütrisyon eşik değerlerini aşan hastalar saptandı. Başlangıçta her iki grupta risk altındaki hasta sayısı açısından hiç bir tarama testinde fark saptanmadı. Tedavi sırasında malnütrisyon riski gelişen hasta sayısı SGA ve NRS tarama testlerinde her iki grupta benzerken MST tarama testinde grup 1 de daha azdı (p=0,03) (Tablo 8).

Tablo 8:Tedavi sırasında malnütrisyon eşik sınırlarını aşan hasta sayı ve yüzdeleri

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
SGA B VE ÜZERİ	20 (%80)	20 (%83,3)	AD
NRS 3 VE ÜZERİ	9 (%36)	9 (%37,5)	0,9
MST 2 VE ÜZERİ	9 (%36)	17 (%70,8)	0,03

Hastaların tedavi başlangıcında ve devamında 1., 3., ve 5. haftalarda nütrisyon durumunu değerlendiren serum parametrelerinden albümin ve prealbümin değerleri ölçüldü. Tedavi başlangıç ve takibindeki medyan değerler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Albümin ve prealbümin haftalar arası medyan değerler (mg/dl)

	GRUP 1				GRUP 2			
	0.hafta	1.hafta	3.hafta	5.hafta	0.hafta	1.hafta	3.hafta	5.hafta
Albümin	4,3	-	-	4	4	-	-	3,8
Prealbümin	24,8	23,4	25	23,7	25,2	22,3	23,3	22,7

Buna göre albüminin her iki grupta da tedavi sonunda düşüş gösterdiği, fakat bu düşüşün grup 2’de biraz daha fazla olduğu gözlemlendi. Prealbüminde ise grup 1 de tedavi başına göre yükselme saptanırken ONS kullanmayan grup 2’de düşme

saptandı. Fakat her iki grup arasındaki bu farklar istatistiki açıdan anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 10: Tedavi başlangıcı ve sonu arasındaki medyan albümin ve prealbümin değişimleri (mg/dl)

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
Albümin değişimi	-0,2	-0,3	0,5
Prealbümin değişimi	+1,2	-2,2	0,2

Her iki gruptaki hastalara EORTC tarafından geliştirilen ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini belirleyen QLQ-C30 ve bu anketin devamı niteliğinde olan QLQ CR-38 anketleri tedavi başlangıcında ve 1., 3. ve 5. haftalarda uygulandı. Bu 2 ankette toplam 68 soru bulunmaktadır ve bu soruların cevabına göre hastanın fonksiyon, semptom, genel yaşam kalitesi ve finansal durumu olmak üzere 27 adet parametre hesaplanmaktadır. Başlangıçta ve tedavinin devamında yapılan anketlerde değerlendirilen parametreler ve medyan skorlar Tablo 11 ve 12’de belirtilmiştir.

Tablo 11: QLQ C-30 yaşam kalitesi anketi haftalar arası medyan değerler

	GRUP 1				GRUP 2			
	0. HAFTA	1. HAFTA	3. HAFTA	5. HAFTA	0. HAFTA	1. HAFTA	3. HAFTA	5. HAFTA
<i>Fonksiyon Skalası</i>								
Genel Yaşam Kalitesi	66	66	66	75	33	50	33	41
Fiziksel fonks.	86	93	86	80	76	73	66	73
Rol fonks.	100	100	100	100	91	83	83	66
Emosyonel fonks.	83	83	91	91	83	83	83	91
Kognitif fonks.	100	100	100	100	100	100	91	100
Sosyal fonks.	83	83	83	66	91	83	66	75
<i>Semptom Skalası</i>								
Halsizlik	22	22	22	33	33	33	55	33
Bulantı ve Kusma	0	0	0	0	0	0	16	0
Ağrı	0	16	16	33	25	16	16	33
Dispne	0	0	0	0	0	0	0	0
Uykusuzluk	33	0	0	33	0	0	0	16
İştah kaybı	0	0	0	0	0	0	0	33
Kabızlık	0	0	0	0	33	0	0	0
İshal	0	0	33	33	33	33	33	33
Finansal	33	0	33	0	0	33	33	33

Tablo 12: QLQ CR-38 yaşam kalitesi anketi haftalararası medyan değerler

	GRUP 1				GRUP 2			
	0. HAFTA	1. HAFTA	3. HAFTA	5. HAFTA	0. HAFTA	1. HAFTA	3. HAFTA	5. HAFTA
<i>Fonksiyon Skalası</i>								
Vücut imajı	88	88	100	88	94	88	83	83
Cinsel Fonks.	0	0	0	0	0	0	0	0
Cinsel Fonks.	33	33	33	33	66	33	33	33
Gelecek beklentisi	66	66	66	100	66	66	66	66
<i>Semptom Skalası</i>								
Miksiyon	11	11	33	33	27	33	44	38
GİS	6	20	20	26	20	20	16	20
Kemoterapi	11	22	22	22	11	11	16	22
Defekasyon	19	21	33	23	28	30	23	28
Stoma	19	27	14	4	23	23	28	19
Erkek cinsel problem	0	34	0	0	8	33	25	38
Kadın cinsel problem	66	21	50	25	0	0	0	0
Kilo kaybı	0	11	0	0	33	0	33	20

Buna göre, gelecek beklentisi ($p=0,002$) fiziksel fonksiyon ($p=0,005$) ve vücut imajının, ($p=0,007$) Grup 1’de tedavi sırasında anlamlı olarak düzeldiği gözlemlendi. Her iki grup, semptom yönünden değerlendirildiğinde, Grup 2’de tedavi süresince kemoterapi yan etkileri ($p=0,009$), idrar yapma problemleri ($p=0$), halsizlik ($p=0,002$) ve ağrı ($p=0,01$) parametrelerinin tedavi sırasında anlamlı düzeldiği gözlemlendi. Grup 1’de ise kabızlık açısından diğer gruba göre anlamlı düzelme bulundu ($p=0,01$).

5. TARTIŞMA

Pelvik radyoterapi, kanser tedavisinde sık kullanılan bir tedavi modalitesidir. Anatomik olarak bu bölgede birçok sağlam dokunun bulunması, doz sınırlayıcı bir etki olarak bazı planlamalarda karşımıza çıkmakta; bu sınırlamaları sağlarken dahi radyoenterit, sistit, bulantı, iştahsızlık ve malnütrisyon gibi bölgesel ve sistemik sonuçlara yol açabilmektedir. Bu sonuçlar da direkt veya dolaylı olarak hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini bozabilmektedir.

Gelişen teknoloji ve ilaç sanayi ile birlikte kanser hastalarının tedavisini yaparken onların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini bozmamak bir beklenti ve hedef haline almıştır. Bu nedenle; tümör kontrolünü artırmaya çalışan in vivo ve in vitro çalışmalar hızla devam ederken buna paralel tedaviye bağlı semptomları, toksisiteyi ve yaşam kalitesini değerlendiren ve bunu artırmaya yönelik olan çalışmalar da önemli oranda yapılmaktadır.

Bu bağlamda GİS, kanser hastalarında tümöre ve tedaviye bağlı olarak en çok etkilenen sistemlerden bir tanesi olarak üzerinde çok durulan ve araştırılan sistemlerdendir. Biz de bu çalışmada glutamin, arjinin ve HMB karışımının, hastaların antropometrik ölçümlerine, toksisiteye, serum parametrelerine, malnütrisyon durumlarına, yaşam kalitelerine, halsizlik ve duygu duruma olan etkilerini araştırdık.

Kilo kaybı, en temel malnütrisyon göstergelerinden biridir ve kanser başta olmak üzere kronik hastalıklar sonucu meydana gelen bu kaybın bazı yayınlarda azalmış sağkalımla alakalı olduğu gözlenmiştir (24,59). Çalışmamız sonucunda,

HMB\Arjinin\Glutamin alan grupta kilo ve VKİ ortalamalarının, tedavi boyunca korunurken hatta az da olsa artarken, diğer grupta anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p=0,008$)($p=0,01$). Ayrıca tedavi sırasında tedavi başına göre kilosunu koruyan veya kilosu artan hasta sayısı ile kilo kaybı yaşayan hasta sayılarını karşılaştırdığımızda, yine karışımı kullanan grupta kilo kaybetmeyen hasta sayısı ürün kullananlarda daha yüksek bulundu. ($p=0,03$)

Literatürde bu ürünün kilo değişimine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur ve bunlardan bir tanesi kaşektik kanserli hastalarla yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmadır. Bu çalışmada, HMB/Arg/Glutamin uygulanan gruptaki hastalar 4 hafta içerisinde ortalama 1 kg kazanırken, kontrol grubu 0.3 kg azalmış (60). Bu ürünü kullanan gruptaki yağsız vücut kitlesi artışı da yaklaşık 1 kg civarında bulunmuştur. Yine HIV enfeksiyonuna bağlı kaşekside çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılan bu ürünün 8 hafta kullanımı sonucunda, bu ürünü kullanan grubun ortalama 3 kg kazandığı gözlenirken, plasebo kullanan grubun 0,4 kg kazandığı saptanmış. Bu çalışmada da yağsız vücut kitlesindeki değişim incelenmiş. Plasebo grubunda yağsız vücut kitlesinde ortalama 0.7 kg azalma saptanırken, HMB/Arg/Glutamin kullanan grupta 2.6 kg artış saptanmış (51). Bizim çalışmamızda da benzer olarak ürün kullanan grubun medyan olarak kilosunu koruduğu gözlenirken, diğer grupta medyan 1 kg kayıp yaşandığı saptandı. Literatürden farklı olarak iskelet kas kitlesindeki değişim açısından fark yoktu. Bunun nedeni yapılan çalışmalarda hasta popülasyonunun kaşeksinin geliştiği, hatta refrakter olguları bile içermesi bizim hasta grubumuzun ise yeni tanı almış, kaşeksi bulunmayan hastalardan oluşmuş olmasıdır.

Yağsız kas kitlesi kaybı da kanser başta olmak üzere kilo kaybından bağımsız olarak kronik hastalıklarda sıkça rastlanan, prognostik önemi olduğu düşünülen ve araştırılan bir durumdur. Protein ve dolayısı ile kas kaybının; kanser hastalarında, gerek tümör hücrelerinden salınan PIF ile gerekse de artmış enerji ihtiyacını karşılamak için, proinflatuar sitokinler aracılığı ile (başlıca TNF-alfa ve kaşektin) yağ ve protein yıkımının artmasına, kas proteini sentezinin azalmasına bağlanmaktadır (61,62). Yeni yapılan bir çalışmada, kanser gibi kronik hastalığı bulunanlarda gelişen kas kaybının; fiziksel fonksiyonu, yaşam kalitesini ve sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (63). Çalışmamızda kullandığımız ürünün içindeki glutamin ve arjininin, protein sentezini artırarak, HMB nin ise protein yıkımını azaltarak toplamda protein kaybını azalttığı tahmin ediliyor (60). RTOG-0122 çalışmasında, son 3 ayda %2-10 arasında kilo kaybı olan evre 3-4 solid tümörlü veya tanı anında metastazı bulunan kaşektik kanserli hastalara 8 hafta süre ile bu ürün uygulanmış. Sonuçta bu ürünü kullanan grupta başlangıca göre yağsız kas kitlesi üzerinde artış saptanırken kullanmayan grupta azalma saptanmış ama kullanan grup lehine bir eğilim olsa da 2 grup arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamış ($p=0,08$) (64). Bizde tedavi başlangıcı ile tedavi sonundaki kas ve yağ kitlesi değişimini hesapladık ve karşılaştırdık. Her iki grupta da iskelet kas kitlesi, tedavi sonunda azalmış bulundu. Bu azalma HMB\Arjinin\Glutamin kullanan grupta daha az bulundu ve iki grup arasında fark yoktu ($p=0,5$). Bu durumu yağ kitlesi değişimi açısından değerlendirdiğimizde HMB\Arjinin\Glutamin kullanan grupta yağ kitlesinin tedavi sonunda medyan artarken, kullanmayan grupta bir miktar azaldığı görüldü. Fakat iki grup arasında

anlamalı farklılık bulunmadı. Bunun nedeni hastalarımızın literatürden daha erken evre olmaları ve vücut kompozisyon ölçümünün, diğer bir yöntem olan hava değişim pletismografisi yerine bioempedans yöntemi ile yapılmış olması olabilir.

GİS mukozası, kanser tedavisi sırasında en çok etkilenen organların başında gelmektedir. Çünkü tedavi sırasında kullanılan kemoterapi ve radyoterapi, sürekli ve hızlı bölünen hücreler üzerine etkilidir. Dolayısı ile GİS mukozası kemik iliğindeki hücreler ile beraber tedavi ile ciddi hasarlanır. Radyasyon enteriti patogeneğinde, direkt ve indirekt radyasyon hasarı vardır. İndirekt radyasyon hasarına bağlı olarak ortaya çıkan aktif oksijen radikallerinin, DNA ve diğer hücre yapıları ile etkileşmesi daha belirgindir. Hovdenak ve arkadaşlarının bir çalışmasında, radyoterapi ile GİS sisteminde epitel hasarı, oluşan ödemin etkisi ile mukoza ve lamina propria kalınlaşması, fibroblastik proliferasyon, azalmış mitotik aktivite ve rejeneratif atipi görülmüştür (65).

Glutaminin intestinal epitelin en önemli enerji kaynağı olduğu düşünülmektedir (66). 2007 yılında Christina F. Diestel ve ark., glutaminin; RT' nin meydana getirdiği patolojik değişikliklere etkilerini araştırmışlar. Wistar ratlarla yapılan bu hayvan deneyinde, 1gr/kg glutaminin, ışınlanmış bağırsakta, mukozal selulariteyi ve mukozal hücrelerdeki mitoz sayısını, kript sayısını ve uzunluğunu artırdığını tespit etmiştir (67). Glutamin ile ilgili yapılan klinik çalışmalardan bir tanesi Huang ve arkadaşlarının baş boyun kanserli hastalarda glutaminin oral mukozit üzerine yapmış oldukları çalışmadır. Araştırmacılar tedavi boyunca günlük 16 mg, 3 dakika boyunca ağızda su ile çalkalanarak uygulanan glutaminin oral mukozitin şiddetini ve süresini azalttığını bulmuşlardır

(38). Glutamin gibi arjinin de farmakolojik dozlarda kullanıldığında ratlarda ve yavru domuzlarda indüklenmiş kolitte hücresel düzeyde bağırsak hasarını azalttığı gösterilmiştir (43). Başka bir çalışmada, Braga ve ark., peri operatif kullanılan arjininin, postoperatif inflamatuvar yanıtı azalttığını, bağırsak mikropenfüzyonunu ve oksijen metabolizmasını artırdığını bulmuştur (46). Bu konu ile ilgili çalışmaların çoğu bu moleküllerin hücresel ve patolojik düzeyde etkileri ile ilgilidir. Pelvik RT alan hastalarda mikronutrient desteğinin toksisite ve yaşam kalitesine etkisini inceleyen az sayıda klinik çalışma vardır. En önemlilerinden biri Kozelsky ve arkadaşlarının, Pelvik RT alan 129 hasta ile yaptıkları çiftkör, faz 3 randomize klinik çalışmadır. 1 gruba günde 2 sefer 4 mg dan toplam 8 mg glutamin uygulanırken diğer gruba plasebo uygulanmış ve 8 mg glutamin desteğinin akut radyasyon enteritini önlemede yardımcı olmadığını göstermişlerdir (68). Ratlarla yapılan bir başka çalışmada HMB/Arjinin/Glutamin'in oral mukozit üzerine olan etkisi araştırılmıştır ve bu ürünün radyoterapiye bağlı gelişen, akut inflamasyonun mukozal ve submukozal patolojik değişimlerini anlamlı ölçüde geriletmediği bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda, HMB\Arjinin\Glutamin kullanan grupta grad 2 ve üzeri GİS toksisitesi yaşayan hasta sayısı, kullanmayan gruba göre daha az bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Yine aynı şekilde genitoüriner ve cilt toksisitesi açısından da 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,5$) ($p=0,8$). Bu da gösteriyor ki, literatürde bu moleküllerin patolojik düzeyde inflamasyonu azalttığını gösteren çalışmalar ile, hastanın kliniğine ve toksisitesine etkisini değerlendiren bu yaptığımız çalışma birbiri ile uyumlu gözükmektedir ve

daha fazla hasta sayısı ile GIS toksisitesi açısından anlamlı bir fark oluşabileceği düşünülmektedir.

Malnütrisyonu taramak ve erken saptamak, kronik hastalıklarda önem arz etmektedir, çünkü yapılan çalışmalarda, bu hastalara verilen nütrisyon desteğinin; hastanede kalış süresini kısalttığı, komplikasyonları azalttığı ve daha iyi tedavi sonuçları elde edilebildiği gösterilmiştir (70). Bunu kolay, hızlı ve ucuz bir şekilde saptamak için de biyokimyasal parametreler araştırılmıştır. En çok araştırılan moleküller prealbümin ve albüminidir. Albümin tarihsel olarak en çok üzerinde durulan proteindir, fakat çalışmalar albüminin nütrisyonel değişikliklere fazla da duyarlı olmadığını göstermiştir. Albümin serum havuzunda önemli ölçüde bulunan, ve yarı ömrü 20 gün olan bir proteindir. Hastanın hidrasyon ve renal fonksiyon durumundan oldukça etkilenir. Prealbümin diğer adı ile transtiretin, çoğu karaciğerde üretilen ve plazma yarı ömrü yaklaşık 2 gün olan bir proteindir. Nütrisyonel durumun en erken laboratuvar göstergesidir, çünkü vücutta esansiyel-esansiyel olmayan aminoasit oranının en yüksek olduğu proteinlerin başında gelmektedir (71) ve de bir çok klinik durumda hastanın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (72). Hidrasyon durumundan etkilenmez (73), fakat negatif bir akut faz reaktanı olduğundan herhangi bir stres, inflamasyon veya malignite durumundan etkilenir ve değerleri düşer (71). Prealbüminin özelliği, genel nütrisyonel durumu değerlendirmekten çok, yakın zamandaki besin alımını yansıtmasıdır (74). Çalışmamızda hastaların prealbümin düzeylerine başlangıçta 1., 3. ve 5. haftalarda bakılırken, albümin düzeylerine tedavi başlangıcında ve tedavinin sonunda bakıldı. Albümin değerlerinin her iki grupta da azaldığı

gözlendi. HMB\Arjinin\Glutamin kullanmayan grupta, albüminin, kullanan gruba göre medyan daha fazla azaldığı gözlenirken; prealbüminin grup 1 de artarken grup 2 de azaldığı gözlendi. Fakat her iki değişiklik de istatistiksel anlamlı değildi. Bu bulgular aslında grup 2’de malnütrisyon tarama testlerinde risk altındaki hasta sayısının fazla bulunması ile örtüşmektedir.

Daha geniş ileri çalışmalarla sınırdaki kalan farkların istatistiksel anlamlılığa yansıtacağı düşünülmektedir. Bu haliyle bulgularımızın gelecek çalışmaların planlanmasına ışık tutacağı umulmaktadır.

Malnütrisyonu tespit etmek amaçlı çok sayıda tarama testleri mevcuttur. Bizde çalışmamızda hastalarımıza tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında haftalık 3 farklı tarama testlerini uyguladık. Bu süreçte eğer hasta tarama testinin riskli skoruna ulaştı ise bunları tespit ettik ve her iki grubu karşılaştırdık. Amacımız uyguladığımız HMB\Arjinin\Glutamin ile malnütrisyon gelişmesi arasındaki ilişkiyi göstermektir. Tedavi başlangıcında tüm tarama yöntemleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu.

Malnütrisyonu taramada altın standart bir tarama, labaratuvar veya antropometrik test olmadığından bu testleri birbiri arasında karşılaştırmak doğru bir yaklaşım olamaz. Ama sonuç olarak kullanılan ürünün, RT süresince kilo kaybını önlemesi ve MST tarama testi ile de malnütrisyon riski gelişen hasta sayısının anlamlı azalması, birbiri ile uyumlu iki sonuç olarak yorumlanmaktadır.

Halsizlik, kanser hastalarında en sık rastlanılan semptomlardan bir tanesidir. Fakat bir o kadar da klinisyenler tarafından sıkça ihmal edilen/gözardı edilen bir konudur. Bunun nedeni, halsizliğin, gerek fizyolojik gerekse psikolojik

birçok bileşeni olması ve nedeninin tam olarak bilinmemesidir. Kanıtlar göstermektedir ki, kanser hastalarında halsizlik direkt olarak kilo kaybı, negatif duygu durumu, uzamış stres, ve ağrı ile ilişkilidir (75,76). Yapılan prospektif çalışmalar radyoterapi ile beraber halsizliğin arttığını ve tedaviden sonra 3 aya kadar devam edebildiğini göstermiştir (77,78). Özellikle baş boyun bölgesine ve pelvik bölgeye RT alan hastalarda disfaji ve radyoenterite bağlı gelişen kilo kaybı ile halsizlik arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (79). Biz de hastalarımızı tedavi başında ve tedavi boyunca haftalık halsizlik skalası ile değerlendirdik. Bu skala; hastaları fiziksel, afektif (duygusal), ve kognitif (bilişsel) açıdan değerlendiren kapsamlı bir halsizlik anketidir. Tedavi başındaki halsizlik sınırını aşan hasta sayısı ile tedavi sırasında gelişen maksimum halsizlik skorlarından eşik sınırı aşan hastaları her iki grupta da karşılaştırdık. Tedavi sırasında hafif halsizlik skorunu fiziksel, afektif, kognitif ve toplam skorlarda aşan hasta sayısı grup 2 de daha fazla idi ama bu farkın hiçbirisi istatiki anlama ulaşmadı. Buradan, Grup 2 deki halsizlik yaşayan hasta sayısının fazla olmasını, yine aynı grupta kilo kaybı ve GİS toksisitesi yaşayan hasta sayısının fazla olması ile açıklayabiliriz. Yani bizim çalışmamız ile literatürde mevcut halsizlik ile kilo kaybı ve GİS toksisite arasındaki ilişki bizim çalışmamızda da görüldü. Hasta sayımızın fazla olması durumunda bu farkın anlamlı hale geleceğini düşünüyoruz.

EORTC yaşam kalitesi anketlerinin tedavi başı ve sırasındaki tekrarlayan ölçümlerini gruplar arasında değerlendirdiğimizde iki grup arasında çok belirgin bir fark saptanmadı. İdrar yapma problemleri, ağrı ve halsizlik açısından grup 1’de daha olumsuz değerler gözlenirken kemoterapi yan etkileri grup 2’de daha

fazla görüldü. Yapmış olduğumuz toksisite değerlendirmesinde GÜ problemler açısından belirgin fark yokken EORTC yaşam kalite anketlerinde iki grup arasında fark saptandı. Yapılan toksisite değerlendirilmesi ile yaşam kalitesi arasında farklılıklar olabileceği çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (80,81). Değerlendirme yapılırken hasta ve klinisyenin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi, fakat hastanın belirttiği semptomların ve bunların ciddiyetinin esas alınması önerilmektedir.

Sonuç olarak pelvik radyoterapi alan hastalara uygulanan HMB\Arjinin\Glutamin'in, tedavi sırasında gelişebilecek kilo kaybını önlediği, tedavi toksistesine bir miktar katkı sağlasa da bunun yaşam kalitesine yansımadığı bulundu. Halsizlik ve anksiyete-depresyona da olumlu etkilerini gözlediğimiz bu ürünün, beslenme durumunu değerlendiren albümin-prealbüminden özellikle prealbümin değerleri üzerine olumlu yönde bir etkisi gözlemlendi.

Çalışmamızın, bu konuda daha önceden yapılan çalışmalara kıyasla, alt gastrointestinal mukozitin klinik ve antropometrik duruma etkisini detaylı değerlendirmesi yönüyle farklılık taşıdığı aşıkardır. Daha geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar planlanmasına öncülük etmesi yönüyle önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR

Yetersiz nütrisyon ve kaşeksi, kanser hastalarında sıkça görülmekte ve kötü prognozla birlikte seyretmektedir. Tanı anında istemsiz kilo kaybı %31 ila %87 arasında raporlanmakta, GİS kanserlerinde radyo/kemoterapi sırasında gelişen mukozit ile kilo kaybının birlikte olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda HMB\Arjinin\Glutamin alan grupta tedavi sırasında kilo kaybı yaşayan hasta sayısı daha az bulundu. Tedavi sırasında yine bu grupta MST tarama testine göre beslenme açısından risk gelişen hasta sayısı daha fazla saptandı. Bu nedenle pelvik radyoterapi alan hastalar, tüm kanser hastalarında yapılması gerektiği gibi nütrisyonel açıdan tedavi başında ve sırasında değerlendirilmeli, diyet danışmanlığı verilmelidir. Tedavi süresince kullanılan HMB\Arjinin\Glutamin, kilo kaybını ve malnütrisyon gelişme riskini azaltabilir.

Kanser tedavisinde hastalıkla ilgili yaşam kalitesi ve toksisite, gelişen tedavi seçenekleri ile birlikte önem kazanan konulardandır. Pelvik radyoterapi sırasında da hastalığa ve tedaviye bağlı gelişen toksisiteyle birlikte yaşam kalitesi bozulabilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız HMB\Arjinin\Glutamin ile GİS toksiste yaşayan hasta sayısının azaldığı saptanmıştır.

Prealbümin ve albümin, nütrisyon durumunu değerlendirmede en sık kullanılan biyokimyasal parametrelerden biridir. Albümin birçok metabolik durumdan etkilenebilirken, prealbümin nütrisyonel durumun en erken laboratuvar

göstergesidir ve yakın zamandaki besin alımını yansıtmaktadır. Çalışmamızda prealbümin değerlerinin tedavinin sonunda başlangıca göre HMB\Arjinin\Glutamin kullanan grupta medyan artarken, kullanmayan grupta azaldığı saptanmıştır. Albümin değerlerinin ise her iki grupta da tedavi sırasında bir miktar azaldığı görülmüştür.

Halsizlik, yaşam kalitesine etki eden en önemli faktörlerin başında gelmektedir. HMB\Arjinin\Glutamin verilen grupta tedavi süresince daha az halsizlik yaşandığı saptanmıştır. Fiziksel, afektif (duygusal) ve kognitif (bilişsel) olmak üzere halsizliğin alt parametrelerinin hepsinde bu fark gözlenmiştir.

Anksiyete ve depresyon da, kanser tanısı ile birlikte ve tedavi süresince sıkça yaşanan klinik durumlardandır. Zaten kanser teşhisi alan hastanın duygu durumu genel olarak değişmekte, bu sürece tedaviye bağlı sıkıntılar da eklenince süreç daha kırılgan bir hal alabilmektedir. Yaşam kalitesini de etkileyen bu duygu durum değişikliklerinin, HMB\Arjinin\Glutamin uygulanan grupta daha az yaşandığı, tedavi süresince anksiyete ve depresyon yaşayan hasta sayısının bu grupta daha az olduğu saptanmıştır.

7. ÖZET

PELVİK RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA UYGULANAN HMB\ARJİNİN\GLUTAMİN KARIŞIMININ TOKSİSİTE VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Pelvik radyoterapi, dünya genelinde tek başına veya kemoterapi ile birlikte neoadjuvan, adjuvan veya definitif amaçlı rektum, serviks ve mesane kanserleri başta olmak üzere sık kullanılan tedavi modalitelerinden bir tanesidir. Malnütrisyon ise kanser hastalarında sıkça rastlanan bir durumdur ve kötü prognozun bir göstergesidir. Pelvik radyoterapi sırasında gelişen mukozitin kilo kaybı ve malnütrisyon gelişiminde önemli bir etkisi olduğu, tedaviye bağlı toksisiteye yol açtığı bilinmektedir. Sonuç olarak kansere ve tedaviye bağlı toksisite ile hastaların sağlıkla ilgili hayat kaliteleri bozulabilmekte ve malnütrisyon riski artmaktadır. Bu klinik çalışma ile pelvik radyoterapi süresince uygulanan HMB\Arjinin\Glutamin'in; hastaların yaşam kalitesi, tedaviye bağlı yan etki ve beslenme durumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında pelvik radyoterapi uygulanan 49 hasta, tedavi süresince beslenme durumları, hayat kaliteleri, tedaviye bağlı toksisite, halsizlik, depresyon, iskelet kas kitlesi ve laboratuvar parameterleri açısından takip edilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, operasyon durumu, tümör çeşidi ve eş zamanlı KT durumuna göre 2 gruba ayrılmıştır. 25 hastaya HMB\Arjinin\Glutamin uygulanırken 24 hastaya herhangi bir nütrisyonel destek uygulanmamıştır. Bu ürünün uygulandığı grupta, anksiyete ve depresyon gelişimi açısından istatistiki olarak anlamlı düzelme saptanmıştır.

Kilo değişimi, tedavi yan etkileri, halsizlik, malnütrisyon riski, iskelet kas kitlesi, prealbümin ve albümin açısından düzelme saptansa da, istatistiki olarak bu fark anlamlı olarak bulunmadı. Yaşam kalitesi açısından ise her iki grup arasında belirgin bir fark saptanmadı.

Literatürde HMB\Arjinin\Glutamin'in, pelvik radyatoterapi alan hastalarda, yaşam kalitesi, toksisite ve beslenme durumuna olan etkisini inceleyen bir veriye rastlanılmamıştır. Beslenme parametrelerinde, toksisite, halsizlik, anksiyete ve depresyon, iskelet kas kitlesi, prealbümin ve albümin değerlerindeki d zelmelerden dolayı bu ürün tedavi sırasında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pelvik radyoterapi, yaşam kalitesi, HMB/Arjinin/Glutamin

8. SUMMARY

THE EFFECT OF HMB\ARGININE\GLUTAMINE COMBINATION ON THE TREATMENT RELEATED TOXICITY AND THE HEALTH RELEATED QUALITY OF LIFE IN CANCER PATIENTS UNDERGOING PELVIC RADIOTHERAPY

Pelvic radiotherapy is commonly used with or without chemotherapy in neoadjuvant, adjuvant or definitive cancer treatment setting especially for rectum, cervix, endometrium and bladder cancer. Malnutrition is diagnosed in most of the cancer patients and related with poor outcomes. Mucositis emerging to pelvic radiotherapy is related with loss of appetite, malnutrition and weight loss and causes treatment related toxicity and morbidity. As a result of cancer and treatment related toxicity, patients' health related quality of life (HR-QOL) can be deteriorated and malnutrition risk increases. In this clinic trial it was aimed to examine the effects of HMB\Arginin\Glutamine mixture combination on HR-QOL, treatment related side effects and nutritional status during the pelvic radiotherapy.

Forty nine cancer patients undergoing chemo/radiotherapy in Gazi University Medicine School Radiation Oncology Department were followed in terms of nutritional status, quality of life, treatment related toxicity, fatigue, anxiety, depression, skeletal muscle mass and laboratory parameters throughout the pelvic radiotherapy. Patients were stratified to two groups according the age, sex, surgery, tumor type and concurrent chemotherapy status. 25 patients used HMG\Arginine\Glutamine mixture twice a day and 24 patients did not receive any

nutritional support during the radiotherapy. When groups were compared, a statistically significant improvement of the anxiety and depression were established. Some improvement in the percentage weight loss, treatment-related side effects, fatigue, risk of malnutrition, skeletal muscle mass, serum levels of prealbumin and albumin was found, although it was not statistically significant. That is not assigned obvious difference in HR-QOL between the groups.

In the literature, there is no data concerning about the effects of HMB\Arginine\Glutamine mixture on nutritional status, toxicity and HR-QOL undergoing pelvic radiotherapy. Because of the improvement in nutritional parameters, toxicity, mood changes and laboratory findings, this combination may be used during pelvic radiotherapy with or without chemotherapy.

Key words: Pelvic radiotherapy, HR-QOL, HMB\Arjinin\Glutamin

9. KAYNAKLAR

1. T. Zogbaum A, Farkas S, R. Pease C, A. Fitz P, B. Dufry V. Enteral Feedings Are Associated With Improved Adherence To Radiation Treatment Prescription And Weight Maintenance In Head And Neck Cancer Patients. *J. Am. Diet. Assoc.* [Internet]. 1996 Sep 1 [cited 2012 Dec 19];96(9):A35. Available from: [http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/yjada/article/S0002-8223\(96\)00432-4/abstract](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/yjada/article/S0002-8223(96)00432-4/abstract)
2. Ünsal D, Aksu A, Akmansu M PY. The influence of early nutritional intervention on treatment related complications: A prospective clinical trial in head-neck cancer patients undergoing therapy. 26th Eur. Soc. Clin. Nutr. Metab. (ESPEN), Lizbon, Sept. 11-14, 2004 P04-LB-970. 2004;P04-LB-970.
3. Berthrong M. Pathologic changes secondary to radiation. *World J. Surg.* [Internet]. 1986 Apr [cited 2013 Jan 26];10(2):155–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3705602>
4. Mosby Crook j esche B. Moss' radiation oncology rationale, techniques, results. 7th editio. JD C, editor. 1994. p. 655–6.
5. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury--a complex "wound". *Radiother. Oncol.* [Internet]. 2002 May [cited 2013 Jan 26];63(2):129–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063002>
6. Zhao W, Robbins MEC. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr. Med. Chem.* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Jan 26];16(2):130–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149566>
7. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann. Surg.* [Internet]. 1995 Apr [cited 2013 Jan 26];221(4):327–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1234581&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res.* [Internet]. 1991 Jan [cited 2013 Jan 26];121:269–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1907019>

9. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res.* [Internet]. 1988 Jan [cited 2013 Jan 26];108:205–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3140323>
10. Collins MM, Wight RG, Partridge G. Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* [Internet]. 1999 Nov [cited 2013 Jan 26];81(6):376–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2503318&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Poskitt EME, Burdge GC. RJ Stratton, CJ Green, and M Elia. *Disease-related Malnutrition: An Evidence Based Approach to Treatment.* Wallingford, Oxon.: CABI Publishing. 2003. £95.00 (hardback). Pp. 824. ISBN 1 85199 648 5 MI Gurr, JL Harwood and KN Frayn. *Lipid Biochemistry: An . Br. J. Nutr.* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2013 Jan 26];91(04):651–2. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S0007114504000819
12. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur. J. Cancer* [Internet]. 1998 Mar [cited 2013 Jan 29];34(4):503–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)10090-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(97)10090-9)
13. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* [Internet]. 2000 Jun [cited 2013 Jan 26];34(3):137–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10838261>
14. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* [Internet]. 2006 Apr [cited 2012 Nov 2];25(2):245–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697500>
15. Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2013 Jan 26];79(9):1828–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129003>
16. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia--first of two parts. *Clin. Nutr.* [Internet]. 1997 Aug [cited 2013 Jan 26];16(4):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844595>

17. Barber MD. The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. *Nutr. Clin. Pract.* [Internet]. 2002 Aug [cited 2013 Jan 26];17(4):203–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214988>
18. Tisdale MJ. Biomedicine. Protein loss in cancer cachexia. *Science* [Internet]. 2000 Sep 29 [cited 2013 Jan 26];289(5488):2293–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041796>
19. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat. Rev. Cancer* [Internet]. 2002 Nov [cited 2012 Dec 16];2(11):862–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12415256>
20. Williams A, Sun X, Fischer JE, Hasselgren PO. The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer. *Surgery* [Internet]. 1999 Oct [cited 2013 Jan 26];126(4):744–9; discussion 749–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520924>
21. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Bellantone R, Pacelli F, Busquets S, et al. Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* [Internet]. 2001 May [cited 2013 Jan 29];280(5):R1518–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294777>
22. J H Shaw, R R Wolfe. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann. Surg.* [Internet]. 1987 [cited 2013 Jan 29];205(4):368 – 76. Available from: http://www.researchgate.net/publication/20049761_Fatty_acid_and_glycerol_kinetics_in_septic_patients_and_in_patients_with_gastrointestinal_cancer._The_response_to_glucose_infusion_and_parenteral_feeding
23. Zuijdgheest-van Leeuwen SD, van den Berg JW, Wattimena JL, van der Gaast A, Swart GR, Wilson JH, et al. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. *Metabolism.* [Internet]. 2000 Jul [cited 2013 Jan 29];49(7):931–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10910006>
24. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Med.* [Internet]. 1980 Oct [cited 2013 Jan 29];69(4):491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424938>

25. Van Eys J. Effect of nutritional status on responses to therapy. *Cancer Res.* [Internet]. 1982 Jan [cited 2013 Jan 29];42(2 Suppl):747s–753s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6799193>
26. Ollenschläger G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* [Internet]. 1992 Aug [cited 2013 Jan 29];22(8):546–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1425861>
27. Unsal D, Akmansu M, Ozer C, Gonul B, Bora H. Plasma level of lipid peroxidation, total sulphhydryl groups and nitric oxide levels in cancer patients irradiated on different anatomic fields: a case-control study [Exp Oncol. 2005] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2013 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Circulating lipid peroxide, glutathione and nitric oxide levels in cancer patients irradiated on different anatomic fields>
28. McAnena OJ, Daly JM. Impact of antitumor therapy on nutrition. *Surg. Clin. North Am.* [Internet]. 1986 Dec [cited 2013 Jan 29];66(6):1213–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3538451>
29. Bergström J, Fürst P, Norée LO, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J. Appl. Physiol.* [Internet]. 1974 Jun [cited 2013 Jan 26];36(6):693–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4829908>
30. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.* [Internet]. 1990 Aug [cited 2012 Dec 31];48(8):297–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2080048>
31. Knox WE, Horowitz ML, Friedell GH. The proportionality of glutaminase content to growth rate and morphology of rat neoplasms. *Cancer Res.* [Internet]. 1969 Mar [cited 2013 Jan 26];29(3):669–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5251291>
32. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* [Internet]. 1982 Jan [cited 2013 Jan 26];53:201–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7036679>
33. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, ... [Biochem J. 1982] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2013 Jan 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ardawi MS, Newsholme EA.Biochem J. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, the>

tricarboxylic acid cycle and ketone-body and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat 1982 Dec 15;208(3):743-8.

34. Zielke HR, Ozand PT, Tildon JT, Sevdalian DA, Cornblath M. Reciprocal regulation of glucose and glutamine utilization by cultured human diploid fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* [Internet]. 1978 Apr [cited 2013 Jan 26];95(1):41–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/641112>
35. Souba WW, Strebel FR, Bull JM, Copeland EM, Teagtmeyer H, Cleary K. Interorgan glutamine metabolism in the tumor-bearing rat. *J. Surg. Res.* [Internet]. 1988 Jun [cited 2013 Jan 26];44(6):720–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379949>
36. Kiliç D, Egehan I, Ozenirler S, Dursun A. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* [Internet]. 2000 Nov [cited 2013 Jan 26];57(2):125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054515>
37. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, Salloum RM, Hautamaki RD, Plumley DA, et al. Prophylactic Glutamine Protects the Intestinal Mucosa From Radiation Injury. :62–8.
38. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2013 Jan 29];46(3):535–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701731>
39. Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Lim SY, Jeon WK, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin. Nutr.* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Jan 29];26(1):57–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2006.07.003>
40. Popovic PJ, Zeh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J. Nutr.* [Internet]. 2007 Jun [cited 2013 Jan 26];137(6 Suppl 2):1681S–1686S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513447>
41. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1993 Dec 30 [cited 2013 Feb 10];329(27):2002–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7504210>
42. Arginine-supplemented d... [JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2000 Mar-Apr] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2013 Jan 26]. Available from:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cui XL, Iwasa M, Iwasa Y, Ogoshi S. Arginine-supplemented diet decreases expression of inflammatory cytokines and improves survival in burned rats. J Parenter Enteral Nutr 2000;24:89–96.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cui+XL,+Iwasa+M,+Iwasa+Y,+Ogoshi+S.+Arginine-supplemented+diet+decreases+expression+of+inflammatory+cytokines+and+improves+survival+in+burned+rats.)

43. Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzer EE. Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J. Surg. Res.* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2013 Jan 26];74(2):149–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9587353>
44. Di Lorenzo M, Bass J, Krantis A. Use of L-arginine in the treatment of experimental necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* [Internet]. 1995 Feb [cited 2013 Jan 26];30(2):235–40; discussion 240–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537808>
45. Shewchuk LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary L-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris Hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. *J. Nutr.* [Internet]. 1997 Jan [cited 2013 Jan 26];127(1):158–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9040560>
46. Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali A, Pellegatta F, Dolci A, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch. Surg.* [Internet]. 1996 Dec [cited 2013 Jan 26];131(12):1257–64; discussion 1264–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956766>
47. Smith HJ, Greenberg NA, Tisdale MJ. Effect of eicosapentaenoic acid, protein and amino acids on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of cachectic mice. *Br. J. Cancer* [Internet]. 2004 Jul 19 [cited 2012 Nov 9];91(2):408–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2409806&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by {beta}-hydroxy-{beta}-methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res.* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2013 Jan 26];65(1):277–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665304>
49. Smith HJ, Lorite MJ, Tisdale MJ. Effect of a cancer cachectic factor on protein synthesis/degradation in murine C2C12 myoblasts: modulation by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res.* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2013 Jan 26];59(21):5507–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554027>

50. Mechanism of attenuation of skeletal muscle prote... [Cancer Res. 2001] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2013 Jan 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. Cancer Res. 2001;61:3604–3609>
51. Clark RH, Feleke G, Din M, Yasmin T, Singh G, Khan FA, et al. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr. [Internet]. [cited 2013 Jan 19];24(3):133–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10850936>
52. Morgan MY, Madden AM. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. Eur. J. Nucl. Med. [Internet]. 1996 Mar [cited 2013 Jan 29];23(2):213–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8925859>
53. Elia M (chairman & editor). The “MUST” report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the ‘Malnutrition Universal. 2003;
54. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin. Nutr. [Internet]. 2003 Jun [cited 2013 Jan 29];22(3):321–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765673>
55. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl. Cancer Inst. [Internet]. 1993 Mar 3 [cited 2013 Jan 29];85(5):365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
56. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) [Internet]. Int. J. Radiat. Oncol. 1995 [cited 2013 Oct 2]. p. 1341–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169500060C>
57. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr. Scand. [Internet]. 1983 Jun [cited 2013 Jan 30];67(6):361–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>

58. Özdemir A. Validity and realibility of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish J. Psychiatry*. 1997;(8):280–7.
59. Warren S. The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci*. 1932;(184):610–3.
60. May PE, D M, Barber A, Olimpio JTD, Hourihane A, P N, et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate , arginine , and glutamine. 2002;183:471–9.
61. Pisters PW, Pearlstone DB. Protein and amino acid metabolism in cancer cachexia: investigative techniques and therapeutic interventions. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* [Internet]. 1993 Jan [cited 2013 Feb 7];30(3):223–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8260072>
62. DeWys WD. Pathophysiology of cancer cachexia: current under... [Cancer Res. 1982] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2013 Feb 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dewys+WD,1982,+patophysiology+of+cancer+cachexia>
63. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, Evans WJ, Cella D, Dalton JT, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu. Rev. Med.* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Feb 7];62:265–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20731602>
64. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support. Care Cancer* [Internet]. 2008 Oct [cited 2012 Nov 4];16(10):1179–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18293016>
65. Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2013 Feb 7];48(4):1111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072170>
66. Van Der Hulst RR, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF, Elbers JM, Stockbrügger RW, Soeters PB. Decrease of mucosal glutamine concentration in the nutritionally depleted patient. *Clin. Nutr.* [Internet]. 1994 Aug [cited 2013 Feb 7];13(4):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843390>

67. Diestel CF, Marques RG, Lopes-Paulo F, Paiva D, Horst NL, Caetano CER, et al. Role of L-glutamine and glycine supplementation on irradiated colonic wall. *Int. J. Colorectal Dis.* [Internet]. 2007 Dec [cited 2012 Dec 19];22(12):1523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690894>
68. Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan J a, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2013 Feb 7];21(9):1669–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721240>
69. Yavas C, Yavas G, Acar H, Toy H, Yuce D, Akyurek S, et al. Amelioration of radiation-induced acute inflammation and mucosal atrophy by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, L-glutamine, and L-arginine: results of an experimental study. *Support. Care Cancer* [Internet]. 2012 Sep 21 [cited 2012 Dec 19];1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993027>
70. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. *Clin. Nutr.* [Internet]. Elsevier; [cited 2013 Feb 7];18:3–28. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1177923>
71. Spiekeman AM. Nutritional assessment (protein Nutriture). *Anal. Chem.* [Internet]. 1995 Jun 15 [cited 2013 Feb 7];67(12):429–36. Available from: http://pubget.com/paper/8686865/Nutritional_assessment__protein_nutriture_
72. Ingenbleek Y, Van Den Schrieck HG, De Nayer P, De Visscher M. Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin. Chim. Acta.* [Internet]. 1975 Aug 18 [cited 2013 Feb 7];63(1):61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/810274>
73. Mears E. Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition* [Internet]. [cited 2013 Feb 7];12(7-8):479–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878138>
74. Ingenbleek Y, Young VR. Significance of transthyretin in protein metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.* [Internet]. 2002 Dec [cited 2013 Feb 7];40(12):1281–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553432>

75. McCorkle R, Young K. Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs.* [Internet]. 1978 Oct [cited 2013 Feb 7];1(5):373–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/250445>
76. Dorrepaal KL, Aaronson NK, van Dam FS. Pain experience and pain management among hospitalized cancer patients. A clinical study. *Cancer* [Internet]. 1989 Feb 1 [cited 2013 Feb 7];63(3):593–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2463876>
77. King KB, Nail LM, Kreamer K, Strohl RA, Johnson JE. Patients' descriptions of the experience of receiving radiation therapy. *Oncol. Nurs. Forum* [Internet]. [cited 2013 Feb 7];12(4):55–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3847996>
78. Greenberg DB, Sawicka J, Eisenthal S, Ross D. Fatigue syndrome due to localized radiation. *J. Pain Symptom Manage.* [Internet]. 1992 Jan [cited 2013 Feb 7];7(1):38–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538180>
79. Piper BF, Rieger PT, Brophy L, Haeuber D, Hood LE, Lyver A, et al. Recent advances in the management of biotherapy-related side effects: fatigue. *Oncol. Nurs. Forum* [Internet]. [cited 2013 Feb 7];16(6 Suppl):27–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2480583>
80. Kirchheiner K, Nout R, Lindegaard J, Petrič P, Limbergen E V, Jürgenliemk-Schulz I-M, et al. Do clinicians and patients agree regarding symptoms? A comparison after definitive radiochemotherapy in 223 uterine cervical cancer patients. *Strahlenther. Onkol.* [Internet]. 2012 Oct [cited 2012 Dec 19];188(10):933–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895624>
81. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh Y-C, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2013 Jan 3];22(17):3485–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337796>

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hüseyin Furkan

Soyadı:Öztürk

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 16.01.1984

Eğitimi:

2008- 2013 GÜTF Radyasyon Onkolojisi, Araştırma Görevlisi, Dr.

2002- 2008 Gazi Osman Paşa Tıp Fakültesi, Tokat

1999- 2002 Samanyolu Fen Lisesi, Ankara

1999- 1995 Gazi Anadolu Lisesi, Ankara

1995- 1990 Mimar Kemal İlköğretim Okulu, Ankara

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Radyasyon Onkolojisi Derneği,

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Bilimsel Etkinlikler:

1.-Hatice Şen, Özge Petek Erpolat, Bülent Eryurt, **Hüseyin Furkan Öztürk,**

Hatice Önder, Ömer Yazıcı, Serap Çatlı, Hüseyin Bora, Müge Akmansu :

Radyoterapi Planlamasında Magnetik Rezonans Görüntüleme Kılavuzluğunda

Hipokampus Tanımlaması: Gözlemciler Arasındaki Konturlama Farklılıklarının

Değerlendirilmesi. (10. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, 2012,

Poster Sunumu)

2-Hüseyin Furkan Öztürk, Hatice Şen, Hatice Önder, Özge Petek Erpolat,
Hüseyin Bora: Anaplastik Glial Tümörlü Hastalarda Multimodal Tedavi
Sonuçlarımız ((10. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, 2012, Poster
Sunumu)